

Vaccinovigilance: Gemeldete unerwünschte Wirkungen immunologischer Tierarzneimittel im Jahr 2018

P. Rogger¹, N. Herrmann¹, HP. Ottiger¹

¹Impfstoffkontrolle, Institut für Virologie und Immunologie (IVI), 3147 Mittelhäusern

Zusammenfassung

Das Ziel des Vaccinovigilance-Meldesystems ist die Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Anwendung von immunologischen Tierarzneimitteln (TAM) in der Schweiz. Dazu zählt neben UAW auch eine vermeintlich ungenügende Wirksamkeit der Impfstoffe. Als Zulassungsstelle für immunologische TAM ist das Institut für Virologie und Immunologie (IVI) zuständig für die Betreuung des Meldesystems. 162 Meldungen zu zugelassenen immunologischen TAM wurden im Jahr 2018 registriert. Während die meisten Meldungen über die jeweiligen Zulassungsinhaber erfolgten (79%), nahmen auch praktizierende Tierärzte (18%) ihre Meldepflicht wahr. Fünf Meldungen wurden von Privatpersonen eingereicht (3%). Die Berichte betrafen vorwiegend Hunde (43%), wobei verschiedene Terrierrassen und Chihuahuas am häufigsten genannt wurden. Weitere Meldungen betrafen Katzen (16%), Rinder (14%) und Pferde (14%). Aktuell wurden deutlich mehr Meldungen zu Katzen (+26) und Pferden (+23) registriert, nachdem im Vorjahr weniger Meldungen zu diesen Spezies vorgelegt hatten (11, resp. 5). Die meisten Meldungen basierten auf der Anwendung von Kombinationsimpfstoffen gegen Staupe, Hepatitis, Parvovirose und Parainfluenza mit/ohne Leptospirose beim Hund sowie Katzenschnupfen und -seuche bei der Katze. In 29.6% aller eingegangenen Fälle wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen der Impfung und der Impfreaktion als wahrscheinlich beurteilt.

Schlüsselwörter: Impfstoff, IVI, Nebenwirkung, Pharmakovigilanz, Sicherheit, Wirksamkeit

Vaccinovigilance: Reported adverse reactions of immunological veterinary medicinal products in 2018

The registration of adverse events after the use of immunological veterinary medicinal products (VMP) is the aim of the vaccinovigilance reporting system in Switzerland. Adverse events comprise suspected adverse reactions and lack of expected efficacy. Since the Institute of virology and immunology (IVI) is the competent authority for the regulation of immunological VMP in Switzerland, the reporting system is administrated by the IVI. In 2018, 162 reports concerning authorized immunological VMP were received. While most of the reports were submitted by the marketing authorization holders (79%), practicing veterinary surgeons contributed to the reporting system, too (18%). Five reports were submitted by private persons (3%). Dogs were mainly affected (43%) with several terrier breeds and chihuahuas being the most frequently reported dog breeds. Further reports were related to cats (16%), cattle (14%) and horses (14%). Recently, the numbers of reports concerning cats (+26) and horses (+23) have considerably increased after there had been clearly less reports concerning these species (11 and 5, respectively) in the previous year. Most of the reports were based on the application of combined vaccines against canine distemper, hepatitis, parvovirus and parainfluenza with or without leptospirosis in dogs as well as cat flu and feline panleukopenia in cats. In 29.6% of the submitted cases, the causality assessment between the vaccination and the reaction described was evaluated probable.

Key words: Vaccine, IVI, adverse reaction, pharmacovigilance, safety, efficacy

<https://doi.org/10.17236/sat00206>

Eingereicht: 20.02.2019
Angenommen: 13.03.2019

Vaccinovigilance:
Gemeldete unerwünschte
Wirkungen immunologi-
scher Tierarzneimittel im
Jahr 2018

P. Rogger, N. Herrmann,
HP. Ottiger

Einleitung

Das Vaccinovigilance-Meldesystem zur Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Anwendung von immunologischen Tierarzneimitteln (TAM) wird in der Schweiz seit 2002 vom Institut für Virologie und Immunologie (IVI) betrieben¹⁻³.

Gemäss der schweizerischen Heilmittelgesetzgebung sind Fachpersonen wie Tierärzte und Apotheker sowie Produktions- und Vertriebsfirmen von Heilmitteln verpflichtet, UAW nach Anwendung von TAM an die zuständigen Behörden zu melden. Auch Privatpersonen haben die Möglichkeit, Meldung zu erstatten⁴.

