

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sammlung und Auswertung von Berichten über unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln – Ergebnisse und Schwerpunkte 2003

von Martina Senger-Weil und Cornelia Ibrahim

Vorgestellt werden Meldungen aus Deutschland, die im Jahr 2003 im Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) eingegangen sind. Meldungen zu Sera und Impfstoffen werden an dieser Stelle nicht aufgeführt, da die Zuständigkeit für diese Präparate beim Paul-Ehrlich-Institut in Langen liegt (s. DTBL.1/2005 S. 14).

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass die hier aufgeführten Fälle keine Basis darstellen, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln miteinander zu vergleichen bzw. in Frage zu stellen. Mit der Veröffentlichung der Auswertung sollen Tierärztinnen und Tierärzte u. a. über die wichtigsten Schlussfolgerungen informiert werden, die sich aus den Meldungen für die Praxis ergeben.

Überblick

Im Jahr 2003 gingen 1238 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln im BVL ein; 224 dieser Meldungen kamen

aus Deutschland, wobei 31 858 Tiere (ohne Bienen) und zwölf Menschen betroffen waren. Eine Übersicht zu den Einsendern der Meldungen bietet die **Abbildung 1**.

In den **Abbildungen 2 und 3** sind die Anzahl der Meldungen bzw. die Anzahl der betroffenen Individuen nach Spezies wiedergegeben. Da bei der Behandlung von Tiergruppen oder Herden unerwünschte Wirkungen bei mehreren Tieren auftreten können, die dann in einer Meldung erfasst werden, sind auch in **Abbildung 4 und 5** die Arzneimittelgruppen, die an den gemeldeten unerwünschten Wirkungen beteiligt waren, jeweils nach der Anzahl der Meldungen und der Anzahl der betroffenen Individuen (ohne Bienen) dargestellt.

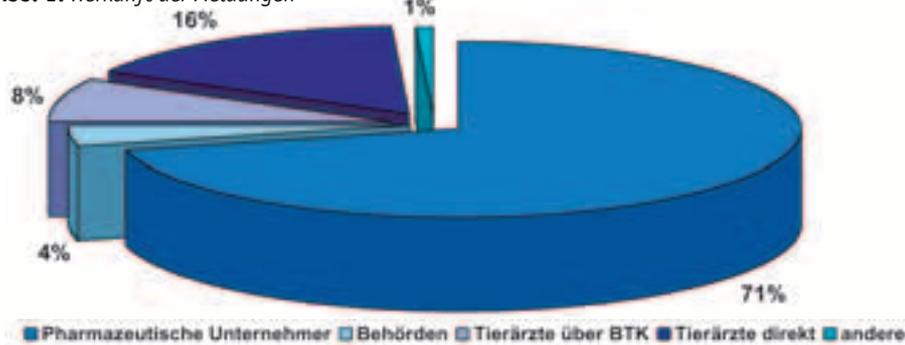
Meldungen zu einzelnen Spezies Hund (Abb. 6)

Beim Hund kam die überwiegende Zahl von Meldungen zu unerwünschten Wirkungen nach der Anwendung von *Antibiotika/Chemotherapeuti-*

ka und deren Kombinationen. Im Vordergrund standen hier Meldungen zu *Kombinationspräparaten zur Anwendung am Ohr*, die entweder ein *Fluochinolon* oder *Gentamicin* als antibakteriellen Kombipartner enthielten und bei einigen Tieren Hörverlust (teils irreversibel) oder lokale allergische Symptome induzierten. Ob der Warnhinweis, diese Präparate nur bei intaktem Trommelfell anzuwenden, beachtet wurde, ist den Meldungen nicht zu entnehmen.

Wir möchten an dieser Stelle nochmals darauf hinweisen, **dass Tierarzneimittel mit einem neurotoxischen Potenzial am Ohr nur dann anzuwenden sind, wenn das Trommelfell intakt ist**. Ist aufgrund einer Schwellung die Sicht im äußeren Gehörgang stark eingeschränkt, wird empfohlen, erst ein abschwellendes Arzneimittel einzusetzen, um den Zustand des Trommelfelles sicher beurteilen zu können, bevor ein entsprechendes antimikrobiell wirksames Ohrenpräparat angewendet wird.

