

Pharmakovigilanzreport Tierarzneimittel 2015

Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Haus- und Nutztieren

vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) sollen an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) gemeldet werden. In diesem Bericht sind die Spontanmeldungen bei Haus- und Nutztieren aus dem Jahr 2015 zusammengefasst.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Tierarzneimitteln prüft das BVL die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln. Da die Studien, die im Zuge eines Zulassungsverfahrens durchgeführt werden, bedingt durch die geringe Anzahl der Anwendungen, niemals alle UAWs abbilden können, ist die Überwachung nach der Zulassung ein wichtiges Instrument, die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten und, falls erforderlich, Risikomanagementmaßnahmen einzuleiten. Aus diesem Grund werden vom BVL alle Meldungen zu Nebenwirkungen, mangelnder Wirksamkeit, unzureichender Wartezeit, Ökotoxizität und zur Anwendersicherheit von Tierarzneimitteln in der nationalen Datenbank erfasst, bewertet und an die europäische Datenbank Eudravigilance bei der europäischen Arzneimittelagentur in London übermittelt (<https://eudravigilance.ema.europa.eu/veterinary/>). Die Sammlung der gesamten UAW-Meldungen dient der statistischen Auswertung und dem regelmäßigen Monitoring der Tierarzneimittel zur Risikobewertung und Gefahrenabwehr.

Im Jahr 2015 gingen beim BVL 1662 UAW-Meldungen aus Deutschland und 7489 Meldungen aus Drittländern ein, die durch das Spontanmeldesystem, durch Studienberichte oder mittels Periodic Safety Update Reports (PSURs) gemeldet wurden. Es wurde, wie in den Jahren zuvor, ein weiterer Anstieg von UAW-Meldungen verzeichnet (**Abb. 1**).

Im Folgenden wird ausschließlich auf Spontanmeldungen aus Deutschland näher

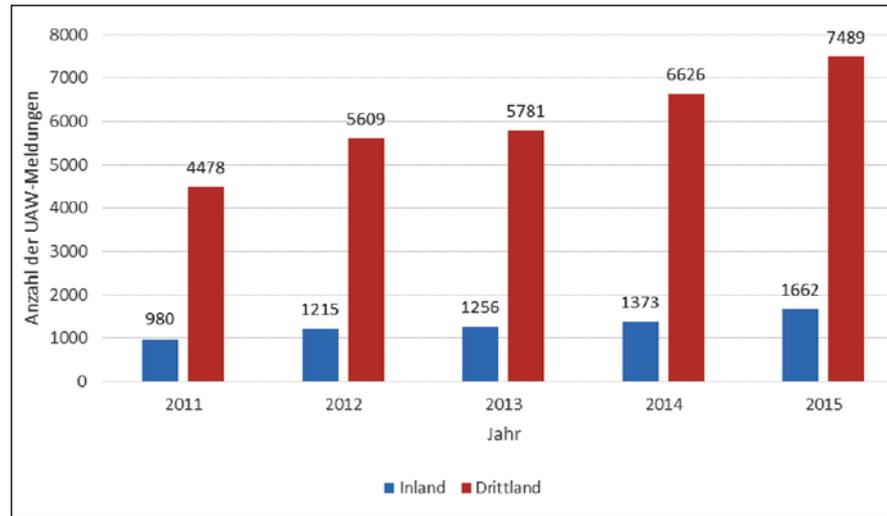


Abb. 1: Anzahl der gesamten UAW-Meldungen aus Deutschland und Drittländern von 2011 bis 2015.

Grafiken: BVL

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

Die meisten UAW-Meldungen (1365) wurden von den Zulassungsinhabern ans BVL gesendet, die gemäß Arzneimittelgesetz dazu verpflichtet sind, alle schwerwiegenden UAWs sowie alle beim Menschen innerhalb von 15 Tagen aufgetretenen UAWs der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden (§ 63h Abs. 2

AMG). Tierärzte werden durch die Berufsordnung aufgefordert, sich durch Meldung an der Verbesserung der Tierarzneimittelsicherheit zu beteiligen. Der Meldebogen für Tierärzte wird regelmäßig im Deutschen Tierärzteblatt abgedruckt, es besteht aber auch die Möglichkeit der Online-Meldung unter www.vet-uaw.de. Aus dem Jahr 2015 liegen dem BVL 230 Meldungen von Tierärzten und 14 Meldungen von Verbrauchern (z. B. Tierbesitzer, Apotheker, Landwirte) vor (**Abb. 2**).

