

Pharmakovigilanzreport Tierarzneimittel 2014

Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Haus- und Nutztieren

von Xenia von Krueger und
Cornelia Ibrahim

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit gemeldet werden. In diesem Bericht sind die Spontanmeldungen bei Haus- und Nutztieren aus dem Jahr 2014 zusammengefasst.

Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) nur zum Teil erfassen. UAWs werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAWs zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich. Auch ein Vergleich zwischen bestimmten Wirkstoffen oder Präparaten in Bezug auf ihre Verträglichkeit, Sicherheit oder Wirksamkeit ist auf Basis dieser Meldungen nicht vertretbar. Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAWs kommen kann.

Selbst bei größter Sorgfalt in der Therapie lässt sich das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) nicht vermeiden. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Tierarzneimitteln durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) werden Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel geprüft. Um auch nach der Zulassung zu gewährleisten, dass diese Kriterien erfüllt werden, werden UAWs systematisch erfasst und bewertet. Generell werden alle Meldungen zu Nebenwirkungen, zu mangelnder Wirksamkeit, zu unzureichender Wartezeit und zur Ökotoxizität von Tierarzneimitteln in die BVL-Datenbank aufgenommen, bewertet und anschließend an die europäische Datenbank Eudravigilance (<http://eudravigilance.ema.europa.eu/veterinary/index.html>) übermittelt.

Im Jahr 2014 gingen beim BVL 1373 Meldungen aus Deutschland und 6626 Meldungen aus Drittländern ein, die durch das Spontanmeldesystem, durch Studienberichte oder mittels Periodic Safety Update Reports (PSURs) der Pharmazeutischen Unternehmer gemeldet wurden. Im Vergleich zu den Vorjahren ist ein kontinuierlicher Anstieg der jährlichen Meldungen zu verzeichnen (Abb. 1).

Im Folgenden wird jedoch ausschließlich auf Spontanmeldungen aus Deutschland näher

eingegangen. Meldungen aus Drittländern sind vornehmlich für Recherchen im Rahmen von Berichten und Studien als wertvolle Ergänzung anzusehen.

Nach wie vor werden UAWs vornehmlich von Pharmazeutischen Unternehmen (PU) angezeigt (Abb. 2), die gemäß Arzneimittelgesetz dazu verpflichtet sind, alle schwerwiegenden Nebenwirkungen beim Tier sowie alle durch Tierarzneimittel verursachten Nebenwirkungen beim Menschen innerhalb von 15 Tagen der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden (§ 63h Abs. 2 AMG). Tierärzte dagegen werden aufgrund einer berufsethischen Verpflichtung durch die Berufsordnung aufgefordert, sich durch Meldung an der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit zu beteiligen. Die Mitwirkung der Tierärzte ist besonders wichtig, da nach der Zulassung von Arzneimitteln nur eine einmalige Verlängerung mit Überprüfung des Dossiers nach fünf Jahren vorgesehen ist; danach ist die Zulassung unbegrenzt gültig. Für relevante Informationen zur Arzneimittelsicherheit steht nach diesem Zeitpunkt allein das Pharmakovigilanzsystem zur Verfügung.

Der Trend der ansteigenden Zahlen an Meldungen zu UAWs setzt sich auch bei Spontanmeldungen fort. Sind 2013 noch 828 Spontanmeldungen zu UAWs bei Tieren eingegangen, so

