

# Vakzineassoziierte Sarkome bei Katzen

G. Loesenbeck

Prakt. Tierarzt 80: 3,176-181 (1999)

© Schlütersche GmbH & Co. KG, Verlag und Druckerei

ISSN 0032-681 X

**ZUSAMMENFASSUNG:** Ein Zusammenhang von Leukose- und Tollwutimpfungen mit der Sarkomentstehung bei Katzen in Impflokalisationen gilt als sehr wahrscheinlich. Auf die Anzahl der Injektionen bezogen wird eine niedrige Inzidenz der Tumorentwicklung von 1:10 000 angenommen. Als wichtigster Faktor für ein erhöhtes Risiko werden Mehrfachimpfungen in einer Lokalisation angegeben.

*Schlüsselwörter:* Sarkom, Impfung, Leukose, Tollwut, Katze

## Vaccine-associated sarcomas in cats

**SUMMARY:** An association of vaccination in cats against leucosis and rabies and the development of sarcoma in vaccination-sites is most likely. Related to the amount of injections the incidence is low, 1 :10.000 is suspected. The most important risk factor seems to be multiple vaccination in one site.

*Key words:* sarcoma, vaccination, leucosis, rabies, cat

## Einleitung

Fibrosarkome sind häufige Tumore bei Katzen (Mauldin 1997; Wilcock 1993). Die Tumore treten in unterschiedlichen Lokalisationen und Altersgruppen mit verschiedenen Ätiologien auf und werden zur Zeit mit erhöhter Aufmerksamkeit betrachtet (Nagel 1998). Seit Anfang der neunziger Jahre nimmt die Diskussion darüber zu, ob ein Bezug zwischen der routinemäßigen Vakzinierung von Katzen und der Entwicklung von Fibrosarkomen in den Impflokalisationen besteht (Hendrick u. Goldsmidt 1991). Aufgrund der empirischen Daten mit einer Häufung der Tumore in den Impflokalisationen besonders im Nackenbereich und zwischen den Schulterblättern (Abb. 1) muß es als bewiesen angesehen werden, daß es bei Katzen Sarkome gibt, die mit Impf inj ektionen assoziiert sind (Lester et al. 1996).

Es liegen Fallbeschreibungen vor, in denen Zusammenhänge von Impfungen mit verschiedenen mesenchymalen Tumoren gesehen werden (Brooks 1994; Dubielzig et al. 1993; Hendrick u. Esplin et al. 1996), von zahlenmäßiger Bedeutung sind zur Zeit nur die Fibrosarkome.

## Mechanismen der Tumorentstehung

Bei der Impfung wird eine deutliche Immunreaktion für eine ausreichende Antikörperbildung gewünscht. Dabei kommt es nach der Injektion zu einer Entzündung, die mit Fibroblastenproliferation einhergeht (Abb. 2). Dieser Prozeß kann bei Katzen scheinbar eher tumorös entarten als bei anderen Tieren. So können bei Fibrosarkomen aus Vakzinelokalisationen regelmäßig Übergänge zwischen Entzündung und Tumorentstehung festgestellt werden (Esplin et al. 1993; Hendrick et al. 1992; LaRue et al. 1998; Mauldin 1997). Generell wird bei Fibrosarkomen aus Impflokalisationen ein höheres Maß an Entzündung, Nekrose und Zellpleomorphismus gefunden als bei Fibrosarkomen aus anderen Lokalisationen (Abb. 3). Es ist aber nicht geklärt, ob bei vakzineassoziierten Sarkomen immer zuerst eine granulomatöse Entzündung vorgelegen haben muß (Burton u. Mason 1997; Doddy et al. 1996; Hendrick u. Brooks 1994).

Als begünstigend für die Tumorentstehung werden eine Reihe von Faktoren diskutiert, die sowohl durch die eingesetzten Vakzinen bedingt sind, als auch bei den betroffenen Katzen liegen. Die genauen Mechanismen sind noch nicht geklärt. Wahrscheinlich sind mehrere der aufgeführten Gründe beteiligt.