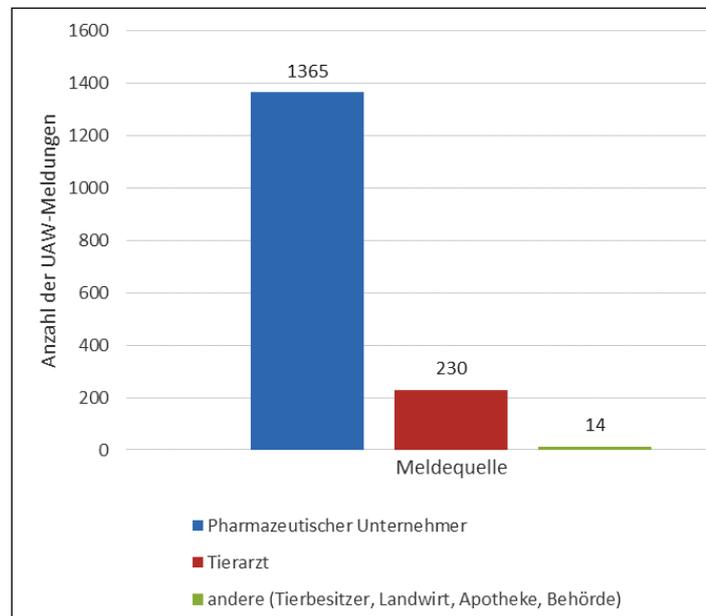


Abb. 2: Anzahl der Spontanmeldungen nach Einsender.

Im Jahr 2015 wurden dem BVL 50 Meldungen zu UAWs beim Menschen bekannt. Im Vergleich zum Vorjahr sind es sieben Meldungen weniger, jedoch immer noch mehr als in den Jahren zuvor.

Wie in den Jahren zuvor führen Hund und Katze die Liste der UAW-Meldungen nach Tierarten an (Abb. 3). Weit weniger Meldungen, aber noch mehr als bei anderen Tierarten, liegen zu Rind und Pferd vor. Zu anderen Tierarten wurden nur wenige Meldungen eingesendet, wobei aber zu beachten ist, dass bei Schweinen und beim Geflügel in den wenigen Meldungen eine große Anzahl von Tieren betroffen war (Geflügel ca. 22 400 Tiere, Schwein ca. 1800 Tiere; Abb. 4 und Tab. 1).

Tab. 1: Anzahl Meldungen je Tierart und Anzahl der betroffenen Tiere.

Tierart	Anzahl der Meldungen	Anzahl der betroffenen Tiere
Hund	526	735
Katze	277	489
Pferd	83	146
Rind	88	300
Schwein	29	1808
Schaf/Ziege	4	84
Geflügel	2	224001
Heimtiere	12	23
Frettchen	4	16
Fische	3	112
Vögel	2	52
andere*	6	27

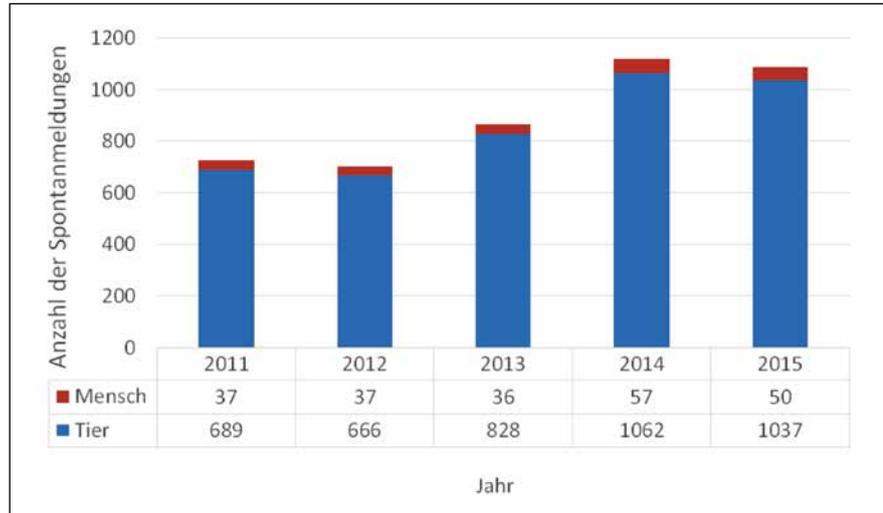


Abb. 3: Anzahl der Spontanmeldungen in Deutschland bei Tier und Mensch, Vergleich 2011 bis 2015.