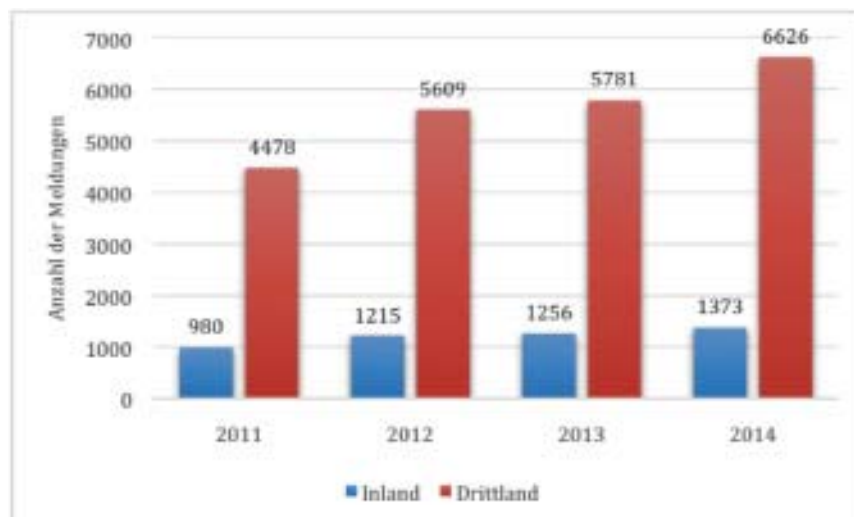


Abb. 1: Anzahl der UAW-Meldungen aus Deutschland und Drittländern von 2011–2014 (n = 27 318).

Grafiken: BVL

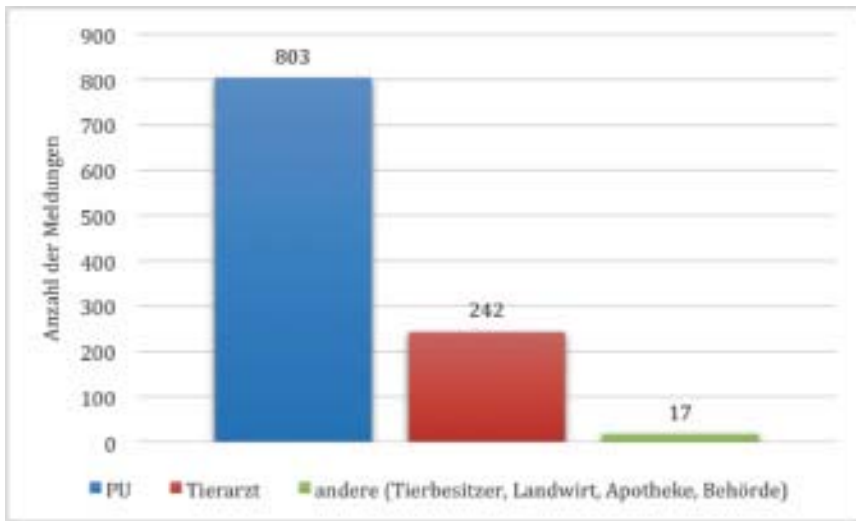


Abb. 2: Anzahl Spontanmeldungen nach Einsender (n = 1062).

Grafiken: BVL

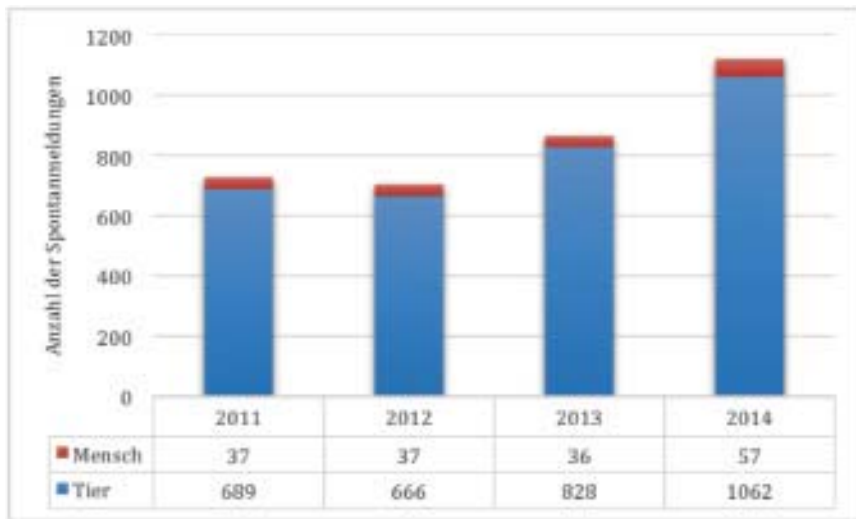


Abb. 3: Anzahl der Spontanmeldungen zu UAWs bei Tieren und Menschen.

