

Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit des Impfstoffs Purevax RCP, Aktenzeichen DE-PEI-2007-0174

Gemeldet von G. Germes-Goritzka & B. Goritzka
Carlo-Schmid-Str. 18
47608 Geldern

Wir haben für die abschließende Bewertung des Verdachts auf mangelhafte Wirksamkeit hinsichtlich der Katzenseuche- Erkrankung (Panleukopenie) folgende Unterlagen berücksichtigt:

1. Ihre Meldung zu Purevax RCP, Aktenzeichen DE-PEI-2007-0174
2. Die letzten drei Sicherheitsberichte über alle Nebenwirkungen (regelmäßig aktualisierte Berichte, sog. PSURs [Periodic Safety Update Reports]) für Purevax RCP über den Zeitraum September 2005 bis Februar 2007
3. Meldungen in der deutschen Datenbank von Anfang März 2007 bis Ende Dezember 2007

Zu 1.: Ihre Meldung zu Purevax RCP, Aktenzeichen DE-PEI-2007-0174

Aus der sehr ausführlichen Meldung mit ihren zahlreichen Anlagen werden hier nur die zur Beurteilung des Impfstoffs Purevax RCP erforderlichen Angaben herangezogen:

Kater Yorick (*08.03.2007) Rasse Norwegische Waldkatze, geimpft am 19.04., 03.05. und 31.05.2007 mit Purevax RCP, Ch.-B: L202167

Die Katze erkrankt am 15.08.2007 als zweites Tier im Bestand mit dem Verdacht einer möglichen Infektion an Katzenseuche. Das Tier verstirbt am 19.08.2007. Die pathologische Untersuchung bestätigt die Diagnose Panleukopenie (Katzenseuche). Virologisch wird Parvovirus nachgewiesen, molekularbiologisch felines Parvovirus.

Den vorliegenden Angaben konnten wir entnehmen, dass Yorick im Alter von sechs Wochen (19.04.) erstmalig mit Purevax RCP geimpft worden war. Weitere Impfungen folgten im Alter von acht Wochen (03.05.) und im Alter von 12 Wochen (31.05.) mit Purevax RCPFeLV. Grundsätzlich ist die Purevax-Palette gemäß der Gebrauchsinformation ab einem Lebensalter von acht Wochen für die Erstimpfung vorgesehen. Nur in Ausnahmefällen ist hiervon abzuweichen, z.B. wenn sicher ist, dass das Tier keine maternalen Antikörper aufgenommen hat. Auch wenn Yorick später mutterlos per Hand aufgezogen wurde, so hatte er doch zumindest am ersten Lebenstag die Gelegenheit Muttermilch aufzunehmen.

Er hat weder am ersten Tag noch in den darauf folgenden Tagen nur einen Schluck Muttermilch bekommen. Und weil wir uns absolut sicher waren, hat er die erste Impfe mit 6 Wochen bekommen. Auch sollten Sie nicht versuchen, etwas aus der Gebrauchsinformation zu interpretieren, das so nicht in ihr enthalten ist.

Es gibt in der Gebrauchsinformation keinen Hinweis, dass man Tiere in einem Alter von unter 8 Wochen **nicht impfen darf. Es wird nur gesagt, dass das Anwendungsgebiet die aktive Immunisierung von Katzen ab einem Alter von 8 Wochen ist. Hintergrund dafür dürften wohl die von Ihnen so gerne zitierten maternalen Antikörper sein. Und wie Sie selber einräumen, gibt es Situationen, die eine Impfung in der 6. Woche zulassen. Einen Hinweis, dass ggf. eine frühere Impfung als in der 8. Woche zu Schädigungen beim Tier führen, gibt es nicht. Das einzige, was also anzunehmen ist, ist, dass eine Impfung in der 6. Woche beim Vorliegen maternaler Antikörper rausgeschmissenes Geld ist. Und das soll doch nicht Ihr Problem sein! Und um es noch einmal zu wiederholen: Yorick hatte keine maternalen Antikörper!**

Da Ihre gesamte Zucht sehr gut durchgeimpft ist, bekommen die Kitten mit der Milchaufnahme (Kolostrum) in den ersten Lebensstunden einen hohen Anteil mütterlicher Antikörper. Diese mütterlichen Antikörper persistieren unterschiedlich lang und sind bei den einzelnen