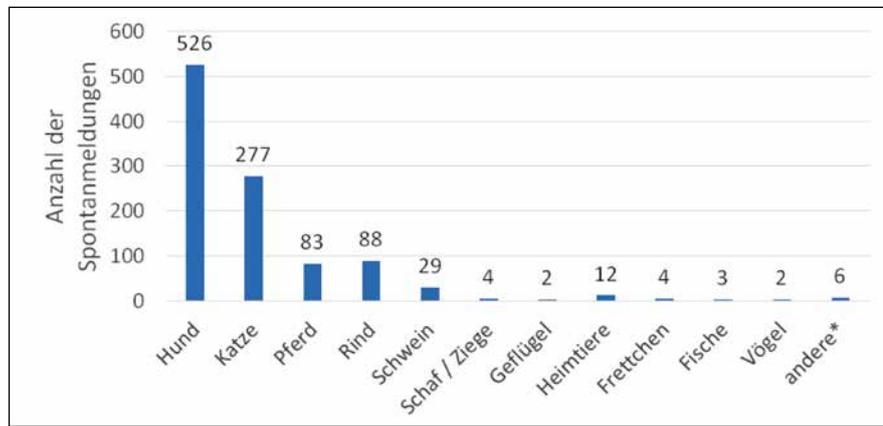


Abb. 4: Anzahl der Spontanmeldungen je Tierart.

Für einen Überblick der betroffenen Substanzen werden die Tierarzneimittel nach der ersten Ebene des ATC-Codes (anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem) gruppiert (Abb. 5). Es ist festzustellen, dass die in den UAW-Meldungen genannten Produkte am häufigsten aus dem Bereich der Antiparasitika und der Präparate mit Wirkung auf das Nervensystem stammen (v. a. Injektionsanästhetika inklusive Sedativa, Hypnotika und Analgetika). Diese Produkte werden jedoch auch sehr häufig angewendet. Da die Anwendungshäufigkeit im Spontanmeldesystem nicht erfasst wird, kann keine Aussage über die Inzidenz getroffen werden (s. Kasten). Ein sich fortsetzender Rückgang (2014 = 13 Prozent; 2015 = 11 Prozent) konnte bei Meldungen zu den systemisch applizierten Antinfektiva

onsanästhetika inklusive Sedativa, Hypnotika und Analgetika). Diese Produkte werden jedoch auch sehr häufig angewendet. Da die Anwendungshäufigkeit im Spontanmeldesystem nicht erfasst wird, kann keine Aussage über die Inzidenz getroffen werden (s. Kasten). Ein sich fortsetzender Rückgang (2014 = 13 Prozent; 2015 = 11 Prozent) konnte bei Meldungen zu den systemisch applizierten Antinfektiva

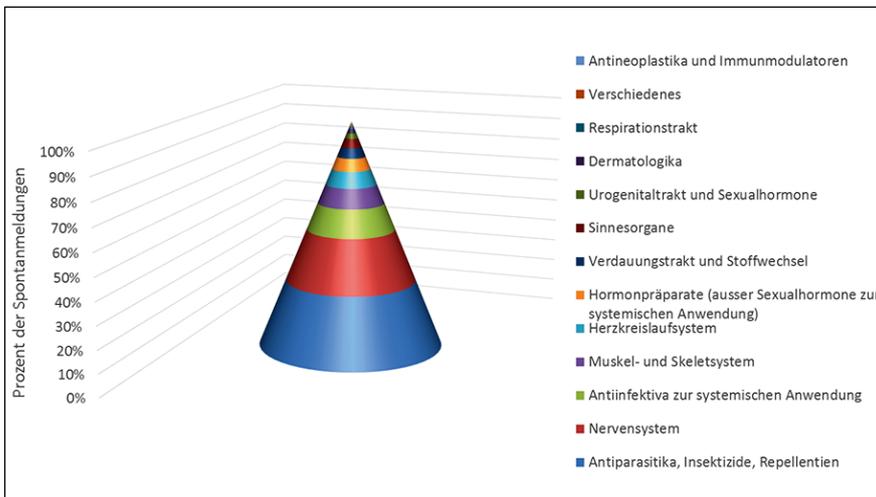


Abb. 5: Beteiligte Tierarzneimittel nach ATC-Code (erste Hauptebene).

