

Vaccinovigilance: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2016

N. Albrecht, H. P. Ottiger

Impfstoffkontrolle, Institut für Virologie und Immunologie (IVI), Mittelhäusern

Zusammenfassung

Im Jahr 2016 wurden im IVI (Institut für Virologie und Immunologie) 107 Meldungen zu Reaktionen nach Anwendung zugelassener immunologischer Tierarzneimittel (TAM) eingereicht und ausgewertet. Die Meldungen wurden primär von Vertriebsfirmen (81) oder praktizierenden Tierärzten und Privatpersonen (26) übermittelt. Das Ziel des Vigilance-Meldesystems ist die Identifizierung von seltenen Ereignissen, um die einzelnen Risiken der Impfstoffanwendung einzuschätzen. Im vergangenen Jahr wurden bei 34% der eingegangenen Fälle den Zusammenhang zwischen Reaktion und Impfung als wahrscheinlich beurteilt. Wie in früheren Jahren betrafen die unerwünschten Wirkungen vorwiegend Kleintiere (48% Hunde, 21% Katzen) gefolgt von Rindern (13%). Beim Hund handelte es sich in rund der Hälfte der Meldungen um die Kombinationsimpfstoffe gegen Staupe, Hepatitis, Parvovirose, Parainfluenza und Leptospirose. Die gemeldeten Symptome wie Juckreiz, Gesichtssödem, akutes Erbrechen und Durchfall deuteten meist auf Formen von Überempfindlichkeit hin. Bei Katzen wurde unabhängig von der verabreichten Impfung am häufigsten Apathie beobachtet.

Schlüsselwörter: Vaccinovigilance, IVI, Impfstoff, Nebenwirkung, Sicherheit

Vaccinovigilance: Reports of adverse reactions in the year 2016

In the year 2016, 107 reports of adverse reactions following the application of various authorized vaccines were received and evaluated by the IVI (Institute of Virology and Immunology). The notifications were submitted primarily by marketing authorization holders (81) or veterinarians and private persons (26). The aim of the Vigilance System is the identification of rare events to assess the individual risks of the vaccine application. During the last year, the correlation between reaction and vaccination was considered probable in 34% of the cases. As in previous years, companion animals were involved in most of the adverse effects (48% dogs, 21% cats), followed by cattle (13%). In dogs, approximately half of the reports concern the combination vaccines against distemper, hepatitis, parvovirus, parainfluenza and leptospirosis. The reported symptoms, such as itching, facial edema, acute vomiting and diarrhea, usually indicated forms of hypersensitivity. In cats, apathy was most frequently observed regardless of the vaccination.

Keywords: vaccinovigilance, IVI, vaccine, adverse drug reactions, drug safety

<https://doi.org/10.17236/sat00123>

Eingereicht: 02.02.2017
Angenommen: 03.05.2017

Einleitung

In der Schweiz werden seit 2002 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von immunologischen Tierarzneimitteln (TAM) am Institut für Virologie und Immunologie (IVI) ausgewertet. Das Ziel des Vigilance-Meldesystems ist die Identifizierung von seltenen Ereignissen und Interaktionen. Trotz umfangreicher Prüfungen im Prozess einer Zulassung lassen sich die Risiken der Impfstoffanwendung erst unter Feldbedingungen zuverlässig einschätzen. Gemäss Heilmittelgesetz (HMG Art. 59 Abs. 1, Art. 59 Abs. 3) sind Fachpersonen, wie Tierärzte und Apotheker sowie Hersteller und Ver-

treiber verpflichtet, unerwünschte Reaktionen nach Anwendung von TAM zu melden. Nebst den Fachpersonen können sich auch Privatpersonen freiwillig am Meldesystem beteiligen. Die gesammelten Meldungen werden im IVI anhand von normierten Kriterien (Tabelle 1, ABON-System; EMEA, 2003) evaluiert und nach Beurteilung des Kausalzusammenhanges in eine der 4 möglichen Klassen A (wahrscheinlich), B (möglich), O (nicht klassifizierbar) oder N (unwahrscheinlich) eingeteilt. In der nachfolgenden Übersicht werden die im Jahr 2016 eingegangenen Meldungen zu immunologischen TAM sowie deren Auswertung in Bezug auf betroffene Tierarten, Art der unerwünschten Wirkung

Vaccinovigilance:
Gemeldete unerwünschte
Wirkungen im Jahr 2016

N. Albrecht, H. P. Ottiger

und vermutetem Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion vorgestellt.