Die Meldungen werden anhand von international normierten Kriterien klassifiziert (Tabelle 1)⁵. Nach der Beurteilung eines Kausalzusammenhangs zwischen der Anwendung des Impfstoffs und der beobachteten Reaktion wird jeder Fall einer der vier möglichen Hauptkategorien A (wahrscheinlich), B (möglich), O (nicht klassifizierbar/nicht eindeutig) oder N (unwahrscheinlich) zugeordnet. Aus Übersichtsgründen wird in der vorliegenden Publikation auf die Unterteilung von Kategorie O verzichtet. Basierend auf der Kausalitätsbeurteilung besteht anschliessend die Möglichkeit, Modifikationen der Arzneimittelinformation zu veranlassen.

Die Erfassung von Vaccinovigilance-Meldungen ist essentiell, um Sicherheit und Wirksamkeit eines Impfstoffs laufend zu überprüfen. Obwohl diese Aspekte im Rahmen der Zulassungsprozesse intensiv geprüft werden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass insbesondere seltene Fälle von UAW oder rassetypische Variationen bzgl. der Wirksamkeit erst nach Anwendung der Präparate ersichtlich werden⁶. Einen Überblick über die Situation in Europa bietet der jährlich erscheinende Bericht der European Medicines Agency (EMA)⁷, wobei die Daten von 2018 noch ausstehen.

In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschliesslich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen beiderlei Geschlechts.

Meldungen 2018

Übersicht

Im Jahr 2018 wurden beim Institut 162 Vaccinovigilance-Meldungen eingereicht, was im Vergleich zum Vorjahr (128) einer Zunahme der Anzahl Meldungen von 27% entspricht.

Abbildung 1 gibt Auskunft über den Verlauf der Anzahl jährlich eingereicherter Meldungen in den letzten 10 Jahren mit Aufteilung nach den betroffenen Tierarten^{1-3, 8-12}. Grundsätzlich lässt sich bzgl. der Anzahl Meldungen eine ansteigende Tendenz erkennen. Da ein Spontanmeldesystem vielen verschiedenen Faktoren unterliegt (z.B. Neuzulassungen, Medienberichte, etc.), sind spezifische Gründe für einen Anstieg nicht eindeutig eruierbar. Bei den Tierarten gibt es zum Teil erhebliche Schwankungen zwischen den Jahren.

79% der Meldungen wurden 2018 durch die Zulassungsinhaber gemeldet, während 18% der Fälle direkt durch die Tierärzteschaft und 3% durch Privatpersonen gemeldet wurden.

Wie in den Jahren zuvor waren Hunde im Jahr 2018 am häufigsten betroffen (70), gefolgt von Katzen (26), Rindern (23), Pferden (23), Schweinen (10), Ziegen (10), Schafen (2), Geflügel (2) und Kaninchen (1). Ein Fall betraf zudem die versehentliche Selbstinjektion eines Impfstoffs.

In den Tabellen 2 und 3 werden die im Jahr 2018 am IVI eingegangenen Meldungen in Bezug auf die beschriebene Impfreaktion sowie die im immunologischen TAM enthaltenen Antigene aufgeführt. Die Einzelheiten zu den jeweiligen Tierarten, Impfreaktionen und Impfantigenen werden in den folgenden Abschnitten, geordnet nach der Anzahl Meldungen pro Tierart, detailliert besprochen.

Eine mögliche Kausalität zwischen der Anwendung des immunologischen TAM und der beschriebenen Reaktion wurde in 29.6% aller Fälle als „wahrscheinlich“ (Kategorie A), in 40.1% als „möglich“ (B) und in 3.7%

Tabelle 1: Kriterien der Kausalitätsbeurteilung nach dem internationalen ABON-System.

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 lückenhafte zeitliche pharmako-toxikologische Korrelation.
O	Nicht klassifizierbar (O), nicht eindeutig (O1)	Kausalität kann wegen ungenügend detaillierter Informationen (O) oder ungenügend eindeutiger Informationen (O1) nicht beurteilt werden.
N	Keine Kausalität	Kausalität kann mit grosser Sicherheit ausgeschlossen werden. Es sind genügend Informationen vorhanden. Anforderungen an Zuordnung so hoch wie bei Kategorie A.

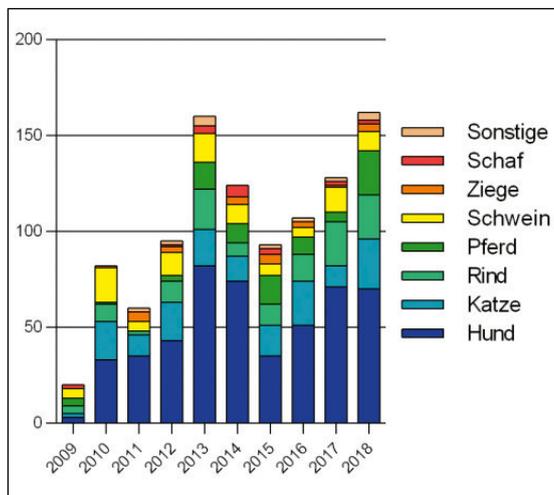


Abbildung 1: Immunologische Tierarzneimittel. Verlauf der Anzahl jährlich eingereicherter Vaccinoverveillance-Meldungen in den letzten 10 Jahren, aufgeschlüsselt nach Tierart. Sonstige: Geflügel, Kaninchen, Anwender (Mensch), Yak. 2009-2010: Meldungen im Rahmen der offiziellen Impfkampagne gegen das Blauzungenvirus wurden nicht berücksichtigt.

als „unwahrscheinlich“ (N) eingestuft. 26.5% aller Meldungen waren nicht geeignet, um eine Kausalitätsbeurteilung vorzunehmen (O) (Tabelle 4).