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 UAW 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.

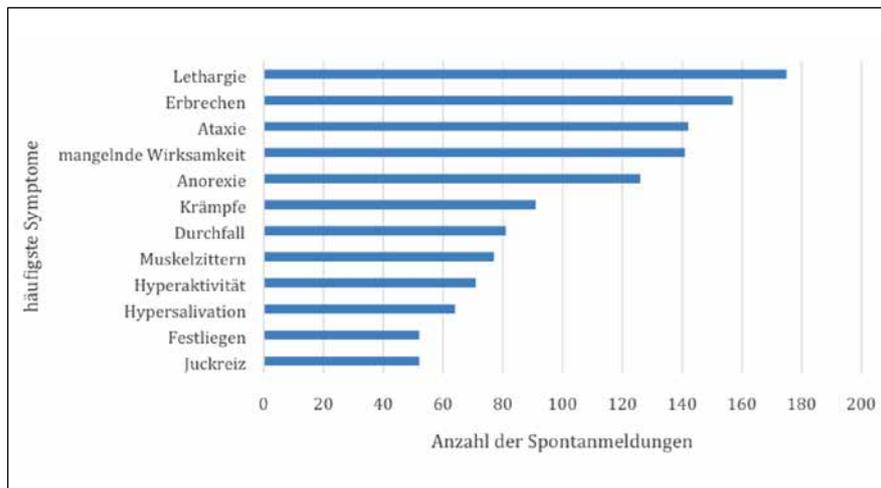


Abb. 6: Die in Spontanmeldungen am häufigsten verwendeten VeDDRA-Terms (exklusive „Tod“).

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

Eine Auswertung der UAW-Meldungen anhand einer standardisierten Fachterminologie (VeDDRA-Codierung = Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs) bezüglich der gemeldeten Symptomatik ergab „Lethargie“, „Erbrechen“, „Ataxie“ und „mangelnde Wirksamkeit“ als häufigste Nennungen, ohne Berücksichtigung des Begriffs „Tod“ (Abb. 6).

Die Auswertung der 50 UAW-Meldungen beim Menschen zeigte, dass am häufigsten Meldungen zu Antiparasitika im BVL eingegangen sind. Die VeDDRA-Codes umfassten hier schlüsselnde Reaktionen wie „Parästhesie“, „Pruritus“, „Erytheme“, „Übelkeit“ u. a. Zu beachten ist, dass pro UAW-Meldung mehrere VeDDRA-Codes genannt sein können.

Tierarten und Substanzen

Im Folgenden soll bei einigen ausgewählten Spezies näher auf UAWs eingegangen werden, die im Jahr 2015 gemeldet wurden. Die Auswahl richtet sich nicht nur nach der Häufigkeit der Meldungen, sondern v. a. nach dem Informationsgehalt für den Tierarzt.

Hund

Deslorelinacetat

Zum Erzielen einer vorübergehenden Unfruchtbarkeit bei gesunden, nicht kastrierten, geschlechtsreifen Rüden sind Implantate mit dem GnRH-Agonisten Deslorelinacetat zugelassen. Initial nach der Behandlung kann es zu einem vorübergehenden Anstieg des Plasmatestosterons kommen, bevor nach 4 bis 6 Wochen der Zustand der sogenannten „Downregulation“ erreicht ist und Libido und Spermatogenese aussetzen. Im Berichtszeitraum gingen Meldungen zu verschiedenen UAWs ein. Darunter wurden am häufigsten Verhaltensauffälligkeiten genannt wie Aggression gegenüber anderen Hunden, aber auch Menschen. In zwei Fällen wurden der

Besitzer bzw. ein Familienmitglied gebissen. Sowohl Aggressionen als auch Reaktionen an der Implantationsstelle werden u. a. in der Gebrauchsanweisung als mögliche UAWs beschrieben.

Ein Rüde reagierte mit einer Grapefruit-großen Schwellung 6 Tage nach Implantation ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Ein weiterer bildete einen Fistelkanal, durch den das Implantat vom Organismus ausgestoßen wurde. Einzelne Meldungen umfassten Berichte zum Auftreten von Harninkontinenz, Fellveränderungen und Epilepsie. Da Testosteron die Erregungsschwelle für epileptische Anfälle herabsetzen kann, wird beim Auftreten eines Anfalls bei sensitiven Tieren in den ersten Wochen nach Implantation vom pharmazeutischen Unternehmer eine mögliche Kausalität eingeräumt. Nach bisherigem Kenntnisstand kann aber ein zwei Monate nach Implantation erstmalig auftretender epileptischer Anfall, wie in dem berichteten Fall, nicht auf Deslorelinacetat zurückgeführt werden.