Meldungen 2016

Eine Zusammenfassung der Meldungen von immunologischen TAM ist in den Tabellen 2–4 ersichtlich. Im Jahr 2016 wurden beim IVI 107 Meldungen (93 im Jahr 2015) zu unerwünschten Wirkungen eingereicht. Dies ist, im Vergleich zum Vorjahr, eine Zunahme von rund 13%. Von Tierärzten erfolgten 25, von den Herstellern und Vertriebsfirmen 81 Meldungen. Ein weiterer Fall wurde direkt von einem Tierhalter gemeldet. Der aktuelle Anteil der Meldungen in Bezug auf einzelne Tierarten ist in der Abbildung 1 grafisch dargestellt. Die Verteilung der Meldungen blieb weitgehend mit den früheren Jahren vergleichbar (Albrecht et al., 2015). Unerwünschte Reaktionen traten bei Kleintieren (48% bei Hunden, 21% bei Katzen) gefolgt von Rindern (13%), Pferden (8%), Schweinen (5%), Ziegen (3%) und Geflügel (1%) auf. Eine weitere Meldung betraf die Selbstinjektion beim Anwender. Weitere Einzelheiten zu den Tierarten werden in den folgenden Abschnitten besprochen. In Tabelle 4 sind die Meldungen anhand der Beurteilung des Kausalzusammenhanges mithilfe des ABON-Systems dargestellt. Im Jahr 2016 wurden bei 34% der eingegangenen Meldungen den Zusammenhang zwischen Reaktion und Impfung als wahrscheinlich beurteilt. Weiter wurde der Kausalzusammenhang in 36% als möglich, in 20% als nicht klassifizierbar und in 10% als unwahrscheinlich eingestuft.

Abbildung 1: Anteile der Meldungen im Jahr 2016, aufgeschlüsselt nach Tierart.

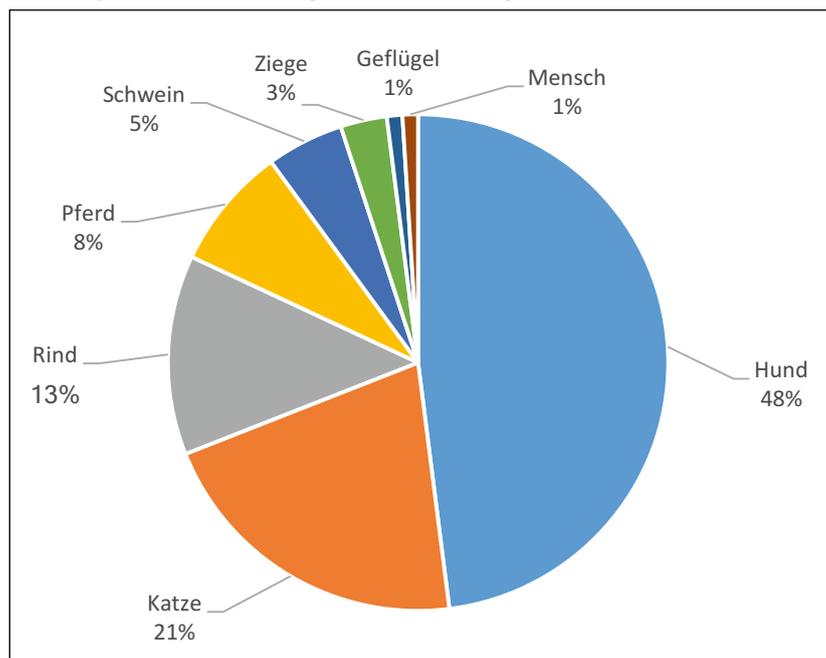


Tabelle 1: Kriterien der Kausalitätsbeurteilung nach dem internationalen ABON-System (EMA, 2003).