Kitten unterschiedlich hoch. Während mütterliche Antikörper im Alter von 6 bis 8 Wochen bei Impfungen gegen verschiedene Erkrankungen wie z.B. Katzenschnupfen von untergeordneter Bedeutung sind, liegt bei den maternalen Antikörpern gegen das Parvovirus eine Besonderheit vor: In Abhängigkeit von ihrer Höhe zum Zeitpunkt der Kolostrumaufnahme können diese sehr lange (bis zu 12 Wochen, in Ausnahmefällen auch bis zu 16 Wochen), wenn auch zunehmend deutlich niedriger, bestehen bleiben.

Truyen empfiehlt sogar, die Katzen vor dem Belegen durch eine Impfung zu boostern, damit ein hoher maternaler Antikörpertiter in den Kitten induziert wird und sie in den ersten Lebenswochen gut geschützt sind. Damit wäre ja dann aber auch das Impfschema 8., 12, und 16. Woche hinfällig!

Ein niedriger Antikörpertiter, gemessen im sog. Hämagglutinationshemmungstest (HAH) ist 1:16 oder gemessen im Virusneutralisationstest (VN) 1:20, schützende Titer sind im HAH ab 1:80 zu erwarten, im VN ab 1:40. Als hohe Impfantikörpertiter sind im HAH Titer zu bewerten, die größer oder gleich (\geq) 1:256 sind, im VN Titer von $> 1:160$. Antikörpertiter, die infolge einer Infektion erworben werden, sind i.d.R. deutlich höher.

Was heißt in diesem Zusammenhang deutlich höher? 1:640, $> 1:2000$ oder was?

Diese Werte sind allerdings als Orientierungshilfen zu sehen und keine absoluten Angaben, da bislang kein standardisiertes, laborübergreifendes Prüfverfahren für die Bestimmung von Antikörpern gegen Parvoviren festgelegt wurde. Eine Standardmethode mit festgeschriebenen Verfahren gibt es nur für die Bestimmung von Tollwutantikörpertitern.

Daher müssen wir davon ausgehen, dass Yorick zu einem Zeitpunkt geimpft wurde, an dem noch ein hoher Spiegel maternale Antikörper vorhanden war, der vermutlich auch den Erfolg der zweiten Impfung und möglicherweise der dritten Impfung so stark beeinträchtigte, dass das Tier keinen ausreichenden Impfschutz entwickeln konnte und an Panleukopenie erkrankte.

Bei Yoricks Mutter wurde im November 2007 ein Titer von 1:640 festgestellt. Sie wurde am 6.7.2006 mit Purevax RCPCh FeLV geimpft. Yorick wurde am 8.3.2007 geboren. Da die Titerbestimmung nach der „florierenden Parvovirose-Infektion“ in unserem Bestand erfolgt, ist davon auszugehen, dass der Titer zurzeit von Yoricks Geburt nicht höher sondern eher niedriger war.

Und nun machen wir mal etwas, was Sie ja so gut beherrschen. Wir ergehen uns in Annahmen.

Auszug aus den ABCD-Guidelines;

Kitten serum antibody titres are generally equivalent to 50 % of those of the dam. However, the antibody level is also dependent on the individual colostrum intake.

Sollte der arme Kerl, rein hypothetisch, einen maternalen Antikörpertiter von 1:640 gehabt haben, so wäre dieser Titer bei einer angenommenen Halbwertszeit von 10 Tagen nach 6 Woche zwischen 1:80 bis 1:40. Damit bestände nach Truyen noch die Möglichkeit einer Interferenz mit der Impfung. Dass aber der Titer dann in der 8. und 12. Woche noch so hoch gewesen sein sollte, dass er mit der Impfung interferierte, ist aber wohl auszuschließen!

Wenn Sie schon Annahmen machen, dann bitte in alle Richtungen und nicht tendenziell nur in eine Richtung, und zwar so, dass ein Versagen des Impfstoffes nie in Betracht kommt. Wir hätten etwas mehr Neutralität erwartet!