Hund

Im Jahr 2018 wurden dem Institut 70 Fälle zu UAW oder ungenügender Wirksamkeit nach Impfstoffanwendung beim Hund gemeldet. Besonders häufig betroffen waren Terrierrassen (Jack Russel, Boston, Yorkshire, West Highland White, Irish, Welsh Terrier) mit zwölf Fällen sowie Chihuahuas mit sieben Fällen. Die Rasseverteilung deckt sich weitgehend mit einem Report aus Deutschland, der sich mit den eingegangenen Nebenwirkungsmeldungen aus dem Jahr 2015 befasste¹³. In Tabelle 3 wird ersichtlich, dass mehr als die Hälfte der Meldungen auf Impfungen mit Kombinationsimpfstoffen gegen Staupe, Hepatitis, Parvovirose, Parainfluenza («DHPPi»), Leptospirose und teilweise Tollwut zurückgehen. Ein eventueller negativer Einfluss durch Leptospiren-Antigene allein oder in Kombination mit anderen aktiven Bestandteilen wird diskutiert, seit in Deutschland ein Anstieg der Vaccinoverveillance-Meldungen mit dem Inverkehrbringen eines neuen Impfstoffs gegen Leptospirose assoziiert wurde¹³.

Die Hunde zeigten in den meisten Fällen Apathie, Hypersensitivitätsreaktionen (meistens Ödembildung im Kopf- oder Augenbereich) oder lokale Reaktionen wie Schmerz oder Schwellung an der Injektionsstelle. Gelegentlich wurden gastrointestinale Symptome wie Erbrechen, Inappetenz oder Durchfall registriert. Ferner wurde in total drei Meldungen berichtet, dass insgesamt vier Hunde nach der Impfstoffapplikation verstorben seien.

Die Kausalität zwischen Impfung und Tod konnte hierbei nur in einem der drei Fälle als „wahrscheinlich“ eingestuft werden (Kategorie A): Das Tier war an einer anaphylaktischen Reaktion gestorben. Mangelnde Wirksamkeit wurde zweimal gemeldet: Eine Hündin wurde positiv auf Leishmaniose getestet, nachdem sie dagegen geimpft worden war. Hierbei ist von grosser Relevanz, dass der zugelassene Impfstoff gegen Leishmaniose das Infektionsrisiko deutlich verringert, jedoch nicht nicht komplett eliminiert. Ein weiterer Hund zeigte Symptome von Zwingerhusten, obwohl die entsprechende Impfung dagegen regelmässig erfolgt war. Aufgrund eines Mangels an Informationen oder Diagnostikresultaten konnte keiner der beiden Fälle von vermeintlich ungenügender Wirksamkeit als „wahrscheinlich“ eingestuft werden (Kategorien B und O). Insgesamt wurde bei den Hunden in 37% der Fälle ein Kausalzusammenhang als „wahrscheinlich“ (Kategorie A) beurteilt.

Katze

Nachdem im Jahr 2017 elf Vaccinoverveillance-Meldungen nach der Impfstoffanwendung bei Katzen eingegangen waren, erreichten das Institut im Jahr 2018 26 Meldungen. Die meisten Fälle standen in Zusammenhang mit der Verabreichung von Kombinationsimpfstoffen gegen das feline Calicivirus, feline Rhinotracheitisvirus mit/ ohne *Chlamydomphila felis* («Katzenschnupfen») sowie gegen das feline Panleukopenievirus («Katzenseuche»). In einigen Fällen waren zudem Komponenten gegen die feline Leukose beteiligt.

Die häufigsten Reaktionen waren Apathie, Inappetenz/ Anorexie und Hyperthermie, gefolgt von Erbrechen und Durchfall. In sechs Meldungen wurde zudem über ungenügende Wirksamkeit berichtet, wobei ausschliesslich Impfstoffe gegen Katzenschnupfen und Katzenseuche betroffen waren. Aufgrund von mangelnder Diagnostik oder der Missachtung von Anwendungshinweisen konnte kein Fall vermeintlich ungenügender Wirksamkeit als «wahrscheinlich» beurteilt werden (Kategorien B, O oder N). In einer Meldung wurde über den Todesfall von zwei Katzenwelpen berichtet. Zwei von sechs Tiere seien nach der Impfung gegen Katzenschnupfen/-seuche nach einer kurzen Phase von Inappetenz und Schwäche verstorben. Auch diese Meldung erlaubte aufgrund von fehlenden Informationen keine Kausalitätsbeurteilung (Kategorie O).