A «Wahrscheinlich»	Es liegt eine klare zeitliche wie pharmako-toxikologische Korrelation vor. Zudem darf keine andere Ursache für die beobachtete Nebenwirkung in Frage kommen
B «Möglich»	Andere Ursachen können nicht ausgeschlossen werden. Keine lückenlose zeitliche oder pharmako-toxikologische Korrelation.
O «Unklassifizierbar»	Kausalität kann wegen ungenügend detaillierter Information nicht ausreichend beurteilt werden.
N «Keine Kausalität»	Kausalität kann mit grosser Sicherheit ausgeschlossen werden. Es sind genügend Informationen vorhanden. Anforderung an Zuordnung so hoch wie A.

Hund

Im Jahr 2016 erreichten das IVI 51 Meldungen zu Hunden, was gegenüber dem Vorjahr (35) einen markanten Anstieg bedeutet. Bei den Angaben zur Rasse sind Chihuahuas mit 7 Fällen besonders häufig genannt. Mit je 3 Meldungen folgt der Golden Retriever, Labrador Retriever, American Staffordshire Terrier, Yorkshire Terrier und Zwergspitz. Diese Verteilung deckt sich mit den Befunden von anderen Ländern wie z. B. Deutschland (Hoffmann et al. 2016), wo der Chihuahua ebenfalls als die am häufigsten betroffene Rasse gilt. Wie in Tabelle 2 ersichtlich wurde beim Hund in rund der Hälfte der Meldungen über unerwünschte Reaktionen im Anschluss an die Kombinationsimpfstoffe gegen Staupe, Hepatitis, Parvovirose, Parainfluenza und Leptospirose berichtet. Eine kausale Zuordnung der Impfreaktion zu einer einzelnen Impfkomponekte ist kaum möglich. Tendenziell fällt in Europa ein steigender Anteil von Impfstoffen auf, die Leptospiren-Antigene enthalten (EMA, 2015). Zeitlich korreliert dieser Anstieg mit der Einführung von Leptospiroseimpfstoffen, die mehr als 2 Serovare enthalten. In der Schweiz ist dieser Trend bisher nicht klar ersichtlich, da es seit dem Einführungsjahr zu keinem signifikanten Anstieg mehr kam. In den meisten Fällen traten verschieden stark ausgeprägte Überempfindlichkeitsreaktionen wie Juckreiz und Ödembildung (insbesondere am Kopf) und gelegentlich auch Durchfall/Erbrechen auf. In einem Fall führte eine anaphylaktische Reaktion bei einem Welpen zum Tod, was äusserst selten vorkommt. Bei solch perakuten Geschehen ist eine Adrenalininjektion das Mittel der Wahl. In weniger akuten Fällen sind Antihistaminika und Entzündungshemmer angezeigt. Milde respiratorische Symptome wie Niesen, Schnarchen, Nasenausfluss und Husten wurden vorübergehend in 6 Hunden nach Verabreichung der intranasalen Impfung gegen Zwingerhusten festgestellt.

Tabelle 2: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln anhand von Symptomen im Jahr 2016. In einer Meldung können mehrere Symptome enthalten sein.

Spezies	total	Gemeldete Symptome												
		Apathie	Allergische Reaktion	Reaktion an Injektionsstelle	Durchfall/ Erbrechen	Schmerz	Mangelnde Wirksamkeit	Respiratorische Symptome	Fieber	Tod	Abort	Polyarthrit	ZNS – Symptome	Sonstiges
Hund	51	8	18	4	9	5		8	1	3	2	3	3	3
Katze	23	8	2	4	4	3	5	3	4	3		1		
Rind	14	1		3			6		1		1			2
Pferd	9	4	1	7		5			3					
Schwein	5	2	1						1	2	1			1
Ziege	3	1		1	1				1					1
Geflügel	1						1			1				
Mensch	1			1										
Total	107	24	22	20	14	13	11	11	11	9	4	4	3	8

Tabelle 3: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln anhand vom Impfstoffantigen im Jahr 2016.