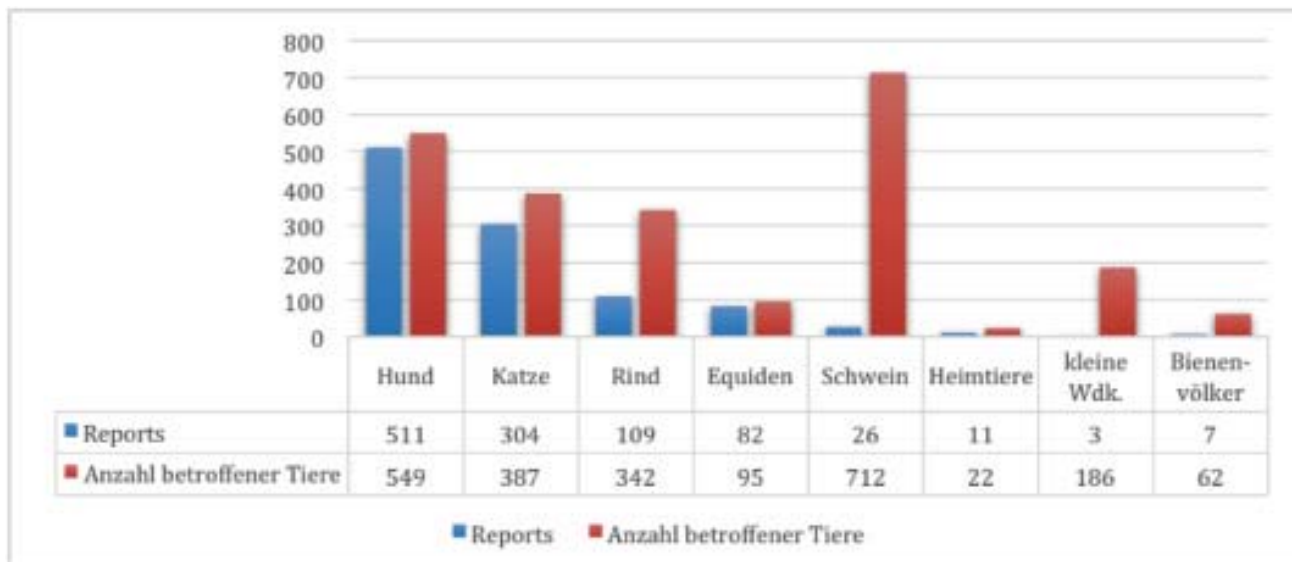


Abb. 4: Anzahl der Spontanmeldungen je Tierart mit jeweiliger Anzahl der betroffenen Individuen.

steigerte sich die Anzahl auf 1062 Meldungen im Jahr 2014. Neben den Meldungen zu UAWs bei Tieren erhält das BVL auch Meldungen zu UAWs beim Menschen, wenn diese durch ein Tierarzneimittel hervorgerufen wurden. Diese stiegen anzahlmäßig auf 57 Meldungen im Jahr 2014 an im Vergleich zu den Vorjahren mit ca. 40 Meldungen pro Jahr, wobei der Anteil von 4 bis 5 Prozent der Gesamtmeldungen gleich blieb (Abb. 3).

Charakteristisch ist eine relativ hohe Meldedefrequenz im Bereich von Hund und Katze bei einer geringen Anzahl von betroffenen Tieren je Meldung. Bei Rind und Schwein hingegen sind häufig ganze Bestände betroffen, daher verbergen sich hier v. a. beim Schwein hinter wenigen Meldungen zahlreiche betroffene Tiere (Abb. 4).