Insgesamt wurde in den meisten Fällen (15) ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen der Impfstoffanwendung und der gemeldeten Reaktion hergestellt (Kategorie B), zwei weitere Fälle konnten als „wahrscheinlich“ klassifiziert werden (Kategorie A).

Keine Meldungen liegen vor zu feline Injektionsstellen-assoziierten Sarkomen (FISS), deren Entstehung mit

Vaccinoverveillance:
Gemeldete unerwünschte
Wirkungen immunologischer
Tierarzneimittel im
Jahr 2018

P. Rogger, N. Herrmann,
HP. Ottiger

Vaccinovigilance:
Gemeldete unerwünschte
Wirkungen immunologi-
scher Tierarzneimittel im
Jahr 2018

P. Rogger, N. Herrmann,
HP. Ottiger

der Proliferation von Fibroblasten und Myofibroblasten in Bereichen chronischer Entzündung (an Injektionsstellen) in Zusammenhang gebracht wurden¹⁴.

Rind

Beim Rind liegen für das Berichtsjahr insgesamt 23 Meldungen vor. Am häufigsten betroffen waren Impfstoffe gegen Trichophytie und *Moraxella bovis*, gefolgt von Rota-/Coronavirusvakzinen sowie ein Impfstoff gegen *Dictyocaulus viviparus*. Analog zum Vorjahr war in den meisten Fällen ein Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit gemeldet worden, wovon in zwei Fällen ein möglicher Kausalzusammenhang hergestellt werden konnte (Kategorie B): Beim ersten Fall wurde bei neun von 33 gegen Dictyocaulose geimpften Rindern 15 Tage nach der Impfung Husten, Dyspnoe und Hyperthermie festgestellt, was mit einer Lungenwurmerkrankung einhergehen könnte. Im zweiten Fall wurde bei drei von über 400 gegen *Moraxella bovis* geimpften Rindern Keratokonjunktivitis diagnostiziert. Da bei beiden Fällen keine aetiologische Diagnose vorlag, konnte der Kausalzusammenhang «wahrscheinlich» (Kategorie A) nicht ausgesprochen werden.

In weiteren Fällen wurden respiratorische Symptome, Hyperthermie oder Lokalreaktionen als UAW gemeldet. Vier Meldungen hatten über eine Assoziation von aufgetretenen Todesfällen mit applizierten Impfstoffen

berichtet, wobei in einem Fall ein wahrscheinlicher Kausalzusammenhang eruiert wurde (Kategorie A). Der Tod war aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion eingetreten, die direkt nach der Impfung aufgetreten war. Solche Fälle sind häufig durch plötzlich einsetzende, heftige respiratorische Erscheinungen gekennzeichnet¹³. In einem weiteren Fall wurde eine Anaphylaxie als Ursache für den darauf erfolgten Spätabort einer zuvor geimpften Kuh verantwortlich gemacht. Eine Publikation aus dem Jahr 2014, die das Auftreten von Aborten als Impfnebenwirkung diskutiert, bewertet das Abortieren als «sehr seltene» Impfreaktion. Allein der zeitliche Zusammenhang zur Impfung reicht nicht aus, um einen Abort als UAW eines Impfstoffs zu bezeichnen¹⁵.

Pferd

Beim Pferd liegen fürs Jahr 2018 23 Meldungen zu UAW nach Impfstoffanwendung vor, nachdem im Jahr 2017 lediglich fünf Fälle gemeldet wurden. Betroffen waren ausschliesslich Impfstoffe gegen die Equine Influenza mit/ohne Tetanustoxoid. Die Mehrheit der Pferde zeigte eine lokale Schwellung an der Injektionsstelle, die gelegentlich zu Bewegungseinschränkungen und Muskelsteifheit auf der entsprechenden Seite führten. Begleitet wurden die Lokalreaktionen meist von Hyperthermie und/oder Apathie. In über 65% der Fälle wurde der Kausalzusammenhang zwischen der Impfung

Tabelle 2: Immunologische Tierarzneimittel. Meldungen über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Jahr 2018, aufgeschlüsselt nach der Art der Reaktion. Eine Meldung kann mehrere Reaktionen beschreiben.