Spezies	total	Impfstoffantigen															
		Staupe/Hepatitis/ Parainfluenza/Parvovirose/Leptospirose	Tollwut	Zwingerhusten/ Leptospirose	Zwingerhusten	Leishmaniose	Katzenseuche/ -schnupfen/Leukos	Katzenseuche/ -schnupfen	Moraxella bovis	Corona-/Rotavirus	Influenza/Tetanus	Influenza	Porcines Circovirus 2	E.Coli/Clostridien	Clostridien/ Pasteurellen	Kokzidiose	Andere
Hund	51	23	8	8	6	3											3
Katze	23						14	9									
Rind	14								7	4							3
Pferd	9										7	2					
Schwein	5												2	2			1
Ziege	3														3		
Geflügel	1															1	
Mensch	1												1				
Total	107	23	8	8	6	3	14	9	7	4	7	2	3	2	3	1	7

Katze

Bei Katzen wurde in Folge von Impfungen insgesamt 23 Meldungen eingereicht. Im Jahr 2016 wurden nur Fälle nach Verabreichung von Mehrfachimpfstoffen mit Komponenten der Katzenseuche/-schnupfen alleine oder in Kombination mit Leukose gemeldet. Es liegt keine Meldung zu einem Tollwutimpfstoff vor. Die bei Katzen allgemein am häufigsten festgestellten Impfreaktionen sind Apathie, zum Teil begleitet von Fieber, Durchfall/Erbrechen oder auch lokalen Reaktionen wie Schwellung an der Injektionsstelle. In 5 Fällen wurde zudem über mangelnde Wirksamkeit nach der Katzenschnupfen/-seuche/Leukose-Impfung berichtet. Dies hat sich nur bei einem Tier als wahrscheinlich herausgestellt. Die restlichen Fälle wurden als unwahrschein-

lich eingestuft oder konnten aufgrund von fehlenden Informationen nicht klassifiziert werden.

Rind

Zur Impfstoffanwendung beim Rind liegen für das Jahr 2016 insgesamt 14 Meldungen vor. Am häufigsten betroffen waren die Impfstoffe gegen Moraxella bovis und das Corona-/Rotavirus. Die Hälfte der Fälle war aufgrund von fehlenden Informationen nicht klassifizierbar und wurde in die Kategorie O eingeteilt. In 6 Fällen, wurde von mangelnder Wirksamkeit berichtet. Fünf der Meldungen betrafen den Moraxella-Impfstoff. Es wurden nur in einem Fall weitere Untersuchungen (Tupferprobe) eingeleitet, um den Erreger zu identifizieren. Das Ergebnis hat gezeigt, dass es sich bei den betroffenen

Vaccinovigilance:
Gemeldete unerwünschte
Wirkungen im Jahr 2016

N. Albrecht, H. P. Ottiger

Tabelle 4: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln anhand der Kausalität im Jahr 2016.

Spezies	total	Beurteilung nach Kausalität			
		A (wahrscheinlich)	B (möglich)	O (nicht klassifizierbar)	N (unwahrscheinlich)
Hund	51	11	32	3	5
Katze	23	10	2	8	3
Rind	14	5	0	7	2
Pferd	9	8	1	0	0
Schwein	5	0	3	2	0
Ziege	3	2	0	0	1
Geflügel	1	0	1	0	0
Mensch	1	0	0	1	0
Total	107	36	39	21	11

Tieren um einen Moraxella-Stamm handelte, gegen welchen die Impfung keinen Schutz bot. Vier Meldungen betrafen Rota- und Coronavakzine, kombiniert mit E. Coli Antigenen. Als Folgen wurde von lokaler Reaktion an der Injektionsstelle, Fieber und in einem Fall Abort berichtet.