## Als Vakzinefaktoren werden diskutiert:

- Adjuvantien
- Impfantigene
- chemische Kontamination
- virale Kontamination
- Zellkulturfaktoren bei der Vakzineherstellung

Von diesen Faktoren sind besonders die hochimmunogenen Adjuvantien in der Diskussion und dabei vor allem das Aluminium. Die Bedeutung der chronischen Entzündung für die Tumorentstehung durch den Verbleib des Aluminiums im Gewebe wird diskutiert (Esplin et al. 1993; Hendrick u. Goldsmidt 1991; Hendrick et al. 1992; Vanselow 1987). Tumorentwicklungen sind aber auch von Impfstoffen ohne Adjuvantien sowie modifizierten Lebendvakzinen bekannt (Kass et al. 1993). Das Aluminium ist relativ leicht im Gewebe nachweisbar, so daß es als Marker für ein impfinduziertes Sarkom dient (Hendrick u. Goldsmidt 1991). Der Nachweis allein kann aber nicht als ausreichender Beweis für die ursächliche Beteiligung angesehen werden (Macy u. Hendrick 1996).

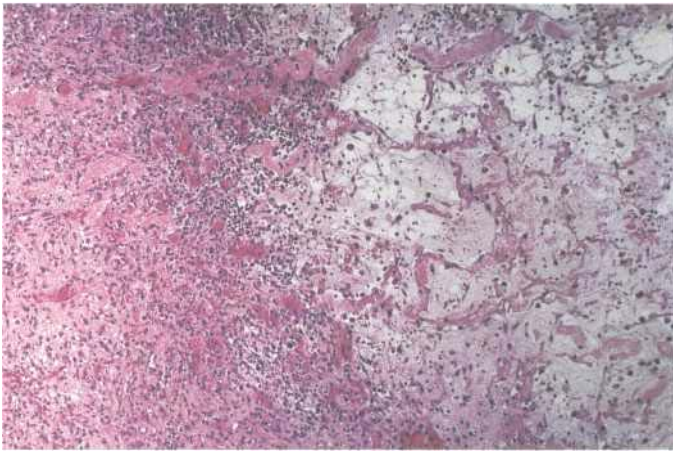
Bei den beiden meistgenannten Vakzinen im Zusammenhang mit der Sarkomentstehung, der FeLV- und der Tollwutvakzine, scheint die FeLV-Vakzine häufiger betroffen zu sein und zwar trotz geringerer Entzündung (Hendrick et al. 1994; Kass et al. 1993). Dies kann ein Hinweis sein, daß außer der Entzündung noch andere Faktoren wie Impfantigene von Bedeutung sind (Macy 1995).

## Mögliche Faktoren seitens der Katze:

- endogene retrovirale Elemente
- Immunstatus
- Histokompatibilitätsantigene
- genetisch
- Mutation von Tumorsuppressionsgenen (p 53-Tumor Suppressionsgen)



Abb. 1: Fibrosarkom bei einer Katze in einer Impflokalisation im Rückenbereich hinter den Schulterblättern



**Abb. 2: (Noch?) kein Tumor; hochgradig entzündetes und unreifes Granulationsgewebe aus einer Impflokalisation wenige Tage nach einer Impfung, Vergrößerung: 100 x**



**Abb. 3: Fibrosarkom in einer Impflokalisation; hochgradiger Tumorzellpleomorphismus mit Riesenzellbildung um eine zentrale Nekrose, Vergrößerung: 40 x**

Die endogenen retroviralen Elemente könnten bei der FeLV-Vakzine eine Bedeutung durch eine Wechselwirkung haben. So vermutet man bei der FeLV-Infektion, daß das Virus zelluläre Onkogene benötigt, um eine maligne Transformation von Lymphozyten zu induzieren (Valli 1993). Außerdem wurde eine Entwicklung von Fibrosarkomen in Wunden bei Katzen festgestellt, die mit dem feline Sarkomavirus infiziert waren (Hardy 1981). Eine Häufung von vakzineassoziierten Sarkomen bei Tieren mit FeLV-Infektion war bislang aber nicht nachweisbar (Ellis et al. 1996).