Tierart	Anzahl Meldungen	Gemeldete Reaktionen														
		Apathie	Lokalreaktion Injektionsstelle	Hyperthermie	Inappetenz, Anorexie	Mangelnde Wirksamkeit	Allergische Reaktion	Erbrechen	Schmerz	Tod	Respiratorische Symptome	Durchfall	ZNS-Symptome	Abort	Lahmheit	Sonstige
Hund	70	26	15	8	11	2	19	14	10	3	9	7	4	1		18
Katze	26	12	1	8	9	6	1	5	2	1	1	2			1	9
Rind	23		3	4	1	9	1		1	4	5	2	1	1		2
Pferd	23	11	15	14	4		1		5							10
Schwein	10	1	1			6		1		7		2				
Ziege	4	1	3							1			1			1
Schaf	2		1												1	
Geflügel	2					2				1						1
Kaninchen	1		1													
Mensch	1		1													
Total	162	51	41	34	25	25	22	20	18	17	15	13	6	2	2	41

Tabelle 3: Immunologische Tierarzneimittel. Meldungen über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Jahr 2018, aufgeschlüsselt nach der Indikation oder Art des Impfstoffantigens. Eine Meldung kann mehrere Indikationen/Antigene betreffen.

Spezies	Anzahl Meldungen	Indikation/Impfstoffantigen																				
		Leptospiren	DHPPi*	Zwingerhusten	DHPPi*/Leptospirose	Tollwut	Katzenschnupfen, Katzensauchose	Katzenschnupfen, Katzensauchose, feline Leukose	Felines Leukämievirus	Trichophyton	Moraxella bovis	Bovines Rotavirus, bovines Coronavirus	Dictyocaulus viviparus	Equine Influenza, Tetanus	E.coli, Clostridien	Porzines Circovirus Typ 2	Clostridien, Pasteurellen, Mannheimien	Moderhinke	Aviäre infektiöse Anämievirus	Bordetellen, Pasteurellen	Clostridien, Pasteurellen	Sonstige
Hund	70	27	21	14	13	12																7
Katze	26						25	6	5													
Rind	23									8	7	4	3									5
Pferd	23													24								2
Schwein	10														5	3						2
Ziege	4																6					
Schaf	2																	3				
Geflügel	2																		3			
Kaninchen	1																				1	
Mensch	1																					1
Total	162	27	21	14	13	12	25	6	5	8	7	4	3	24	5	3	6	3	3	1	1	16

* DHPPi: Staupevirus, Canines Adenovirus Typ 2, Canines Parvovirus, Canines Parainfluenzavirus

und der gemeldeten Reaktion als „wahrscheinlich“ eingestuft (Kategorie A).

Schwein

Impfungen beim Schwein führten im Berichtsjahr zu zehn Vaccinoverwachungsmeldungen, wobei in 50% der Fälle Vakzine gegen *Escherichia coli*-Enterotoxikose und *Clostridium perfringens*-Enteritis eingesetzt worden waren. Weitere Meldungen basieren auf Impfstoffen gegen das porcine Circovirus Typ 2 oder kombinierten Vakzinen gegen das porcine Parvovirus und *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Rotlauf). In sieben Meldungen wurden Ferkelverluste beschrieben, die in sechs Fällen mit vermeintlich ausbleibender Wirksamkeit des Impfstoffs gegen Ferkeldurchfall in Verbindung gebracht wurden. Es handelte sich dabei ausschliesslich um Mutterschutzimpfungen, die eine passive Immunisierung der neugeborenen Ferkel hätten induzieren sollen. Aufgrund meist unzureichender Informationen und/oder fehlender Diagnostik konnte die Kausalitätsbeurteilung bei keinem der beschriebenen Meldungen über vermeintlich ungenügende Wirksamkeit als „wahrscheinlich“ klassifiziert werden. In einem Fall wurde der Impfstoff gegen Ferkeldurchfall inkorrekt angewendet, da das Prä-

parat nach der Eröffnung des Behältnisses nicht innerhalb der von der Produktionsfirma angegebenen Aufbewahrungsfrist verwendet worden war. Es soll hier nochmals darauf hingewiesen werden, dass die deklarierte Schutzwirkung der immunologischen TAM nicht garantiert werden kann, wenn die Anwendungshinweise auf der Fachinformation nicht eingehalten werden.

Ziege

Vier Berichte zu Impfreaktionen bei Ziegen wurden im Jahr 2018 eingereicht. Es handelte sich ausschliesslich um kombinierte Clostridien-, Pasteurellen- und *Mannheimia*-Impfstoffe, deren Anwendung bei drei der vier Fällen zu unkomplizierten Lokalreaktionen an der Injektionsstelle geführt hatte. In einem Fall war der Impfstoff irrtümlicherweise intramuskulär statt subkutan verabreicht worden. Die beiden betroffenen Ziegen entwickelten daraufhin hochgradige neurologische Symptome (Tremor, Krämpfe, Lethargie) und wurden 48 Stunden später euthanasiert. In jenem Fall konnte aufgrund der Missachtung von Anwendungshinweisen («off-label use») und fehlender Sektionsresultate keine Kausalitätsbeurteilung vorgenommen werden (Kategorie O). Sicherheit und Wirksamkeit von immunologi-

Vaccinovigilance:
Gemeldete unerwünschte
Wirkungen immunologi-
scher Tierarzneimittel im
Jahr 2018

P. Rogger, N. Herrmann,
HP. Ottiger

schen TAM können von der Herstellerfirma nur garantiert werden, wenn die Anwendungshinweise in der Packungsbeilage strikt eingehalten werden. Von der Verabreichung eines Arzneimittels über eine nicht dokumentierte Applikationsroute wird abgeraten.