Pferd

Zu Impfreaktionen beim Pferd wurden 9 Meldungen eingereicht. Alle betreffen das Influenzaantigen, darunter 7-mal kombiniert mit Tetanustoxoid. Fast alle Pferde zeigten als unerwünschte Wirkung lokale Schwellung an der Injektionsstelle. Begleitet wurde diese Symptomatik meist von Schmerz, Fieber und/oder Apathie. In der Regel konnten diese Reaktionen mittels Kühlen und entzündungshemmenden Medikamenten erfolgreich behandelt werden. Ein einzelnes Pferd zeigte nach der kombinierten Impfung eine allergische Reaktion in Form von Urtikaria, welche ohne weitere Therapie abklang.

Schwein

Im 2016 wurde von 5 Reaktionen nach Impfung von Schweinen berichtet. Darunter finden sich je 2 Meldungen zu Circovirusvakzinen und E. coli/Clostridien-Impfstoff sowie ein Fall zur kombinierten Rotlauf/Parvovirose Impfung. Die Symptomatik zeigte sich sehr unterschiedlich. Neben Schockgeschehen, verbunden mit Todesfällen, wurde über Apathie sowie einmalig über Fieber und einen Abort berichtet. Die Impfung gegen das porcine Circovirus führte in 2 Fällen zum Tod von Ferkeln. In beiden Fällen konnte eine falsche

Lagerung als Ursache für die Reaktion vermutet werden. Die Flasche mit dem Impfstoff wurde nach Öffnung mehrere Wochen aufbewahrt, bevor sie zur Immunisierung der Ferkel verwendet wurde. Gemäss Fachinformation sollte dieser Impfstoff sofort nach dem Öffnen verwendet werden, da sonst unvorhersehbare unerwünschte Wirkungen oder toxische Reaktionen nicht ausgeschlossen werden können.

Ziege

Zu Impfreaktionen von Ziegen liegen insgesamt 3 Berichte zum kombinierten Impfstoff mit Clostridien- und Pasteurellen-Antigenen vor. Die Symptome der betroffenen Tiere waren vielfältig; so traten Apathie, Fieber, Durchfall und auch eine lokale Schwellung an der Impfstelle auf.

Geflügel

Zu Geflügel wurde im 2016 eine Meldung eingereicht. Sie betraf die vermutete ungenügende Wirksamkeit einer Kokkzidienimpfung bei Hühnern. Die Sektion der verstorbenen Tiere ergab als Todesursache Kokkzidiose, eine Typisierung des Erregers wurde aber nicht durchgeführt. Eine mangelnde Wirksamkeit ist möglich, konnte aber nicht definitiv bestätigt werden.

Mensch

Eine einzelne Meldung betraf eine Selbstinjektion beim Mensch, mit anschliessender lokaler Schwellung an der Einstichstelle. Obwohl es sich um einen öladjuvanshaltigen Impfstoff handelte, heilte die Injektionsstelle komplikationslos ab. Es soll hier nochmals deutlich darauf hingewiesen werden, dass im Falle einer Selbstinjektion von öladjuvanshaltigen Impfstoffen unverzüglich einen Arzt aufzusuchen ist. Ohne sofortige medizinische Versorgung kann es zu nekrotisierenden gangränösen Entzündungen kommen, was bis zum Amputieren der Gliedmasse führen kann.

Schlussfolgerung

Die Vaccinovigilance ist nach wie vor ein wichtiges Werkzeug zur Überwachung und Garantie der sicheren Anwendung von immunologischen TAM in der Schweiz.

Die Anzahl der im Jahr 2016 eingereichten Meldungen (107) unerwünschter Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln hat, im Vergleich zum Vorjahr, um 13% zugenommen. Eine höhere Melderate erhöht die Wahrscheinlichkeit, seltene Ereignisse zu entdecken und entsprechende Massnahmen einzuleiten.