Jungtier Zeppo (*12.05.2007), Rasse Norwegische Waldkatze, geimpft am 05.07 und 02.08.2007 mit Purevax RCP, Ch.-B: L207183:

Das Tier hatte bis zum 14.08.2007 Kontakt zu den zwei anderen an Parvovirose verstorbenen Katzen Yorick und Shakira und erkrankte am 19.08.2007. Katzensuche wurde

zunächst von der Tierärztin aufgrund Ihrer Erfahrung ausgeschlossen. Eine Leukozytenzählung ergab normale Werte. Das Tier zeigte Erbrechen, aber keinen Durchfall. Am 22.08.2007 wurde das Tier aufgrund eines sehr schlechten Zustandes eingeschlafert. Eine gesicherte pathologische oder virologische Diagnose liegt nicht vor. Das Tier wurde zwar mit einem Schnelltest (bei seinen neuen Besitzern) positiv auf Parvovirus getestet, allerdings wurden noch mindestens zwei andere Katzen des Bestands, die letztlich nicht an Parvovirose erkrankt sind, ebenfalls positiv getestet.

Da haben wir aber Glück gehabt, dass das Feliserin ohne Nebenwirkungen seinen Zweck erfüllt hat! Bei Zeppo befand sich nur seine Schwester Zoé, die ebenfalls positiv durch einen Kottest getestet wurde. Weitere Katzen haben diese Leute nicht. Ich kann daher nur davon ausgehen, dass Sie mit der zweiten Katze unsere Fiola meinen.

Es ist erstaunlich, dass Sie bei Zeppo nicht auch mit dem Vorhandensein von maternalen Antikörpern argumentieren. Dass dürfte wohl auch schwerlich möglich sein bei einem Titer der Mutterkatze von 1:40 im November 2007, nachdem die Katze das letzte mal am 2.8.2007 zusammen mit den Kitten geimpft wurde.

Da keine pathologische Untersuchung stattfand und der klinische Verlauf als nicht typisch für Katzenseuche beschrieben wurde, ist der Kausalzusammenhang als möglich, aber nicht als wahrscheinlich, einzustufen.

Das ist Ihre Meinung. Worauf begründen Sie sie denn? Erbrechen und Austrocknung gehören zu den Anzeichen der Parvoinfektion. Wie Sie aber der Gesamtschilderung des Ablaufs entnehmen können, zeigte keine Katze bei diesem Geschehen den klassischen Parvoverlauf!

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Kater Yorick an Parvovirose erkrankt und verstorben ist. Bei dem Jungtier Zeppo ist das Vorliegen einer Panleukopenie nicht eindeutig geklärt. Das Ergebnis eines Parvovirose-Schnelltests und die Gesamtumstände lassen dies nur vermuten.

Wollen Sie damit sagen, dass die Ergebnisse des Parvovirose-Schnelltests so ungenau sind, dass man sie nicht als Parvo-Nachweis nehmen kann? Im Zusammenhang mit Feliserin hatten wir noch eine „florierende Parvovirose-Infektion“. Sie sollten Ihre Untersuchungsberichte im Zusammenhang sehen und sich merken, was an welcher Stelle Sie behaupten! Und auch sollten Sie den Fall als Ganzes betrachten und nicht versuchen, alles in unterschiedliche Einzelschicksale zu zerstückeln!

Zu 2.: Sicherheitsberichte (PSURs) über Nebenwirkungen

Die PSURs geben einen Überblick über alle Nebenwirkungsmeldungen in der EU und ggf. auch in Drittländern. In den letzten drei Berichten zu Purevax RCP über einen Zeitraum von 1½ Jahren sind nur wenige Meldungen enthalten, die sich auf den Verdacht einer mangelhaften Wirksamkeit beziehen. In den insgesamt 11 Meldungen wird in den meisten Fällen über respiratorische Erkrankungen berichtet. Nur bei zwei Meldungen wird über ein Infektionsgeschehen berichtet, das dem Katzenseuchekomplex zugeordnet werden könnte. Bei beiden Fällen kommen jedoch andere wesentliche Faktoren hinzu (inkomplettes Impfschema, andere zeitgleiche Infektionen), die eine verminderte Immunitätsausbildung bewirkt haben könnten.