Katze

Telmisartan

Telmisartan ist zur Reduktion der Proteinurie bei chronischer Nierenerkrankung (CNE) der Katze zugelassen und wird oral verabreicht. Es ist ein spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist (AT1-Antagonist), der zur Senkung des arteriellen Blutdrucks eingesetzt wird. In einer klinischen Studie an Katzen mit CNE wurde ein Rückgang der Proteinurie innerhalb der ersten 7 Tage nach Behandlungsbeginn beobachtet [1]. Die im Jahr 2015 eingegangenen UAW-Meldungen bezogen sich überwiegend auf gastrointestinale Nebenwirkungen (Vomitus, Diarrhoe, Anorexie, Gewichtsverlust), gefolgt von Verhaltensänderungen (v. a. Apathie und Schwäche). Weiterhin wurden Blutbildveränderungen beobachtet, wobei ein Anstieg der Leber- und Nierenwerte im Vordergrund steht. Der Anstieg der Leberenzyme war reversibel mit Normalisierung der Werte nach Absetzen des Präparates. Die ausbleibende Normalisierung

der Nierenwerte, speziell des Kreatinins, impliziert einen Zusammenhang mit der Grunderkrankung der Katzen. Diese beschriebenen Nebenwirkungen sind in der Gebrauchs- und Fachinformation bereits aufgeführt.

Außerdem erreichten uns einzelne Meldungen zu Unverträglichkeitsreaktionen nach der Gabe von Telmisartan, einmal systemisch in Form einer anaphylaktoiden Reaktion (2014) und einmal lokal begrenzt als Hautreaktion (Ulzeration mit starkem Juckreiz in der Hals- und Kopffregion der Katze), welche reproduzierbar nach Absetzen des Präparates abheilte und nach der erneuten Gabe wieder auftrat.

Meerschweinchen/Kaninchen

Im Bereich der Heimtiere gibt es nur wenige für diese Tierarten zugelassene Tierarzneimittel. Eingehende Meldungen betreffen daher überwiegend UAWs nach Umwidmung und damit nach „off label use“, was eine besondere Herausforderung für die Bewertung der einzelnen Meldungen darstellt. Im Jahr 2015 gab es u. a. verschiedene Meldungen zu Reaktionen nach der Anwendung von Augenpräparaten bei Meerschweinchen und Kaninchen.

Chlortetracyclin/Gentamicin

In einem Fall wurden innerhalb von 3 Jahren drei Meerschweinchen eines Besitzers mit Chlortetracyclin(CTC)-haltigen Augensalben aufgrund von Konjunktivitis behandelt. Alle drei Tiere verstarben innerhalb von 2 bis 10 Tagen unter Behandlung. Die pathologische Untersuchung des zuletzt verstorbenen Meerschweins zeigte einen positiven Hemmstofftest des Nierenparenchyms, was laut Pathologie durch eine systemische Wirkung des Augenpräparates zustande kommen kann. Die Todesursache konnte jedoch nicht sicher festgestellt werden, da noch andere Symptome vorlagen.

Die systemische Gabe von CTC ist bei Meerschweinchen nicht angezeigt, da sie zu Dysbakterie führen kann. Eine vermehrte orale Aufnahme nach lokaler Applikation sollte daher generell vermieden werden. Der Kausalzusammenhang zwischen Tod und Applikation der Augensalbe wurde in diesem Fall als möglich eingestuft.

In zwei Meldungen wurden Unverträglichkeitsreaktionen nach der Gabe von Augensalben bei Kaninchen berichtet. Beide Kaninchen wurden aufgrund von Augenerkrankungen mit einem Chlortetracyclin-haltigen oder einem Gentamicin-haltigen Augenpräparat behandelt. Ein Kaninchen zeigte hochgradige Rötung und Schwellung der Bindehäute, was nach Absetzen des Produkts verschwand. Das zweite Kaninchen zeigte ebenfalls Rötung und verstärkten Augenausfluss, solange das Produkt appliziert wurde. In beiden Fällen wurde der Kausalzusammenhang als möglich eingestuft. Andere Erklärungen, z. B. eine Verschlechterung durch die individuelle Resistenzlage der Erreger gegenüber dem Wirkstoff, konnten dabei nicht ausgeschlossen werden.