Für einen Überblick zu den Substanzen bietet sich die Gruppierung der beteiligten Tierarzneimittel nach der ersten Ebene des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC-Code) an (Abb. 5). Konstant zu den Vorjahren wurden mit ca. 34 Prozent die meisten UAWs zu Antiparasitika gemeldet, was auf die stark verbreitete Nutzung zurückzuführen ist. Da die Anwendungshäufigkeit jedoch im Spontanmeldesystem nicht berücksichtigt wird, kann keine Aussage zur Inzidenz getroffen werden (s. o. – Hinweis im Kasten). Gleiches gilt für alle anderen Hauptgruppen. Am zweithäufigsten sind Meldungen zu Substanzen mit Wirkung auf das Nervensystem eingegangen, diese umfassen v. a. Injektionsanästhetika inklusive Sedativa, Hypnotika und Analgetika sowie Antiepileptika. Ein Rückgang auf ca. 13 Prozent (2011–2013 waren es noch 18 Prozent) wurde für die systemisch applizierten Antiin-

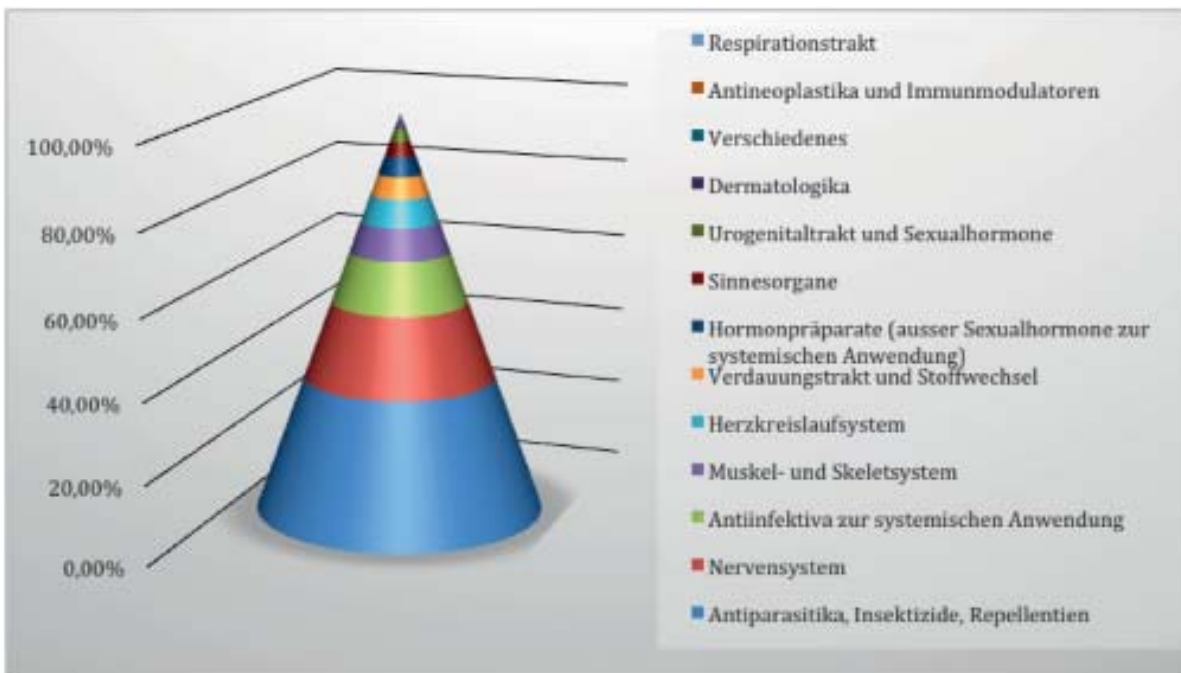


Abb. 5: Beteiligte Tierarzneimittel nach der ersten Hauptebene des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC-Code).

fektiva verzeichnet. In die Hauptgruppe des Muskel- und Skelettsystems fallen die häufig verwendeten nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) und die Muskelrelaxanzien.

Die Auswertung der UAWs erfolgt anhand einer standardisierten Fachterminologie (Veterinary Dictionary For Drug Regulatory Activities, VeDDRA), wobei jeder einzelnen Meldung mehrere VeDDRA-Terms zugeordnet werden können (Abb. 6). Allgemeinsymptome (Lethargie, Anorexie), gastrointestinale

Symptome (Erbrechen, Durchfall) sowie neurologische Symptome (Ataxie, Muskelzittern, Konvulsionen) waren weitere häufig genannte Nebenwirkungen. Auch Fälle zu mangelnder Wirksamkeit eines Tierarzneimittels sind UAW-Meldungen und werden dem entsprechenden VeDDRA-Term zugeordnet.