Die geringe Anzahl an Meldungen lässt keinen Rückschluss auf die tatsächliche Wirksamkeit des Impfstoffes zu, da davon auszugehen ist, dass die wenigsten Züchter, die Parvoinfektionen in ihrem Bestand haben, eine Meldung an Ihr Institut machen, bzw. dass die meisten der geimpften Tiere gar keinen Kontakt zu Parvoviren haben. Eine Überprüfung des Impfstoffes hätte in diesem Fall Klarheit über die Wirksamkeit des Impfstoffes geschaffen. Aber leider sind ja sechs Tiere noch nicht genug, um tätig zu werden.

Bei den anderen Purevax-Impfstoffen mit Parvoviruskomponente (Purevax RCP FeLV, Purevax RCPCh FeLV, Purevax RCPCh) bietet sich für den genannten Zeitraum ein vergleichbares Bild.

Aus den PSURs ergeben sich bisher keine Hinweise auf eine ungenügende Wirksamkeit von Purevax RCP oder anderen Impfstoffen dieser Produktlinie mit einer Parvovirus-Komponente.

Zu 3.: Meldungen in der deutschen Datenbank

In der deutschen Datenbank sind seit dem Stichtag für den letzten PSUR (1. März 2007) außer Ihrer Meldung noch 11 weitere Berichte zu dem Impfstoff Purevax RCP eingegangen. Zwei dieser Meldungen beziehen sich auf den Verdacht einer mangelhaften Wirksamkeit bei der Parvovirus-Komponente. Beim ersten Bericht liegt keine ausreichende Grundimmunisierung vor. Bei dem zweiten Fall liegt ein Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit nahe. In diesem Fall ist ebenfalls eine norwegische Waldkatze betroffen.

Gesamtbewertung:

Impfungen verleihen einem sehr hohen Anteil ordnungsgemäß behandelter Tiere einen verlässlichen Schutz. Ein 100%iger Schutz ist jedoch bei keiner Impfung zu erreichen.

Die Schutzwirkung ist abhängig von der Art der Erkrankung, bei Parvovirose ist sie im Allgemeinen sehr hoch. Dennoch kann es in Einzelfällen zu Erkrankungen kommen. Die Ursachen für ein solches individuelles Geschehen können vielfältig sein und lassen sich nicht immer ermitteln. Neben dem Impfstoff selbst, können viele weitere Faktoren eine Rolle spielen, die im Impfling selber (z.B. maternale Antikörper wie vermutlich bei Yorick (**Um uns zu wiederholen: das bestreiten wir! Siehe unsere Anmerkungen zu Yorick!**)), andere zeitgleiche Erkrankungen, rassespezifische oder andere genetische Einflüsse, „Low-“ oder „Non-Responder“, der Impfstoffanwendung (z.B. Handhabung und Lagerung des Impfstoffs) oder in den Begleitumständen (z.B. Stressfaktoren wie Ausstellungen, extremer Infektionsdruck, Haltungsbedingungen) liegen.

Nach dieser schönen Auflistung möchten wir Ihnen die Frage stellen, die wir auch den Vertreterinnen der Firma Merial bei ihrem Besuch bei uns gestellt haben: **Wann schützt eine Impfung denn eigentlich noch?**

Im Zusammenhang auf die eingeschränkte Wirkung einer Impfung beim Vorhandensein maternalen Antikörper möchte ich auf eine Aussage der Firma Merial hinweisen, die auch Frau Dr. Duchow vorliegt: In den Zulassungsstudien aller Impfstoffe wird die minimal protektive Dosis eines Impfstoffes – **auch bei Anwesenheit maternalen Antikörper** - ermittelt. Die Chargendosis liegt über dieser protektiven Dosis.

Zu den geschilderten Ereignissen in Bezug auf den Impfstoff Purevax RCP ergeben sich aus den letzten drei periodischen Sicherheitsberichten keine Anhaltspunkte für eine mangelhafte Wirksamkeit oder einen Qualitätsmangel der Parvovirus-Komponente. Gleiches gilt für die anderen Produkte der Purevax-Palette (Purevax RCP FeLV, Purevax RCPCh FeLV, Purevax RCPCh).

Unter den Meldungen, die seit dem Stichtag für den letzten Sicherheitsbericht im Jahr 2007 in Deutschland zu dem Impfstoff Purevax RCP eingegangen sind, befindet sich - außer Ihrer Meldung - noch ein weiterer Bericht, bei dem der begründete Verdacht einer mangelhaften Wirksamkeit besteht. In diesem Fall war auch ein Jungtier der Rasse „Norwegische Waldkatze“ betroffen. Auch hier ist ein Einfluss hoher maternalen Antikörper auf den Impferfolg nicht auszuschließen.