Schaf

Zwei Fälle von UAW nach der Anwendung von Impfstoffen gegen die Moderhinke bei Schafen wurden im Berichtsjahr gemeldet. Eine Meldung informierte über lokale Impfreaktionen bei zwölf geimpften Schafen, die andere vermutete einen Zusammenhang zwischen der Impfstoffapplikation und dem Auftreten von intermittierender Lahmheit bei einem Teil des Bestands 48 Stunden nach der Impfung. Beim zweiten Fall handelte es sich eindeutig um eine Missachtung der Anwendungshinweise, wurde doch versehentlich jedem Tier eine doppelte Dosis injiziert.

Geflügel

Zu den Geflügelimpfstoffen erreichten das Institut im Berichtszeitraum zwei Meldungen. Bei beiden Fällen wurde die Wirksamkeit von einem Lebendimpfstoff gegen das aviäre infektiöse Anämievirus (CIAV) beanstandet, nachdem in einem kommerziellen Mastbetrieb bei Küken von geimpften Elterntieren vermehrt Abgänge wegen Kükenanämie festgestellt worden waren. Im Rahmen von betriebsinternen Abklärungen bei stichprobenartig entnommenen Blutproben wurde serologisch nachgewiesen, dass die CIAV-Antikörpertiter mehrheitlich ungenügend waren. Durch intensive labordiagnostische Untersuchungen der verwendeten Herstellungschargen konnte eruiert werden, dass der entsprechende Impfstoff

bezüglich seiner Wirksamkeit vollumfänglich den Anforderungen entsprach. Dies zeigte, dass die ungenügende Schutzrate in den betroffenen Beständen nicht durch ein vermeintliches Wirksamkeitsdefizit des Impfstoffs ausgelöst wurde, sondern vermutlich durch Fehler bei der Anwendung, wie z.B. bei der Dosierung, Lagerung/Transport (Kühlkette) oder der Verabreichung. Lebendimpfstoffe stellen besonders hohe Anforderungen an eine korrekte Anwendung, da lebende Organismen als aktive Substanzen eingesetzt werden.

CIAV ist weltweit verbreitet und kann bei Hühnerküken eine hochgradige Immundepression und Anämie verursachen, was in kommerziellen Geflügelmastbetrieben zu hohen wirtschaftlichen Verlusten führen kann¹⁶.

Kaninchen

Eine Vaccinovigilance-Meldung wurde registriert im Rahmen der Anwendung eines kombinierten Bordetellen- und Pasteurellenimpfstoffs für Kaninchen. Bei einem geimpften Einzeltier hatten sich Abszesse an der Injektionsstelle gebildet, die chirurgisch und antibiotisch behandelt werden mussten.

Keine Meldungen liegen vor zu Impfreaktionen oder ungenügender Wirksamkeit nach der Anwendung einer nicht zugelassenen Vakzine gegen die Chinaseuche (RHDV-1, RHDV-2), die mittels vom Institut ausgestellter Sonderbewilligung in die Schweiz importiert werden kann. Im Berichtsjahr wurden über 50'000 Injektionsdosen zur Einfuhr beantragt. Im Jahr 2011 war in Europa erstmalig auf die Bedrohung durch RHDV-2 aufmerksam gemacht worden¹⁷.

Tabelle 4: Immunologische Tierarzneimittel. Meldungen über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Jahr 2018, aufgeschlüsselt nach der Kausalitätsbeurteilung.

Spezies	Anzahl Meldungen	Kausalitätskategorie			
		A	B	O	N
Hund	70	26	31	11	2
Katze	26	2	15	7	2
Rind	23	1	8	12	2
Pferd	23	15	5	3	0
Schwein	10	1	2	7	0
Ziege	4	0	3	1	0
Schaf	2	1	1	0	0
Geflügel	2	0	0	2	0
Kaninchen	1	1	0	0	0
Mensch	1	1	0	0	0
Total	162	48	65	43	6

A: Wahrscheinlich; B: Möglich; O: Nicht klassifizierbar/nicht eindeutig; N: Keine Kausalität

Mensch

Eine Meldung betraf die versehentliche Selbstinjektion eines Impfstoffs mit anschließendem Anschwellen des betroffenen Fingers. Die Injektionsstelle heilte nach vier Tagen komplikationslos ab.