Fische

Fenbendazol

Zu dieser Tierart liegen nur drei Meldungen im Berichtszeitraum vor. In allen Meldungen wurden die Tiere mit Fenbendazol behandelt. Das Produkt ist ursprünglich für Rinder und Pferde zugelassen, eine Zulassung für Fische gibt es für diese Substanz nicht. In den Meldungen wurden die Tiere gegen Fischtuberkulose und Haarwurmfektion behandelt. Eine Meldung berichtet über den Tod von 40 Wimpelkarpfen, 4 bis 5 Tage nach Behandlungsbeginn. Die Untersuchung einiger toter Fische ergab Rückstände von Fenbendazol im Gewebe und den inneren Organen. Eine Bewertung dieser Ergebnisse war jedoch nicht möglich, da hierzu keine Referenzwerte vorliegen. In zwei weiteren Berichten wurde der Tod von sieben Diskusfischen und 60 Neonsalmeln beschrieben. Aufgrund des vorherigen schlechten Gesundheitszustands der Fische konnte der Kausalzusammenhang weder bestätigt noch ausgeschlossen werden.

Rind

Xylazinehydrochlorid

Wiederkäufer reagieren speziesspezifisch sehr sensibel auf den α 2-Agonisten Xylazin und brauchen nur ca. ein Zehntel der Dosis, die Pferd, Hund oder Katze für eine ausreichende sedative Wirkung benötigen [2]. Dennoch gingen im Berichtszeitraum fünf Meldungen zu insgesamt 52 Rindern ein, bei denen Xylazin-haltige Produkte nur mangelhaft oder gar nicht wirksam waren. Die Tiere wurden für eine geplante Enthornung, Kastration oder Klauenbehandlung sediert und die behandelnden Tierärzte mussten entweder nachdosieren, auf eine andere Charge ausweichen oder in einem Fall 10 Tage später eine Kombinationstherapie mit Ketamin durchführen. Im letzten Fall wurde eine Distanzimmobilisation von zwei Mutterkühen durchgeführt. Eine ungenügende Resorption durch suboptimale Injektionsbedingungen könnte als Begründung für die ausbleibende Wirkung angenommen werden. Nicht zu unterschätzen ist aber auch der Beschützerinstinkt der Mutterkühe gegenüber ihren Kälbern, der Stress und Aufregung in drohenden „Gefahrensituationen“ noch erhöht. Stress, Angst, Aufregung oder Schmerzen können dazu führen, dass α 2-Agonisten nur mangelhaft wirken. Ursache dafür ist ein erhöhter endogener Katecholaminspiegel, der die hemmende Wirkung der Agonisten auf erregende Neurotransmitter herabsetzt [3]. Eine Dosiserhöhung kann daher notwendig werden. Zu beachten sind hierbei mögliche Nebenwirkungen und eine verlängerte Wirkungsdauer. Deutlich empfehlenswerter ist daher, im Vorfeld jede mögliche Form von Stress zu vermeiden bzw. gering zu halten.

Pferd

Gentamicin

Das Auftreten allergischer Reaktionen nach intravenöser Applikation von Gentamicin-

haltigen Produkten ist bekannt und betrifft in der Regel eine geringe Anzahl von Tieren. Am Übergang vom Jahr 2015 zu 2016 erreichten das BVL jedoch innerhalb kürzester Zeit gehäuft Meldungen über insgesamt mehr als 50 Pferde, die innerhalb weniger Minuten nach Applikation des gleichen Präparates Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt hatten. Die geschilderten Symptome umfassten Urtikaria, Tachypnoe, Tachykardie, Muskelzittern, Zittern, Kolik, Ataxie und Panikreaktionen und dauerten 10 bis 60 Minuten an. Eine Therapie mit Dexamethason wurde bei den meisten der Tiere durchgeführt, alle Tiere erholten sich. Bei Anaphylaxie wird eine Behandlung mit Epinephrin und Glukokortikoiden i. v., bei allergischen Hautreaktionen eine Behandlung mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden i. v. empfohlen.