Abb. 1: Herkunft der Meldungen



Melder Deutschland

Pharmazeutische Unternehmer	159
Behörden	9
Tierärzte über BTK	18
Tierärzte direkt	36
andere	2
n = 224	

Tabelle zu Abb. 1

In drei Fällen wurden neurologische Symptome nach Applikation eines Antiparasitikums für Pferde beobachtet. Nach Anwendung von spot-on-Antiparasitika standen lokale Unverträglichkeitsreaktionen wie Ekzeme mit Pruritus im Vordergrund. Einzelne Fälle von Erbrechen und Diarrhö nach Anwendung von Ektoparasitika wurden ebenfalls gemeldet. Nur eine Meldung zu unzu-

Abb. 2: Anzahl der Meldungen 2003 (national)

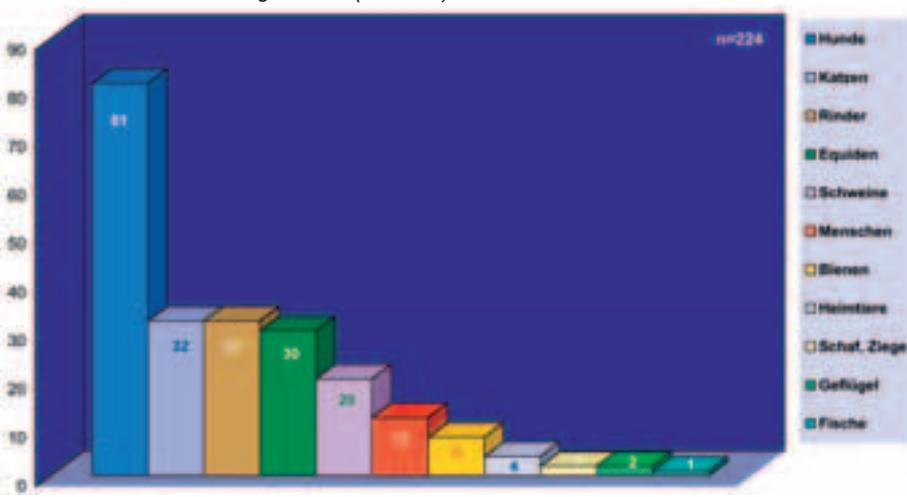
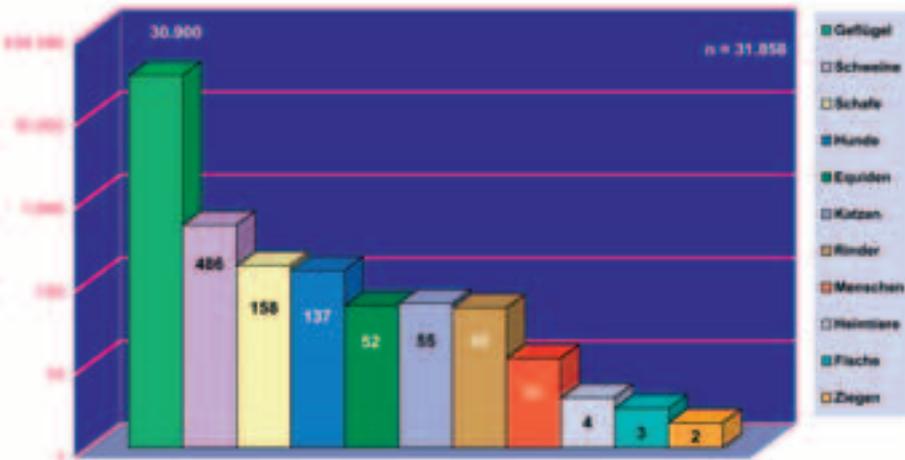


Tabelle zu Abb. 2

Abb. 3: Meldungen 2003 – Anzahl betroffener Individuen ohne Bienen (national)



Spezies	Anzahl der betr. Individuen
Geflügel	30 900
Schweine	486
Schafe	158
Hunde	137
Equiden	52
Katzen	55
Rinder	49
Menschen	12
Heimtiere	4
Fische	3
Ziegen	2
n	31 858

Tabelle zu Abb. 3

Nach dermalen Applikation von Antiparasitika standen Lokalreaktionen im Vordergrund. Drei Fälle des Verdachtes mangelnder Wirksamkeit eines *Fipronil*-haltigen Tierarzneimittels gegen Ektoparasiten bei Zeckenbefall wurden gemeldet.

reichender Wirksamkeit eines Ektoparasitikums ging im Jahr 2003 ein. Zu nicht steroidalen Antiphlogistika gingen hauptsächlich Meldungen zu den bekannten und in den entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen genannten gastro-intestinalen Nebenwirkungen (Emesis, Diarrhö, teilweise auch blutig, bis hin zu Ulzerationen) ein.

Katze (Abb. 7)

Bei den gemeldeten unerwünschten Wirkungen bei Katzen standen im Jahr 2003 *Antiparasitika* und *Narkose-Mittel* im Vordergrund. Sieben Meldungen zu Narkose-Problemen mit

16 betroffenen Katzen liegen uns vor. Alle 16 Tiere kamen ad exitum, einige wenige Minuten post applicationem, andere noch bis ca. 60 Minuten nach dem operativen Eingriff. 14 dieser 16 Katzen waren mit einer Kombination aus *Ketamin-HCl* und *Xylazin* anästhesiert worden. Katzen, die mit einer Kombination aus *Ketamin-HCl* und *Xylazin* sediert werden, sollten während der Einschlafphase und, sofern die Kombination oder einer der Kombipartner während des Eingriffes nachdosiert wurde, auch während der Aufwachphase auf eine mögliche *Apnoe* hin überwacht werden, um ggf. sofort Wiederbelebensmaßnahmen (Beatmung) einleiten zu können.