Dank

Wir möchten uns bei allen Beteiligten bedanken, welche sich in diesem Jahr bemühten, Meldung zu erstatten. Wir hoffen auch in Zukunft auf eine engagierte Beteiligung am Vigilance-System, welches einen wichtigen Beitrag leistet zur Sicherheit von veterinärmedizinischen Arzneimitteln.

Vaccinovigilance:
Gemeldete unerwünschte
Wirkungen im Jahr 2016

N. Albrecht, H. P. Ottiger

Vaccinovigilance: effet indésirables annoncés en 2016

En 2016, 107 annonces de réactions après l'utilisation de médicaments immunologiques enregistrés ont été faites et analysées à l'IVI (Institut de Virologie et d'Immunologie). Ces annonces ont été faites principalement par les firmes distribuant ces produits (81) ou par les vétérinaires praticiens et des personnes privées (26). Le but du système d'annonce est d'identifier les événements exceptionnels afin d'estimer les risques individuels de l'utilisation de vaccins. L'année dernière, 34% des cas annoncés ont été considérés comme vraisemblablement en rapport avec la vaccination. Comme les années précédentes, les effets indésirables concernaient principalement les petits animaux (chiens 48%, chats 21%) suivis par les bovins (13%). Chez le chien, il s'agissait pour environ une moitié d'annonces en relation avec des vaccins combinés contre la maladie de Carré, l'hépatite, la parvovirose, la parainfluenza et la leptospirose. Les symptômes annoncés comme des démangeaisons, un œdème de la face, des vomissements aigus ou de la diarrhée indiquaient la plupart du temps des formes d'hypersensibilité. Chez les chats, indépendamment du vaccin appliqué, c'est l'apathie qui était le plus souvent rapportée.

Vaccinovigilanza: le notifiche degli effetti indesiderati nel 2016

Nel 2016 sono state inoltrate all'IVI (Istituto di virologia e di immunologia) 107 notifiche per reazioni occorse dopo l'impiego di medicinali veterinari (MVet) immunologici omologati. Le notifiche inoltrate provenivano principalmente da distributori (81) seguiti da studi veterinari e da privati (26). Scopo di questo sistema di notifiche di vigilanza è l'identificazione di reazioni rare in modo da poter valutare i singoli rischi legati all'uso del vaccino. Durante lo scorso anno, nel 34% dei casi notificati la relazione tra reazione e vaccinazione è stata valutata come probabile. Come negli anni passati gli effetti indesiderati sopravvenivano in particolare nei piccoli animali (48% cani, 21% gatti) seguiti dai bovini (13%). Circa la metà delle notifiche riguardavano la vaccinazione combinata di cimurro, epatite, parvovirose, parainfluenza e leptospirosi nei cani. I sintomi più significativi di ipersensibilità erano prurito, edemi del muso, vomiti acuti e diarrea. Nei gatti si è potuto osservare, indipendentemente dal vaccino somministrato, dell'apatia.

Literatur

Albrecht N., Ottiger H. P.: Vaccinovigilance Schweiz: Gemeldete unerwünschte Wirkungen während der letzten 13 Jahre. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2016, 158: 251–258.

EMA: Veterinary pharmacovigilance 2015 – public bulletin, EMA/CVMP/818155/2015., 2016.

EMEA: CVMP Guideline on harmonising the approach to causality assessment for adverse reactions to veterinary medicine products, 2003.

HMG (Heilmittelgesetz): Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte, SR 812.21, 2000.

Hoffmann A. et al.: Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe: Analyse der Nebenwirkungsmeldungen im Jahr 2015. Deutsches Tierärzteblatt 8/2016: 1176–1178.

Korrespondenz

Nathalie Albrecht
Institut für Virologie und Immunologie
Sensemattstrasse 293
3147 Mittelhäusern
Tel. 058 469 93 54
Fax 058 469 92 22
E-Mail: vaccinovigilance@ivi.admin.ch