## Das Risiko der Tumorentwicklung nach Vakzinierung

Bisher wurden keine Zusammenhänge zu Geschlecht, Rasse oder Infektionserkrankungen festgestellt. Bei der Altersverteilung ergab sich in einer Studie ein bimodaler Verlauf mit Häufungen bei sechs- bis sieben- und zehn- bis elfjährigen Katzen (Kass et al. 1993). In einer anderen Studie ergab sich ein durchschnittliches Alter von acht Jahren bei Tieren mit Sarkomen in Impflokalisationen im Vergleich zu einem durchschnittlichen Alter von zehn Jahren bei Tieren mit Sarkomen in anderen Lokalisationen (Hendrick et al. 1994).

Von den untersuchten Vakzinen waren besonders die FeLV- und in zweiter Linie die Tollwutvakzine von Bedeutung. Es sind aber auch Fälle bekannt, die mit anderen Vakzinen assoziiert sind, ein Bezug zu bestimmten Herstellern wurde bisher nicht nachgewiesen (Hendrick et al. 1994; Kass et al.

1993). Aus den USA wird außerdem erst seit Einführung inaktivierter Impfstoffe mit Adjuvantien gegen diese beiden Virusinfektionen in den 80er Jahren von Fibrosarkomen in Impflokalisationen berichtet (Macy 1995).

Derzeit wird angenommen, daß das Risiko einer Tumorentwicklung bei 1 : 10 000 liegt, also bei 10 000 injizierten Impfungen sich in einem Fall ein Tumor entwickelt (Kass et al. 1993). In einer Studie stieg das Risiko einer Tumorentwicklung zwischen den Schulterblättern um 50 Prozent bei einer einmaligen Vakzinierung im Vergleich zu Tieren, die nicht in dieser Lokalisation geimpft wurden. Das Risiko erhöhte sich um 127 Prozent bei gleichzeitiger doppelter Vakzinierung und um 175 Prozent bei drei- oder vierfacher Vakzinierung in der Lokalisation (Kass et al. 1993).

Als Zeitspannen der Tumorentwicklung nach der Impfung wurden drei Monate bis 3,5 Jahre gefunden, wobei die Mehrzahl der Tumore sich innerhalb eines Jahres entwickelten (Hendrick et al. 1994).

Das Risiko von Rezidiven nach chirurgischer Entfernung ist sehr hoch, es liegen Angaben von über 80 Prozent vor (Hendrick et al. 1994). Metastasierung ist dagegen sehr selten, kommt aber auch vor (Rudmann et al. 1996; Sandler et al. 1997). Man vermutet den Grund darin, daß eine maligne Transformation in vielen Zellen stattfindet. Dieses multizentrische Wachstum soll dafür verantwortlich sein, daß es auch nach einer vollständigen Entfernung sehr oft zu lokalen Rezidiven kommt (Richards 1998).

## Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Die Existenz von vakzineassoziierten Sarkomen muß als bewiesen gelten. Bei Bestehen eines Infektionsrisikos ist die Gefahr einer Tumorentwicklung aber deutlich niedriger einzuschätzen als die Gefahr einer Infektion für ungeimpfte Tiere. Bei der Tollwutvakzinierung ist neben der Infektionsgefahr für das Tier der Aspekt der Zoonose ein wichtiger Impfund. Unabhängig von den Herstellern scheinen inaktivierte Vakzinen mit Adjuvantien gegen das feline Leukämievirus und in zweiter Linie gegen das Tollwutvirus am häufigsten Sarkome zu verursachen (Hendrick et al. 1994; Kass et al. 1993;).

Das Risiko erhöht sich deutlich bei Mehrfachimpfungen in einer Lokalisation, die wichtigste Empfehlung ist daher: Bei Applikation mehrerer Impfstoffe sollten verschiedene Lokalisationen gewählt werden. Das Verhalten der vakzineassoziierten Fibrosarkome ist lokal sehr aggressiv, Rezidive sind auch bei großzügiger chirurgischer Entfernung häufig und die Prognose ist vorsichtig zu stellen.