Equiden (Abb. 8)

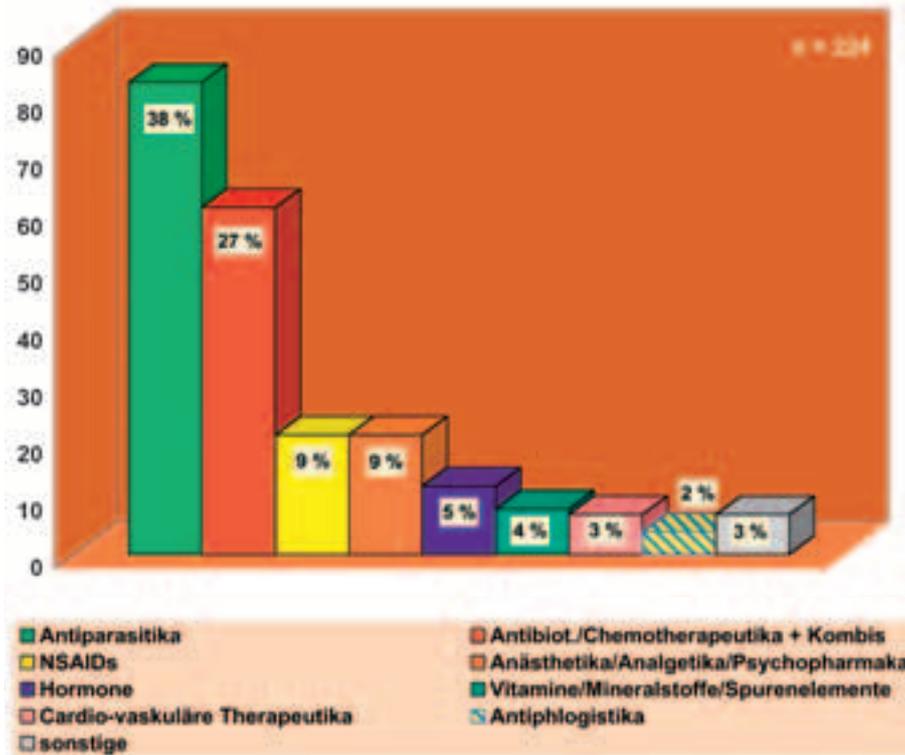
Es sind Meldungen zu 51 betroffenen Pferden und einem Esel eingegangen. 36 Meldungen betrafen *Antiparasitika*. 26 Pferde, die mit Arzneimitteln gegen Endoparasiten behandelt worden waren, zeigten bei einer nachfolgenden Kotuntersuchung noch Würmer, Eier oder Larven im Kot, teilweise mit Symptomen einer Gastro-Enteritis (*Moxidectin*: sechs gemeldete Fälle, *Ivermectin*+*Praziquantel*: 20 gemeldete Fälle).

Bei zehn Pferden wurden Symptome wie Ataxie, Lethargie, Hyperästhesie oder lokale Ödeme nach Verabreichung eines *Moxidectin*-haltigen Antiparasitikums gemeldet.

Rind (Abb. 9)

Die Mehrzahl der Meldungen (25 betroffene Tiere) ging nach Anwendung von Arzneimitteln aus der Gruppe *Antibiotika/Chemotherapeutika* ein. Positive Hemmstofftests (*Verdacht nicht ausreichender Wartezeit*) wurden bei zwei Tieren nach Applikation von *Oxytetracyclin-HCl* und bei sieben Tieren nach Behandlung mit einem *Ceftiofur-HCl*-