Auch wenn es sich beim beschriebenen Fall nicht um einen mineralöhlhaltigen Impfstoff handelte, soll hier deutlich darauf hingewiesen werden, dass bei Selbstinjektionen von Impfstoffen mit mineralöhlhaltigen Adjuvantien unverzüglich ein Arzt aufzusuchen ist. Ohne sofortige medizinische Versorgung können gangränöse Entzündungen und im schlimmsten Fall die Amputation einer Gliedmasse nicht ausgeschlossen werden¹⁸.

Schlussfolgerungen

Die Anzahl der Vaccinovigilance-Meldungen, die im Jahr 2018 eingegangen sind, hat im Vergleich zum Vorjahr um 27% deutlich zugenommen. Eine wesentliche Zunahme der gemeldeten Fälle hatte im Vorjahr bereits das System der allgemeinen Pharmakovigilance der TAM verzeichnet¹⁹. Da ein Spontanmeldesystem vielen verschiedenen Faktoren unterliegt, sind Gründe für ei-

nen Anstieg der Anzahl eingegangener Meldungen nicht eindeutig eruierbar. Von einer Zunahme der Anzahl Meldungen kann demnach nicht automatisch auf ein potentiell vorhandenes Sicherheitsdefizit der zugelassenen immunologischen TAM geschlossen werden.

Trotz umfangreichen klinischen Prüfungen, die im Vorfeld einer Zulassung durchgeführt werden, können gewisse Sicherheitsrisiken der Impfstoffanwendung erst beim Einsatz unter Praxisbedingungen zuverlässig eingeschätzt werden. Eine stetige Melderate erhöht die Wahrscheinlichkeit, auch seltene Ereignisse zu entdecken, damit gegebenenfalls entsprechende Massnahmen eingeleitet werden können. Die Vaccinovigilance bleibt nach wie vor ein wichtiges Instrument zur Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von immunologischen TAM im Feld.

Danksagung

Wir möchten uns bei allen Beteiligten bedanken, die im Jahr 2018 Meldung erstattet haben. Wir hoffen auch weiterhin auf eine aktive und engagierte Beteiligung aller am Vaccinovigilance-Meldesystem.

Vaccinovigilance:
Gemeldete unerwünschte
Wirkungen immunologi-
scher Tierarzneimittel im
Jahr 2018

P. Rogger, N. Herrmann,
HP. Ottiger

Vaccinovigilance: effets indésirables des médicaments immunologiques pour animaux annoncés en 2018

L'objectif du système de vaccinovigilance est d'identifier les effets indésirables pouvant survenir à la suite de l'utilisation de médicaments immunologiques pour animaux en Suisse. En plus des effets indésirables, le système couvre aussi les cas d'absence d'efficacité souhaitée. Comme l'institut de virologie et d'immunologie (IVI) est l'autorité compétente en matière des médicaments vétérinaires immunologiques, il est chargé de gérer le système d'annonces de vaccinovigilance. En 2018, 162 notifications ont été soumises concernant des médicaments vétérinaires immunologiques approuvés commercialement. Bien que la plupart des notifications aient été envoyées par les sociétés d'enregistrement (79%), les vétérinaires praticiens (18%) et les particuliers (3%) ont également contribué avec des annonces. Les effets indésirables concernaient principalement les chiens (43%), surtout les chihuahuas et les terriers. Les chiens furent suivis des chats (16%), des bovins (14%) et des chevaux (14%). Comparé aux années précédentes, il y a eu une nette augmentation des notifications concernant les chats (+26) et les chevaux (+23). La plupart des annonces concernait des vaccins combinés contre la maladie de Carré, l'hépatite, la parvovirose et la parainfluenza avec ou sans composants contre la leptospirose

Vaccinovigilanza: notifiche di effetti indesiderati nei medicinali immunologici veterinari per l'anno 2018

Lo scopo del sistema di notifica di vaccinovigilanza è di identificare in Svizzera gli effetti indesiderati che possono sorgere dopo l'uso di medicinali immunologici ad uso veterinario (Mvet). Oltre agli effetti indesiderati viene inclusa una presunta insufficiente efficacia dei vaccini. L'Istituto di virologia e immunologia (IVI) è l'organismo di riferimento per la sorveglianza del sistema di notifica degli effetti indesiderati dei medicinali ad uso veterinario. Nel 2018 sono state registrate 162 notifiche di effetti indesiderati di medicinali immunologici approvati. Anche se la maggior parte delle notifiche proveniva dai detentori di autorizzazioni di commercio (79%), i veterinari hanno pure contribuito alle notifiche (18%). Cinque notifiche sono state inoltrate da privati (3%). I rapporti riguardavano principalmente i cani (43%) e in modo particolare Chihuahua e varie razze di Terrier. Altre notifiche riguardavano gatti (16%), bovini (14%) e cavalli (14%). Quest'anno vi è stato un incremento di notifiche per i gatti (+26) e per i cavalli (+23) rispetto all'anno precedente (rispettivamente 11 e 5). La maggioranza delle notifiche riguardava, nei cani, l'uso di vaccini combinati contro il cimurro, l'epatite, la parvovirose e la parainfluenza con o senza leptospirosi mentre nei gatti la rinotracheite e la