Auffällig bei den gemeldeten Fällen waren zwei häufig genannte Chargennummern, die auf eine identische Wirkstoffcharge zurückzuführen waren. Die betroffene Charge wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgerufen und das Präparat sowie die Wirkstoffcharge auf ihre Qualität untersucht. Es konnten im Rahmen der üblichen Tests jedoch keine Mängel festgestellt werden.

Schwein

Eisen

Zur Prophylaxe von Eisenmangelanämien werden Saugferkel in den ersten Lebenstagen routinemäßig mit Eisenpräparaten behandelt. Diese werden in der Regel intramuskulär injiziert und fallen bei männlichen Ferkeln häufig zusammen mit der Kastration. Im Berichtszeitraum gingen vier Spontanmeldungen zu UAWs nach Behandlung mit verschiedenen Präparaten ein. Bei zwei der Meldungen, die aus einer Meldequelle stammten, reagierten 90 der behandelten 1600 Ferkel innerhalb von 24 Stunden mit einer bräunlichen Verfärbung der Haut, die sich von der Injektionsstelle bis über den Unterbauch ausbreitete. Innerhalb der nächsten 12 bis 48 Stunden starben 70 der betroffenen Tiere. Insgesamt vier Ferkel wurden zur Sektion in die Pathologie verbracht. Diese ergab hochgradig phlegmonöses Gewebe unterhalb der verfärbten Haut, verursacht durch *Escherichia coli*. Zusätzlich konnte *Clostridium perfringens* in verschiedenen Organen und im Bereich der Kastrationswunden nachgewiesen werden. Als Todesursache wurde eine durch *E. coli* verursachte Septikämie angenommen. Da auch weibliche Tiere mit Symptomen reagierten und starben, ist die Injektion als Ursache der Infektion wahrscheinlicher als eine Infektion durch Kastration, da diese ausschließlich bei den männlichen Tieren durchgeführt wurde. Der Kausalzusammenhang wurde in beiden Fällen als möglich eingestuft.

In einem weiteren Fall reagierten alle 30 mit Eisen behandelten und zeitgleich kastrierten Ferkel 10 Minuten nach Applikation

mit Krämpfen, Dyspnoe und Seitenlage. Zwei Tiere starben, die anderen erholten sich in den nächsten 12 Stunden. Ein Kausalzusammenhang wurde als wahrscheinlich eingestuft. Im letzten Fall wurden 8 Stunden nach Injektion 12 von 120 behandelten Ferkeln tot aufgefunden.

Anaphylaktische Reaktionen mit Todesfällen nach Eisenapplikation sind bekannt und treten v. a. bei akutem Vitamin-E- und Selenmangel auf. Bei Überdosierungen können auch gastrointestinale Störungen sowie Herz- und Kreislaufversagen auftreten. In jedem Fall ist zur Vermeidung einer bakteriellen Infektion auf eine sterile Injektion zu achten.

Anschrift der korrespondierenden Autorin:

Dr. Julia Palm, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Ref. 304 Tierarzneimittel – Postmarketing/Pharmakovigilanz, Mauerstr. 39–42, 10117 Berlin, julia.palm@bvl.bund.de

Literatur

- [1] CliniPharm/CliniTox: www.vetpharm.uzh.ch/indexcpt.htm
- [2] EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products (2015): Xylazine hydrochloride summary report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB), 14.4.2015: Web
- [3] Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1996): Preanesthetics and Anesthetic Adjuncts. In: Lumb & Jones Veterinary Anesthesia. 3. Edition, S. 183–209

VETIDATA steht als Informationsplattform allen Tierärztinnen und Tierärzten offen, die Fragen zum Umgang mit Arzneimitteln haben.

Online kann in bzw. nach aktuellen Rechtsvorschriften sowie Angaben zu Tierarzneimitteln und Tierimpfstoffen recherchiert werden.

Per Telefon oder Mail können auch individuelle Fragestellungen geklärt werden.

Veterinärmedizinischer Informationsdienst für Arzneimittel anwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht
<http://www.vetidata.de>

Zur **Registrierung** verwenden Sie bitte den Benutzernamen: »praxis« und das Kennwort: »forum«.

E-Mail: info@vetidata.de

Servicrufnummer für Anfragen:
Montag–Freitag: 9.00–16.00 Uhr

0180 500 91 19

(0,14 Euro/Min. im Festnetz, max. 0,42 Euro/Min. aus den Mobilfunknetzen)

VETIDATA