Tierarten und Substanzen

Im Folgenden soll bei einigen Spezies auf Nebenwirkungen näher eingegangen wer-

den, die zu verschiedenen Substanzen im Berichtszeitraum gemeldet wurden. Als Auswahlkriterium wurde neben der Häufigkeit des Auftretens auch ein für praktizierende Tierärzte relevanter Erkenntnisgewinn berücksichtigt.

Bienen

In Deutschland ist Ameisensäure zur Behandlung der Varroose bei Honigbienen als Tierarzneimittel ausschließlich als 60-pro-

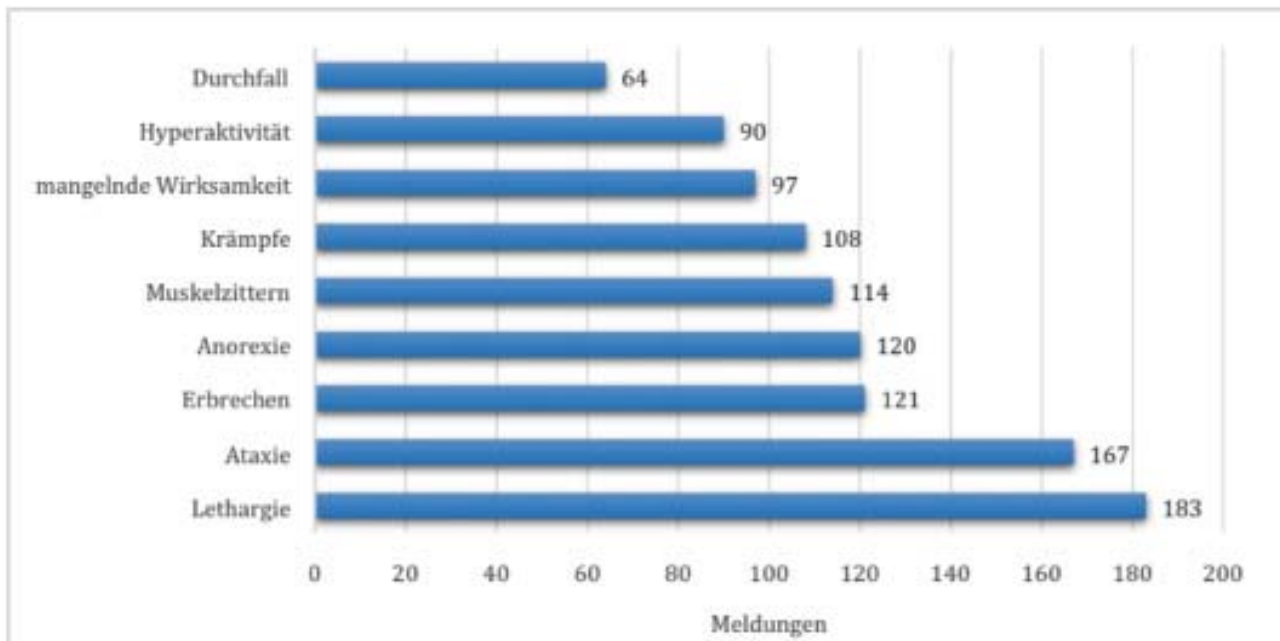


Abb. 6: Die in Spontanmeldungen am häufigsten verwendeten VeDDRA-Terms.

zentige Lösung zum Verdunsten mithilfe eines geeigneten Applikators und als imprägnierter Streifen für die Anwendung im Bienenstock zugelassen. Im Berichtszeitraum 2014 sind vermehrt Meldungen zu Nebenwirkungen von Ameisensäure bei Honigbienen im BVL eingegangen. Es wurde von einem Anstieg der beobachteten Mortalität der Bienen, Brut und Königin berichtet. Ameisensäure stört zunächst die Aktivität des Bienenvolks und kann innerhalb von einem Tag nach dem Aufbringen zu einem Verlust der Königinnenakzeptanz oder einem leichten Anstieg der beobachteten Mortalität von adulten Bienen führen. In der Anfangsphase der Behandlung kann es zu Brutmortalität kommen. Wichtig bei der Anwendung von Ameisensäure ist die Einhaltung der angegebenen Tageshöchstwerte der Außentemperatur am Tag der Aufbringung von 10 und 29,5 °C.