Vaccinovigilance: Gemeldete unerwünschte Wirkungen immunologischer Tierarzneimittel im Jahr 2018

P. Rogger, N. Herrmann, HP. Ottiger

chez les chiens, ou des vaccins contre le coryza et la panleucopénie chez les chats. Dans 29.6% des cas, la relation entre la réaction et l'utilisation du vaccin a été jugée probable.

Mots clés: Vaccin, IVI, effet indésirable, pharmacovigilance, sécurité, efficacité

panleucopenia. Nel 29,6% di tutti i casi ricevuti, è stata considerata probabile una relazione causale tra la vaccinazione e la reazione ad essa.

Parole chiave: Vaccino, IVI, effetti indesiderati, farmacovigilanza, sicurezza, effetto

Literatur

- ¹ Albrecht N, Ottiger HP. Vaccinovigilance: Gemeldete unerwünschte Wirkungen während der letzten 13 Jahre. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 04/2016: 251-258.
- ² Albrecht N, Ottiger HP. Vaccinovigilance: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2016. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 08/2017: 423-427.
- ³ Albrecht N, Ottiger HP. Vaccinovigilance: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2017. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 10/2018: 607-611.
- ⁴ Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG), SR 812.21, 2000. Art. 59. Meldepflicht, Meldesystem, Melderecht (accessed 04.02.2019). <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20002716/index.html>
- ⁵ European Medicines Agency (EMA). Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products, EMA/CVMP/PhVWP/552/2003, 2013. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/recommendation-harmonising-approach-causality-assessment-adverse-events-veterinary-medicinal_en-0.pdf (accessed 07.02.2019)
- ⁶ de Briyne N, Gopal R, Diesel G, Iatridou D, O'Rourke D. Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. *Vet Rec Open* 2017, 4:000224. doi:10.1136/vetreco-2017-000224.
- ⁷ European Medicines Agency (EMA): Veterinary pharmacovigilance 2017 – public bulletin, EMA/697615/2017, 2018.
- ⁸ Müntener CR, Bruckner L, Stuerer A, Althaus FR, Caduff-Janosa P. Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2009. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 12/2010: 575-583.
- ⁹ Müntener CR, Bruckner L, Stuerer A, Althaus FR, Caduff-Janosa P. Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2010. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 02/2012: 57-65.
- ¹⁰ Müntener CR, Bruckner L, Kupper J, Althaus FR, Caduff-Janosa P. Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2011. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 12/2012: 513-519.
- ¹¹ Müntener CR, Bruckner L, Kupper J, Althaus FR, Schaeublin M. Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2012. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 11/2013: 613-620.
- ¹² Müntener CR, Bruckner L, Kupper J, Althaus FR, Schaeublin M. Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2013. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 11/2014: 519-525.
- ¹³ Hoffmann A, Schwedinger E, Werner G, Cussler K. Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe: Analyse der Nebewirkungsmeldungen im Jahr 2015. *Deutsches Tierärzteblatt* 8/2016: 1176-1178.
- ¹⁴ Porcellato I, Menchetti L, Branchelente C, Sforma M, Reginato A, Lepri E, Mechelli L. Feline Injection-Site Sarcoma: Matrix Remodeling and Prognosis. *Vet. Pathol.* 02/2017;204-211.
- ¹⁵ Cussler K. Abortgeschehen bei Rindern nach einer Impfung. *Deutsches Tierärzteblatt.* 6/2014;800-803.
- ¹⁶ Mayr A, Kaaden OR. Viruskrankheiten der Tiere. In: Mayr A, Rolle M (eds.), *Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre.* 8. Edition. Enke Verlag, Stuttgart, DE, 2007: 136-343.
- ¹⁷ Schirrmeyer H, Cussler K. Neue RHD-Virusvariante in Frankreich festgestellt. *Deutsches Tierärzteblatt* 6:746-747, 2011.
- ¹⁸ Meyer G, Jegou F, Hamel JF, Boels D. Risks linked to accidental inoculation of humans with veterinary vaccines: a 7-year prospective study. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2019: 56(9):852-855.
- ¹⁹ Müntener CR, Kupper J, Naegeli H, Gassner B. Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2017. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 02/2019;107-112.

Korrespondenz

Dr. Hans-Peter Ottiger
Institut für Virologie und Immunologie (IVI)
Sensemattstrasse 293
3147 Mittelhäusern
Tel. 058 469 93 54
Fax 058 469 92 22
E-Mail: vaccinovigilance@ivi.admin.ch