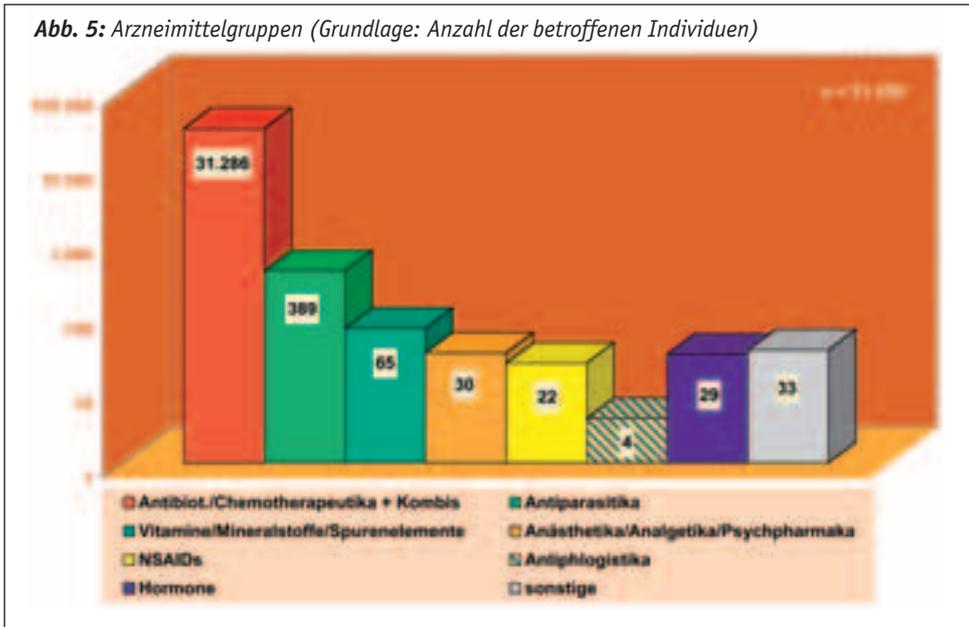
Abb. 4: Arzneimittelgruppen (Grundlage: Anzahl der Meldungen)



Therapeutische Gruppen	nach Anzahl der Meldungen
Antiparasitika	83
Antibiot./Chemotherapeutika + Kombis	61
NSAIDs	21
Anästhetika/Analgetika/Psychopharmaka	21
Hormone	12
Vitamine/Mineralstoffe/Spurenelemente	8
Cardio-vaskuläre Therapeutika	7
Antiphlogistika	4
sonstige	7
Summe	224

Tabelle zu Abb. 4

Abb. 5: Arzneimittelgruppen (Grundlage: Anzahl der betroffenen Individuen)



Therapeutische Gruppen	nach Anzahl der Individuen
Antibiot./Chemotherapeutika + Kombis	31 286
Antiparasitika	389
Vitamine/Mineralstoffe/Spurenelemente	65
Anästhetika/Analgetika/Psychopharmaka	30
NSAIDs	22
Antiphlogistika	4
Hormone	29
sonstige	33
Summe	31 858

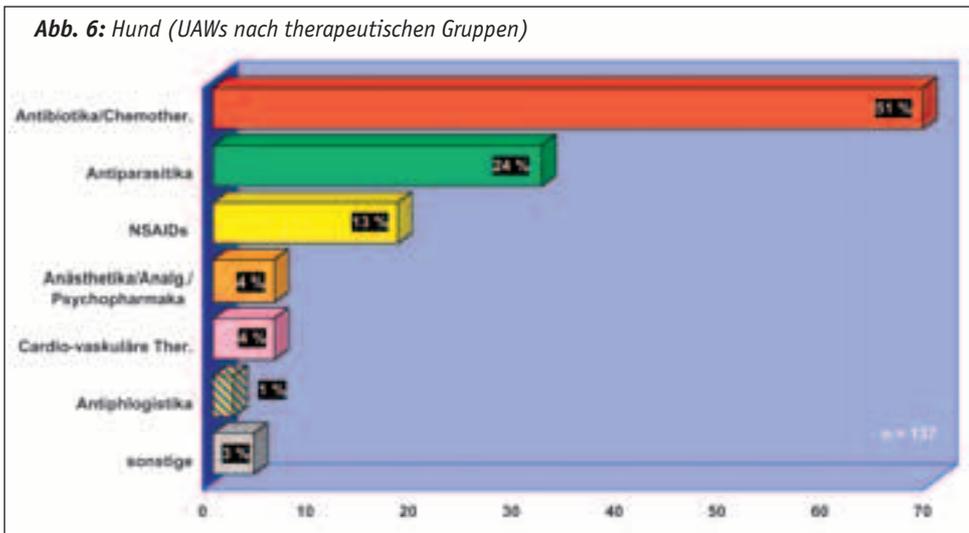
Tabelle zu Abb. 5

haltigen Tierarzneimittel gemeldet; verlässliche Angaben zur verabreichten Dosis wurden nicht vorgelegt. Vier Tiere erlitten einen *anaphylaktischen Schock*, drei nach der Ap-

plikation von Antibiotika und ein Tier nach versehentlicher intravenöser Applikation eines Oxytetracyclin-HCL-Präparates, das nur zur i. m. Injektion zugelassen worden war.