Temperaturen über diesem Bereich in den ersten drei Behandlungstagen können zu einer übermäßigen Brutmortalität und zu Königinnenverlust führen. Wenn solche Temperaturen mit einer Mangelperiode (Nahrungsknappheit) zusammenfallen, besteht ein erhöhtes Risiko für Königinnenverlust, ein plötzliches Austausch der Königin oder eine Verzögerung beim Eierlegen. Die Behandlung sollte verschoben werden, bis die Temperaturen sinken oder wieder eine Tracht herrscht. Daher sollten die Bienenvölker zum Zeitpunkt der Behandlung über genügend Nahrungsreserven verfügen. Sie dürfen während der Behandlung nicht gefüttert werden.

Zusätzlich muss dem Bienenvolk ausreichend Zugang zu Frischluft während der Behandlung zur Verfügung stehen. Die Ameisensäure verdunstet langsam von den Streifen in den Bienenstock. Die Honigbienen bestimmen die Konzentration an Ameisensäure in der Luft des Bienenstocks, indem sie den Brutbereich auf ein für sie komfortables Niveau belüften. Überschüssige Ameisensäuredämpfe in der Luft des Bienenstocks werden rasch durch frisch einströmende Luft ersetzt.

Ameisensäure ist ein natürlicher Bestandteil von Honig. Ameisensäure ist nicht lipophil und hinterlässt daher keine Rückstände in der Honigwabe.

Hund

Imepitoin

Epilepsie-Anfälle sind für Hundehalter eine erschreckende Erfahrung und die Krankheit wirft viele Fragen auf. Wodurch entsteht sie, leidet der Hund und kann man etwas dagegen tun? Der Wirkstoff Imepitoin zur Therapie der idiopathischen Epilepsie beim Hund ist seit Februar 2013 in Deutschland zugelassen. Wie schon in der Fachmeldung „Nebenwirkungsmeldungen zu Pexion“ [1,2] hingewiesen, sollte die Therapie mit Imepitoin erst nach gründlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für das einzelne Tier, ausreichender Diagnostik und sorgfältiger

Aufklärung der Patientenbesitzer begonnen werden. Die im Jahr 2014 eingegangenen UAW-Meldungen betrafen zumeist mangelnde Wirksamkeit, Ataxie und verändertes Verhalten (Aggression, Hyperaktivität). Sehr häufig wurde Imepitoin bei den Meldungen zu mangelnder Wirksamkeit als sogenannte Add-on(zusätzlich zu)-Therapie zu bereits bestehender und eventuell nicht ausreichend wirksamer Phenobarbital-Therapie eingesetzt oder eine bereits bestehende Phenobarbital-Therapie wurde zugunsten von Imepitoin ausgeschlossen. In sehr vielen Fällen wurde außerdem keine ausreichende Diagnostik durchgeführt, um eine symptomatische Epilepsie auszuschließen, oder das Produkt wurde bewusst zur Therapie einer symptomatischen Epilepsie (sog. „off label use“) eingesetzt. Es wird in der Fachinformation bereits darauf hingewiesen, dass es in diesen Fällen zu mangelnder Wirksamkeit kommen kann.