Der Verdacht auf eine mangelhafte Wirksamkeit bei einem Impfstoff erhärtet sich immer dann, wenn Erkrankungen gehäuft und unabhängig voneinander vorkommen. Dies ist für den Impfstoff Purevax RCP bisher nicht der Fall. Anhaltspunkte für einen Qualitätsmangel gibt es derzeit nicht. Bei den beschriebenen Fällen wurden unterschiedliche Chargen des Impfstoffs eingesetzt.

Der Ausbruch der Parvovirose in Ihrem Bestand zeichnet sich durch einen perakuten Verlauf aus.

An dieser Stelle räumen Sie eine untypische Verlaufsform ein, bei Zeppo führt aber ein klinischer Verlauf, der als nicht typisch für Katzenseuche beschrieben wurde, dazu, dass der Kausalzusammenhang als möglich, aber nicht als wahrscheinlich, einzustufen ist.

Aus den zusätzlichen virologischen Untersuchungen an der Uni Leipzig geht hervor, dass es sich um ein gängiges Virusisolat ohne besondere Virulenzeigenschaften handelt.

Bei den Todesfällen sind Jungtiere bis zu einem Jahr betroffen, die alle eine Grundimmunisierung erfahren haben. Da sämtliche noch klinisch gesunden Tiere des Bestandes mit einem Serum gegen die Parvovirose passiv immunisiert wurden, bleibt letztlich ungeklärt, ob die restlichen Tiere des Bestands aufgrund der Impfungen aktiv oder durch die Serumgabe passiv geschützt waren. Eine komplette Durchseuchung des Bestandes ist jedenfalls anzunehmen.

Die Frage lässt sich dahingehend erweitern, ob die älteren Tiere nicht durch die vorangegangenen Impfungen mit Mitteln anderer Hersteller geschützt waren!

Bisher wurden zwei Berichte zu dem Impfstoff Purevax RCP (Yorick/Zepo und ein weiterer Bericht) über eine mangelhafte Wirksamkeit bei der Parvovirus-Komponente bei norwegischen Waldkatzen vorgelegt. Hinzu kommen noch zwei Berichte bezüglich dieser Rasse, die andere Impfstoffe gegen Parvovirose (Shakira - Nobivac RCP, und ein Fall aus der Datenbank zu Purevax RCPCh FeLV) betreffen.

Beziehen Sie sich hier nur auf Meldungen, in denen es zu einem Krankheitsausbruch gekommen ist oder beinhaltet diese Angabe auch Meldungen, die auf einen geringen Titer nach der Impfung mit diesem Impfstoff hinweisen? Liegen Ihnen Meldungen auf eine ungenügende Wirkung ohne Krankheitsfolgen vor?

Bei den zukünftigen Bewertungsberichten über Katzenimpfstoffe wird auf Meldungen bezüglich dieser Rasse besonders geachtet werden.

Da wir Norwegische Waldkatzen züchten, ist die Resonanz auf unseren Fall in dem Kreis der Norwegezüchter besonders hoch. Wie wir der Firma Merial schon vorgeschlagen haben, könnte doch eine Felduntersuchung durchgeführt werden, um diese Frage zu klären. Aber anscheinend besteht daran ja kein Interesse und es wird lieber abgewartet, bis unter Umständen neue Todesfälle zu beklagen sind. Zwei Meldungen reichen nicht aus, die Wirksamkeit des Impfstoffs in Frage zu stellen, sind aber ausreichend, um ggf. ein rassespezifisches Problem daraus zu machen!

Aus Ihrer Meldung gibt es Hinweise auf den Verdacht einer ungenügenden Wirksamkeit von Purevax RCP, die aber nach der bisherigen Datenlage zurzeit noch keinen konkreten Verdacht für einen Qualitäts- oder Wirksamkeitsmangel begründen. Ihre Meldung wird in den nächsten Sicherheitsbericht eingehen, der dann auch alle anderen Meldungen aus dem europäischen Raum mit berücksichtigt. Die Beurteilung dieses Berichts wird Mitte des Jahres bei der europäischen Arzneimittelagentur vorliegen.