Nach intramuskulärer Gabe von Hormonpräparaten zur Zyklussynchronisation kam es auch im Jahr 2003, wie in den Vorjahren, zu *Anaerobierinfektionen* an der Applikationsstelle (zehn gemeldete Fälle). Wie auch in den jeweiligen Packungsbeilagen dieser Prostaglandinanaloga aufgeführt, ist es **essenziell, vor der intramuskulären Injektion die entsprechende Hautregion gründlich zu säubern und zu desinfizieren**. Immer wieder

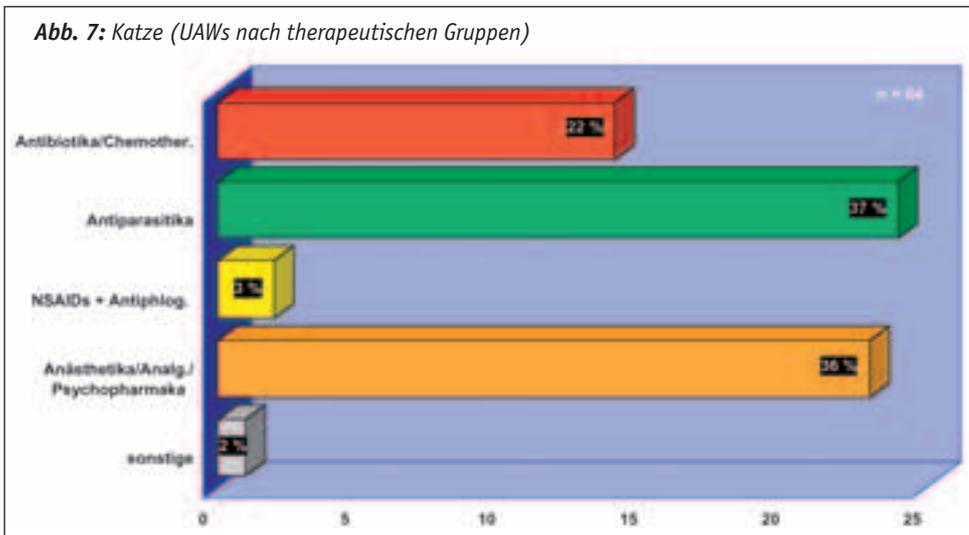
Abb. 6: Hund (UAWs nach therapeutischen Gruppen)



Therapeutische Gruppen	Zahl der Meldungen
sonstige	4
Antiphlogistika	2
Cardio-vaskuläre Ther.	6
Anästhetika/Analg./Psychopharmaka	6
NSAIDs	18
Antiparasitika	32
Antibiotika/Chemother.	69
n	137

Tabelle zu Abb. 5: Hund

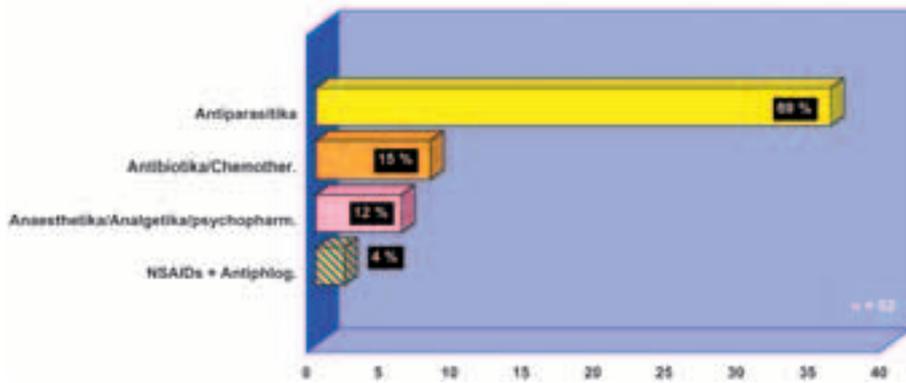
Abb. 7: Katze (UAWs nach therapeutischen Gruppen)



Therapeutische Gruppen	Zahl der Meldungen
sonstige	1
Anästhetika/Analg./Psychopharmaka	23
NSAIDs + Antiphlog.	2
Antiparasitika	24
Antibiotika/Chemother.	14
n	64

Tabelle zu Abb. 7: Katze

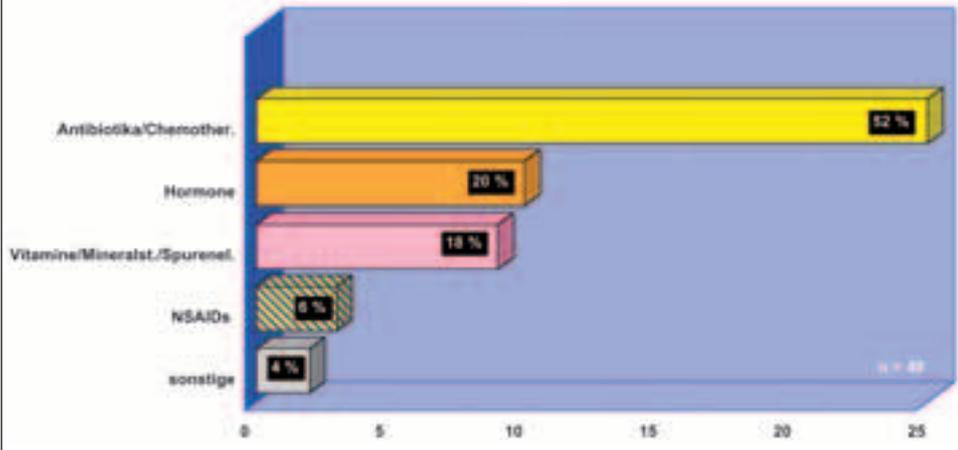
Abb. 8: Equiden (UAWs nach therapeutischen Gruppen)