Ektoparasitika

Häufig wurden Unverträglichkeitsreaktionen bei Präparaten zur Floh- und Zeckenbekämpfung bei Hunden berichtet. Juckreiz, Haarausfall und Rötung an der Applikationsstelle von Spot-on-Präparaten wurden häufig als Nebenwirkungen genannt. Wiederholt berichtete neurologische Symptome sind Depression, Inkoordination, Muskelzittern bis hin zu Spasmen. Bei oraler Anwendung von Ektoparasitika traten vermehrt gastrointestinale Störungen wie Erbrechen und Diarrhö auf.[3] Auf diese Nebenwirkungen wird in der Fachinformation der jeweiligen Präparate hingewiesen. Bei der Anwendung ist darauf zu achten, die passende Dosierung zu wählen, um nicht bei Überdosierung weitere Nebenwirkungen zu forcieren.

Katze

Permethrin

Bereits seit 2005 sind vermehrte UAW-Meldungen von Permethrinintoxikationen bei Katzen aufgefallen. Katzen können Permethrin aufgrund artspezifischen Mangels an entsprechenden Enzymen (Glucuronidasen) nicht verstoffwechseln. Intoxikationen äußern sich mit Symptomen wie starken Muskelkrämpfen und Bewegungsstörungen und können zum Tod führen. Durch Einführung der Verschreibungspflicht von Permethrin-haltigen Spot-on-Präparaten ab 2010 in Deutschland und zusätzlicher Pressearbeit und Bereitstellung von Informationsmaterialien sank die Anzahl der gemeldeten Permethrinintoxikation bei Katzen einschließlich der Todesfälle. Seit 2013 war jedoch ein ansteigender Trend zu beobachten, sodass das BVL aus aktuellem Anlass in einem Bericht vor Intoxikationen durch Permethrin bei der Katze warnte.[4] Seit Mitte 2014 ist ein Rückgang derartiger Meldungen zu verzeichnen.

Rind

Immer wieder wird von UAWs nach und während Infusionen beim Rind berichtet. Im Zusammenhang mit Invertzucker-Lösungen kam es zu anaphylaktischen Reaktionen. Dabei ist darauf zu achten, dass die Infusionslösungen körperwarm zu infundieren sind. Es sollte die in der Fachinformation angegebene maximale Infusionsgeschwindigkeit pro kg Körpergewicht und Stunde nicht überschritten werden. Stark hypertone Kohlenhydratlösungen vergrößern infolge ihrer osmotischen Wirkung das intravasale Volumen, wodurch bei kardiovaskulären Erkrankungen gefährliche Nebenwirkungen ausgelöst werden können. Ein Überschreiten der maximalen Applikationsgeschwindigkeit kann zur Hyperglykämie und zur renalen Ausscheidung von Glukose/Fruktose/Sorbit und osmotischen Diurese, zur Leberschädigung und bei extremer Zufuhrgeschwindigkeit zu Erscheinungen des hyperosmolaren und hyperglykämischen Schocks (ZNS-Störungen) führen.

Nach intravenösen Infusionen von Kalzium-Lösungen trat vermehrtes Schockgeschehen mit Todesfolge auf. Bei zu schneller intravenöser Infusion oder Überdosierung kann es zu einer Hyperkalzämie und/oder Hypermagnesiämie mit kardiotoxischen Erscheinungen wie Tachykardie nach initialer Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und in schweren Fällen zu ventrikulärem Herzflimmern mit Herzstillstand kommen. Als weitere hyperkalzämische Symptome sind zu beachten: motorische Schwäche, Muskelzittern, gesteigerte Erregbarkeit, Unruhe, Schweißausbrüche, Polyurie, Blutdruckabfall, Depression sowie Koma. Symptome einer Hyperkalzämie können auch noch 10 Stunden nach der Applikation auftreten und dürfen aufgrund der Ähnlichkeit der Symptome nicht als Rezidiv der Hypokalzämie fehldiagnostiziert werden! Wenn sichergestellt ist, dass das Anhalten der Symptome auf einen weiterhin bestehenden hypokalzämischen Zustand zurückzuführen ist, kann eine Nachbehandlung im Abstand von 24 Stunden vorgenommen werden.