Die amerikanische „Vaccine-Associated Feline Sarkoma Task Force“ gibt folgende Hinweise (Richards 1997, 1998):

*Zur Minimierung des Risikos:*

1. Nur die wirklich nötigen Impfungen gemäß Herstellerangaben durchführen

*Zur Minimierung des Risikos und Erhebung von Daten für empirische Untersuchungen:*

2. Standardisierung der Impfroute und genaue Protokollierung (Datum, Art, Anzahl und Lokalisationen der Impfungen, Hersteller, Chargennummer)
3. Bei Tollwut- und FeLV-Impfungen distale Lokalisationen an unterschiedlichen Hintergliedmaßen wählen
4. Bevorzugt Monopräparate einsetzen

*Zur Verbesserung der chirurgischen Zugänglichkeit:*

5. Vermeidung der interskapularen Region als Impflokalisation

*Zur Erleichterung der Früherkennung und chirurgischen Entfernung:*

6. Subkutane Injektionen sollten intramuskulären vorgezogen werden

Es werden derzeit groß angelegte Studien in den USA und Kanada durchgeführt. Die Studien beinhalten besonders epidemiologische, ätiologische und therapeutische Aspekte. Ständig

aktualisierte Mitteilungen können interessierte Internet-Nutzer von der Seite der Amerikanischen Veterinärmedizinischen Gesellschaft aus abrufen (<http://www.avma.org>). Durch eine konsequente Verwendung von Monopräparaten und Applikation in unterschiedlichen, standardisierten Lokalisationen erhofft man sich über zwei besonders wichtige Fragen neue Erkenntnisse. Zum einen über das allgemeine Tumorrisiko bei Vakzinierungen und zum anderen über das spezielle Risiko bezogen auf die einzelnen Impfstoffe. Im Falle eines Tumors in einer Impflokalisation liegt es zwar nahe, die letzte applizierte Impfung oder Impfstoffmischung in der Tumorkonlokalisierung zu verdächtigen, die tatsächlich ursächliche(n) Impfung(en) oder andere Ursachen könnten aber schon länger zurückliegen. Eine Koinzidenz oder eine letzte tumoraktivierende Entzündung durch die Impfung ist nicht auszuschließen. Oft sind keine genauen Daten über die vorherigen Impfungen und Impflokalisationen verfügbar. Selbst wenn diese Daten vorliegen, bleibt die Bedeutung spekulativ im Hinblick auf die tatsächliche Tumorauslösung solange nicht jahrelang standardisiert geimpft und dies protokolliert wird.

### Danksagung

*Für die Überlassung der klinischen Aufnahme danke ich Herrn Dr. Steidl und Herrn Dr. Hartmann von der Tierärztlichen Klinik Dr. Steidl, Tübingen, sehr herzlich.*

**Dr. Gerhard Loesenbeck;** geboren am 15. 11. 1964 in Bielefeld/Westfalen. 1986 bis 1992 Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover, 1992 bis 1995 Doktorarbeit und Aufbaustudium Pathologie am Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, seit 1995 pathohistologische Diagnostik bei LABOKLIN GmbH, Bad Kissingen. Arbeits- und Bildungsschwerpunkte: Tumordiagnostik, Dermatohistopathologie; Mai 1998 Fachtierarztanerkennung für Pathologie.