Therapeutische Gruppen	Zahl der Meldungen
NSAIDs + Antiphlog.	2
Anaesthetika/Analgetika/psychopharm.	6
Antibiotika/Chemother.	8
Antiparasitika	36
n = 52	

Tabelle zu Abb. 8: Equiden

Abb. 9: Rind (UAWs nach therapeutischen Gruppen)



Therapeutische Gruppen	Zahl der Meldungen
sonstige	2
NSAIDs	3
Vitamine/Mineralst./Spurenelemente	9
Hormone	10
Antibiotika/Chemother.	25
n = 49	

Tabelle zu Abb. 9: Rind

Therapeutische Gruppen	Zahl der Meldungen
sonstige	20
Hormone	18
Vitamine/Mineralst./Spurenelemente	56
Antiparasitika	129
Antibiotika/Chemother.	263
n = 486	

Tabelle zu Abb. 10: Schwein

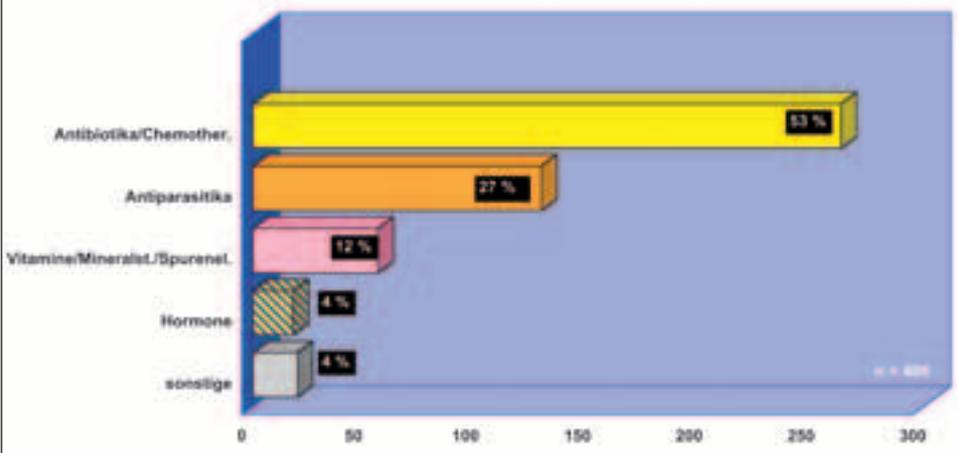
Schwein (Abb. 10)

Acht Meldungen mit 263 betroffenen Tieren gingen nach Anwendung von *Antibiotika/Chemotherapeutika* bei Schweinen ein. Die gemeldeten Symptome zu den unterschiedlichen Tierarzneimitteln waren sehr verschieden und ein kausaler Zusammenhang der beschriebenen Symptome zum applizierten Produkt nicht in jedem Fall erkennbar, daher werden hier lediglich drei Arzneimittel kurz erwähnt: Nach Anwendung eines *Florfenicolhaltigen* Arzneimittels bei insgesamt 125 Schweinen kam es bei ca. 50 Prozent der Tiere zu Diarrhö, verminderter Nahrungsaufnahme und perianaler Entzündung. Diese unerwünschte Wirkung wird in der Packungsbeilage des Arzneimittels beschrieben.

Nach Anwendung von Tilmicosin bei 40 Schweinen kam es bei vier Tieren zum Exitus durch Kreislaufversagen. **Tilmicosin ist nur für Rinder zugelassen und darf keinesfalls für andere Tierarten umgewidmet werden, da sein cardiotoxisches Potenzial bei verschiedenen Spezies sehr unterschiedlich ausgeprägt zu sein scheint. Die Warnhinweise dieses Tierarzneimittels sind strengstens zu beachten.**

1000 Mastschweine wurden gegen Diarrhö mit einem Lincomycin-haltigen Arzneimittel behandelt, ca. 65 Tiere zeigten anschließend Exzitation, Hyperämie an Ohren und Gliedmaßen über 24 Stunden. 17 der symptomatischen Tiere starben, eine pathologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt, so dass die Todesursache unklar bleibt.