Pferd

Bei Penicillin-haltigen Antiinfektiva traten bei Pferden vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Pferde gehören zu den Penicillin-empfindlichen Tierarten, bei denen nach Applikation von diesen Tierarzneimitteln mit allergischen Reaktionen zu rechnen ist. Sie sind besonders bei Procain-Penicillinen durch die Kombination zweier Allergene zu erwarten. Bei den gemeldeten Fällen reagierten die Pferde nach Anwendung von Penicillin-haltigen Antiinfektiva mit Unruhe, Anzeichen von Angst, Koordinationsverlust/Ataxie und Muskelzittern. Es waren deutliche Anzeichen von anaphylaktischen Reaktionen zu beobachten. Als Gegenmaßnahmen sind bei Anaphylaxie Epinephrin (Adrenalin) und Glukokortikoide, intravenös verabreicht, angezeigt.

Schwein

Die häufigsten UAW-Meldungen bei Schweinen wurden im Zusammenhang mit systemischen Antiinfektiva verzeichnet. Bei Einsatz von Kombinationspräparaten Dihydrostreptomycin und Procain-Penicillin wurden bei Schweinen allergische Hautveränderungen, Erbrechen, Diarrhö, Lethargie, Muskelzittern und Tod beobachtet. Es ist bekannt und in den Fachinformationen beschrieben, dass Kombinationspräparate mit Dihydrostreptomycin und Procain-Penicillin beim Schwein gastrointestinale Störungen mit Erbrechen und Diarrhö, Stupor und allergische Reaktionen wie Tremor auslösen können. Überhöhte Dosierungen sind zu vermeiden, da die neuromuskulär blockierenden Eigenschaften von Dihydrostreptomycin zu Krämpfen, Atemnot, Kreislaufdepressionen und Kollaps führen können. Sie sind bei schnell einsetzender intravenöser Behandlung mit Neostigmin und Kalzium teilweise antagonisierbar.

Reptilien

Ein Fallbericht zur Anwendung von Fipronil bei Leguanen zur Behandlung von Milben wurde dem BVL gemeldet. Die Leguane

zeigten Maulatmung, verdunkelte Hautareale, vermindertes Allgemeinbefinden und eingesunkene Augen. Einige Tage nach der Behandlung starben die Tiere. Der Wirkstoff ist zur Anwendung bei Leguanen nicht zugelassen, daher handelt es sich um einen Off-Label-Use, der bei sogenannten Minor Species häufig vorkommt, da keine adäquaten Produkte für diese Tierarten zugelassen sind. In der Literatur wird die Umwidmung dieses Ektoparasitikums zur Behandlung von Leguanen vorgeschlagen. Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den unerwünschten Wirkungen und dem Wirkstoff hergestellt werden.

Meldungen zu UAW durch Tierarzneimittel beim Menschen

Der größte Anteil der Meldungen beim Menschen zeichnet sich durch einen harmlosen Verlauf aus. Bei der Applikation von topisch angewendeten Antiparasitika wurden v. a. Hautreaktionen mit Rötung und Juckreiz beschrieben. Entsprechend dem Warnhinweis in der Fachinformation sollte unbedingt darauf geachtet werden, bei der Applikation solcher Tierarzneimittel Handschuhe zu

tragen und die Hände nach Anwendung zu waschen.

Anschrift der Autorinnen: Dr. Xenia von Krueger und Dr. Cornelia Ibrahim, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Abteilung Tierarzneimittel, Referat 304/Postmarketing, Mauerstr. 39–42, 10117 Berlin

Literatur

- [1] Fachmeldung BVL (2014): Nebenwirkungsmeldungen zu „Pexion“. 05.09.2014. www.bvl.bund.de
- [2] Fachmeldung BVL (2014): Nebenwirkungsmeldungen zu „Pexion“. DTBL. 9: 1248
- [3] Pirk G (2015): Fokus Antiparasitika – orale Mittel gegen Flöhe und Zecken bei Hund und Katze. DTBL. 3: 346–348
- [4] Wedel K, Pirk G (2014): Trotz Verschreibungspflicht: Anstieg der Permethrinintoxikationen bei Katzen. DTBL. 7: 950–952

Für eilige Anzeigenaufträge:
Fax (05 11) 85 50-24 06