## Literatur

2. DODDY, F. D., L. T. GLICKMAN, N. W. GLICKMAN und E. B. JANOVITZ: Feline Fibrosarcomas at Vaccination Sites and Non-vaccination Sites. *J. Comp. Path.* 114, 165-174 (1996).
3. DUBIELZIG, R. R., K. L. HAWKINS und P. E. MILLER: Myofibroblastic sarcoma originating at the site of rabies vaccination in a cat. *J. Vet. Diagn. Invest.* 5, 637-638 (1993).
4. ELLIS, J. A., M. L. JACKSON, R. C. BARTSCH, L. G. MCGILL, K. M. MARTIN, R. TRASK und D. M. HAINES: Use of Immunohistochemistry and Polymerase Chain-Reaction for Detection of Oncornaviruses in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Fibrosarcomas from Cats. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 209, 767-771 (1996).
5. ESPLIN, D. G., M. H. JAFFE und L. D. MCGILL: Metastasizing Liposarcoma Associated with a Vaccination Site in a Cat. *Feline Pract.* 24, 20-23 (1996).
6. ESPLIN, D. G. und R. CAMPBELL: Widespread Metastasis of a Fibrosarcoma Associated with a Vaccination Site in a Cat. *Feline Pract.* 23, 13-16 (1995).
7. ESPLIN, D. G., L. D. MCGILL, A. C. MEININGER und S. R. WILSON: Postvaccination sarcoma in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 202, 1245-1247 (1993).
8. HARDY, D. W. J.: The feline sarcoma viruses. *J. Am. Anim. Hosp. Assn.* 17, 981-982 (1981).
9. HENDRICK, M. J. und J. J. BROOKS: Postvaccinal Sarcomas in the Cat: Histology and Immunohistochemistry. *Vet. Path.* 31, 126-129 (1994).
10. HENDRICK, M. J., F. S. SHOFRER, M. H. GOLDSCHMIDT, J. C. HAVILAND, S. H. SCHELLING, S. J. ENGLER und J. M. GLIATTO: Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination Sites and at nonvaccination Sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J. Am. Vet. Med. Ass.* 205, 1425-1429 (1994).
11. HENDRICK, M. J., M. H. GOLDSCHMIDT und F. S. SHOFRER et al.: Postvaccinal sarcomas in the cat: Epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Res.* 52, 5391-5394 (1992).
12. HENDRICK, M. J. und M. H. GOLDSCHMIDT: Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J. Am. Vet. Med. Ass.* 199, 968 (1991).
13. KASS, P. R., W. G. BARNES, W. L. SPANGLER, B. B. CHOMEL und M. R. CULBERTSON: Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 203, 396-405 (1993).
14. LARUE, S. M., B. E. KITCHEL und N. EHRHARDT: The latest managing Vaccine associated sarcomas, Scientific Proceedings, 65th Annual Meeting of the AAHA, Chicago, Illinois, March 14-18, 507-510 (1998).
15. LESTER, S., T. CLEMETT und A. BURT Vaccine Site-Associated Sarcomas in Cats: Clinical Experience and a Laboratory Review (1982-1993). *J. Am. Anim. Hosp. Ass.* 32, 91-95 (1996).
16. MACY, D. W. und M. J. HENDRICK: The Potential Role of Inflammation in the Development of Postvaccinal Sarcomas in Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim.* 26, 103-109 (1996).
17. MACY, D. W.: The Potential Role and Mechanisms of FelV-Vaccine-Induced Neoplasms. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.* 10, 234-237 (1995).
18. MAULDIN, G. N.: Soft-Tissue Sarcomas. *Vet. Clin. North Am. Small Anim.* 27, 139 (1997).
19. NAGEL, M. L.: Fibrosarkome der Katze. *Prakt. Tierarzt* 79, 600-606 (1998).
20. RICHARDS, J. R.: Vaccine-associated feline sarcoma task force awards research grants. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 212, 162-163 (1998).
21. RICHARDS, J. R.: Feline sarcoma task force meets. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 210, 310-311 (1997).
22. RUDMANN, D. G., W. G. VANALSTINE, F. DODDY, G. E. SANDUSKY, T. BARKDULL und E. B. JANOVITZ: Pulmonary and Mediastinal Metastases of a Vaccination-Site Sarcoma in a Cat. *Vet. Path.* 33, 466-469 (1996).
23. SANDLER, L., M. TEEGER und S. BEST: Metastatic Vaccine Associated Fibrosarcoma in a 10-Year-Old Cat. *Can. Vet. J.* 38, 374 (1997).
24. VALLI, V. E. O.: Lymphoproliferative Disease. In: JUBB, K. V. F., P. C. KENNEDY und N. PALMER (Hrsg.): *Pathology of Domestic Animals*, Fourth edition, Volume 3. Academic Press, Inc., San Diego, California, USA, 133-156 (1993).
25. VANESLOW, B. A.: The application of adjuvants to veterinary medicine. *Vet. BuU.* 57, 881-896 (1987).
26. WILCOCK, B. P.: Neoplastic Diseases of Skin and Mammary Gland. In: JUBB, K. V. F., P. C. KENNEDY und N. PALMER (Hrsg.): *Pathology of Domestic Animals*, Fourth edition, Volume 1. Academic Press, Inc., San Diego, California, USA, 706-737 (1993).

**Anschrift des Verfassers: Dr. Gerhard Loesenbeck, Fachtierarzt für Pathologie  
LABOKLIN GmbH, Prinzregentenstr. 3, 97688 Bad Kissingen, Loesenbeck@laboklin.de**