Abb. 10: Schwein (UAWs nach therapeutischen Gruppen)



Geflügel

22 500 **Broiler** wurden aufgrund einer Enteritis und Poliserositis mit *Tiamulinfumarat* behandelt. Trotz der dem Arzneimittel beiliegenden **Warnung vor gleichzeitiger Verfütterung von Ionophoren enthaltendem Futter** wurde festgestellt, dass das zu Therapiebeginn noch genutzte Futter *Monensin* enthielt. Die Tiere zeigten Lahmheiten, Streckstellung, Halbseitenlage und einen Rückgang der Wasseraufnahme. Mehrere hundert Tiere mussten aus tierschützerischen Gründen getötet werden.

Ebenfalls mit *Tiamulinfumarat* wurden 8400 *Puten* behandelt, die an einer Infektion des Respirationstraktes erkrankt waren. Auch bei diesen Tieren wurde ein Monensin-haltiges Produkt verfüttert. Circa 3000 Puten verendeten einen Tag nach Beendigung der

dreitägigen Behandlung. Die zu diesem Zeitpunkt überlebenden Tiere befanden sich in einem schlechten Allgemeinzustand, so dass weitere Todesfälle erwartet wurden. Ein abschließender Bericht liegt uns nicht vor.

Bienen

Im Jahr 2003 gingen acht Meldungen zu unzureichender Wirksamkeit eines *Flumethrin*-haltigen Antiparasitikums bei Bienen ein. Das Arzneimittel erwies sich in den gemeldeten Fällen als unwirksam gegen *Varroamilben*. Die Anzahl der betroffenen Bienenvölker wurde nicht in allen eingegangenen Meldungen genannt.

Das Tierarzneimittel enthält einen Hinweis, dass Resistenzen der Milben gegen Pyrethroide möglich sind und daher **vor einer Behandlung ein Resistenztest durchzuführen** ist. Ob dieser Resistenztest in den uns gemeldeten Fällen vor der Behandlung durchgeführt wurde, ist nicht bekannt.

Meldungen zur Exposition von Menschen

Zehn Anwender bzw. Tierbesitzer kamen in Kontakt mit *Ektoparasitika* und entwickelten allergische Symptome der Haut und/oder der Atemwege. Ein Tierbesitzer hatte nach Schleimhautkontakt (trotz Tragens einer Staubschutzmaske) mit einem pulverförmigen Antibiotikum Hustenreiz, Erstickungsanfälle und verstärkten Tränenfluss. Ein Suizid mit einem *Euthanasiepräparat* für Tiere wurde gemeldet.

Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, die unsere Arbeit unterstützt haben!

Da wir in dieser kurzen Jahresübersicht nicht auf alle uns gemeldeten Fälle im Detail eingehen können, stehen wir gerne für Fragen zu uns gemeldeten unerwünschten Wirkungen und Problemen zu Tierarzneimitteln zur Verfügung.

Anschrift der Verfasserinnen:

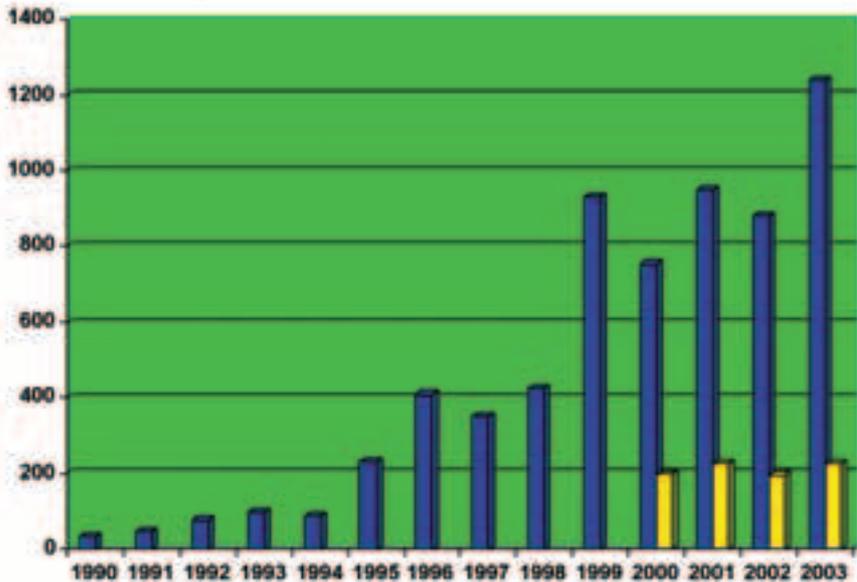
Dr. Cornelia Ibrahim, Tel. (0 30) 84 12-23 12, cornelia.ibrahim@bvl.bund.de und Dr. Martina Senger-Weil, Tel. (0 30) 84 12-20 75, martina.senger-weil@bvl.bund.de, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Referat 304, Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin

UAW: Bitte melden!

Alle Tierärztinnen und Tierärzte werden gebeten, *Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen* zu melden.

Sie leisten damit einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit. Danke!

Anzahl der Meldungen 1990 - 2003



blaue Balken = Gesamtzahl der Meldungen, gelbe Balken = Meldungen aus Deutschland

Arzneimittelsicherheit: Jeder kann beitragen!

UAW: Warum ist die Meldung wichtig?

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von Tierarzneimitteln lassen sich trotz eingehender klinischer Prüfungen im Zulassungsverfahren und vorschriftsmäßiger Anwendung nicht immer ausschließen. Derartige Wirkungen werden teilweise erst bei breiter Anwendung in der Praxis sichtbar. Daher bildet die systematische Sammlung und Auswertung von Einzelfällen oft die einzige Grundlage zum Erkennen von Zusammenhängen zwischen beobachteten UAW und der Anwendung bestimmter Arzneimittel. *Aus gutem Grund ist die Pflicht zur Meldung deshalb auch in den tierärztlichen Berufsordnungen festgeschrieben.*

Was sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen?

Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. -mängel kommen in Betracht:

- Nebenwirkungen
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
- Resistenzbildung
- Missbrauch, Fehlgebrauch
- Mängel der Qualität
- Mängel der Behältnisse und äußeren Umhüllung
- Mängel der Kennzeichnung, der Gebrauchsinformation, der Fachinformation
- nicht ausreichende Wartezeit
- mangelnde Wirksamkeit

Hierzu zählen auch mit der Anwendung eines Tierarzneimittels verbundene allgemein bekannte UAW, da sie z. B. Hinweise für Gegenanzeigen, Risikopatienten, Spätreaktionen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln geben können.

Wer erfasst und wertet aus?

Die Erfassung und Bewertung der UAW wird durchgeführt vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Letzteres für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Testallergene, Testsera und Testantigene, als den zuständigen obersten Bundesbehörden. Meldungen, die an die Arzneimittelkommission der Bundesärzttekammer geschickt werden, werden an die entsprechende Behörde zur Erfassung weitergeleitet.

Wie sollen Praktiker melden und wohin?

Für die Meldung von UAW steht der nebenstehende Meldebogen zur Verfügung.

Dieser wird vertraulich behandelt, so dass sich keine negativen Konsequenzen für den meldenden Tierarzt ergeben.

Meldebögen werden entgegengenommen und auf Anfrage kostenlos zugesandt vom

- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin, uaw@bvl.bund.de oder dem
- Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen (für Sera oder Impfstoffe) oder von der
- Bundestierärztekammer, Oxfordstraße 10, 53111 Bonn, geschaeftsstelle@btk-bonn.de, Tel. (02 28) 72 54 60, Fax 7 25 46 66

Im Internet ist der Bogen zu finden unter www.bvl.bund.de (Rubrik Tierarzneimittel/Überwachung) oder www.bundestieraeztekammer.de (Rubrik Service/Formulare und Merkblätter).

BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN VON TIERARZNEIMITTELN (auch Verdachtsfälle)

VERTRAULICH

NUR FÜR INTERNE ANGABEN

Eingangsnummer

Eingangsdatum

1. EINSENDER

Name.....

Adresse.....

Telefonnummer.....

Wurde der Hersteller des Arzneimittels informiert? ja nein

2. BETROFFENE TIERE

Spezies.....Rasse.....Geschlecht.....Alter.....Gewicht.....

Besondere Angaben (Laktation, Trächtigkeit, Legetätigkeit, Futterumstellung, etc.)

3. ANGEWANDTE ARZNEIMITTEL / VAKZINE

	1	2	3
Name			
Darreichungsform			
Zulassungsnummer			
Chargennummer			
Ablauf der Verbrauchsfrist			
Dosis			
Applikationsart/-ort			
Datum der Behandlung/Vakzination			
Dauer/Häufigkeit der Behandlung			
Grund der Behandlung/Vakzination			
Verabreicht durch			
Beurteilung des Kausalzusammenhanges	<input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen	<input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen	<input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen

4. UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNG

Aufgetreten am Dauer Anzahl behandelter Tiere Anzahl reagierender Tiere Anzahl Tiere wiederhergestellt tot	LABORPARAMETER / SEKTIONSBERICHT
Wurden die betroffenen Arzneimittel/Vakzine früher gegeben?	
Wenn ja, wurden dabei ähnliche Symptome beobachtet?	

b. w.



5. BESCHREIBUNG DER UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELWIRKUNG, QUALITÄTSMÄNGEL ODER FEHLENDEN WIRKSAMKEIT

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN BEI MENSCHEN?

Name/Anzahl der
Personen.....Geschlecht.....Alter.....

Art der Exposition (Injektion, Ingestion, Inhalation
usw.).....

Art der Reaktion.....

UNTERSCHRIFT DES EINSENDERS.....DATUM...../...../.....
