



Vigilance der Tierarzneimittel

Jahresbericht 2021

Impressum

Herausgeber

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut
Bereich Zulassung
Abteilung Tierarzneimittel
Hallerstrasse 7
3012 Bern
Schweiz
www.swissmedic.ch

Redaktion

Cedric Müntener, Veterinary Assessor

Layout & Satz

Swissmedic, Abteilung Kommunikation

Vigilance der Tierarzneimittel Jahresbericht 2021

Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Wirkungen im Jahr 2021

Das Wichtigste in Kürze

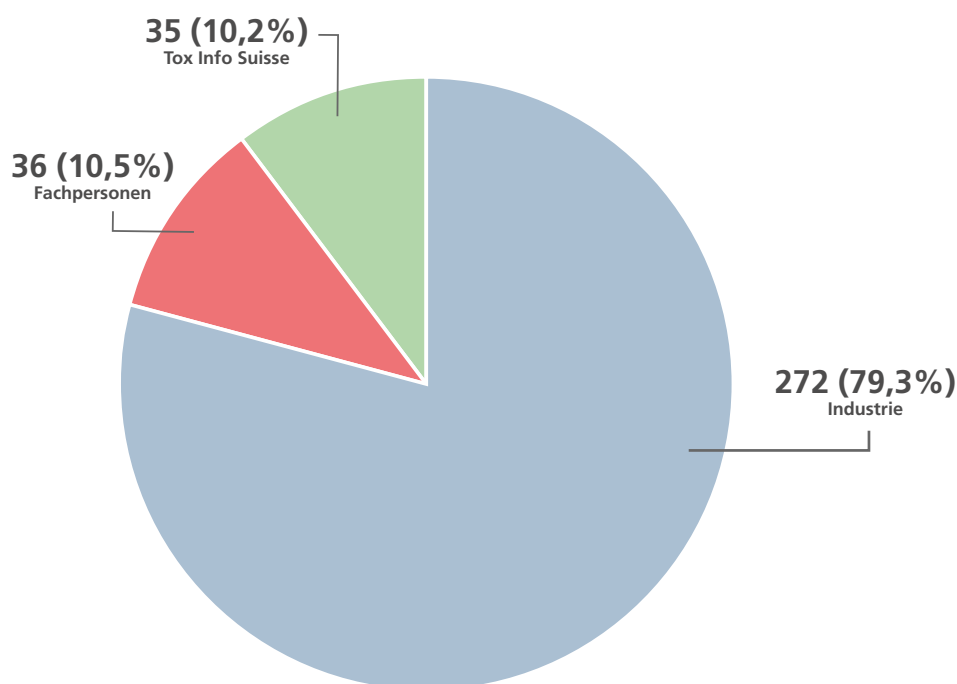
- Leichte Abnahme der Meldungen um 3.4%
- Häufig betroffene Tierarten:
218 Hunde, 85 Katzen, 23 Kühe/Rinder/Kälber
- Meist betroffene Medikamentenklassen: Antiparasitika (127),
Hormonpräparate (83), Präparate zur Beeinflussung des Nervensystems (43),
Antiinfektiva (30)
- 95 Fälle vermuteter Unwirksamkeit, meistens bei Antiparasitika und Hormonpräparaten
- 35 Fälle von Tox Info Suisse übermittelt
- 19 Fälle akzidenteller Aufnahme von aromatisierten Tabletten durch Hunde/Katzen
- 104 Fälle von Menschenexpositionen mit Tierarzneimitteln
- 13 Signalverfahren abgeschlossen



Entwicklung der Anzahl eingereichter Meldungen in den Jahren 2003 bis 2021, mit Aufteilung nach Klein-/Heimtieren/Anwender und Nutztieren.

Im Jahr 2021 wurden insgesamt 343 Meldungen bei Swissmedic eingereicht. Dies entspricht eine Abnahme von 3.4% im Vergleich zum Jahr 2020. Eine gewisse Fluktuation der Anzahl Meldungen unterliegt vielen Faktoren und ist im Rahmen eines Spontanmeldesystems normal. Eine stärkere Fluktuation der Anzahl Meldungen konnte man in Frankreich, welches über ein sehr etabliertes Pharmacovigilance-System verfügt, zwischen den Jahren 2019 und 2020

beobachten: es wurde eine Abnahme von 9% (auf einem Total von 4198 Meldungen für das Jahr 2020) verzeichnetⁱ. Die Französische Behörde ANSES erwähnt die verschiedenen Massnahmen zur Eindämmung der COVID-Pandemie als möglichen Faktor für diese Abnahme. Eine noch stärkere Abnahme von 14% wurde im Vereinigten Königreich zwischen denselben Jahren 2019-2020 verzeichnet. Im letzten Jahr wurden dort insgesamt 6139 Meldungen eingereichtⁱⁱ.



Verteilung der im Jahr 2021 eingereichten Meldungen nach Quelle.

Wie in früheren Jahren wurde die Mehrheit der Meldungen von Zulassungsinhaberinnen eingereicht. Es handelt sich dabei nicht um Fälle aus klinischen Studien, sondern um Fälle, die von praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten gemeldet werden. Diese Verteilung wird seit Jahren sowohl in der Schweiz als auch in diversen Europäischen Ländern beobachtet. In Deutschland machten zum Beispiel Einreichungen durch Zulassungsinhaberinnen 83% der Meldungen im Jahr 2021 aus (1202 Meldungen aus einem Total von 1442)ⁱⁱⁱ.

Die Verteilung in Bezug auf die betroffenen Tierarten (Tabelle) ist in den letzten Jahren praktisch unverändert geblieben. Die grösste Gruppe (88% aller Meldungen) bildeten die Kleintiere mit 218 Meldungen unerwünschter Reaktionen bei Hunden und 85 Meldungen bei Katzen. Danach folgen in abnehmender Reihenfolge Rinder/Kühe/Kälber mit 23 Meldungen, sowie Pferde und unerwünschte Reaktionen bei Anwendern mit je 5 Meldungen. Für alle anderen Tierarten lagen weniger als 5 Meldungen über das ganze Jahr vor. Der hohe Anteil der Meldungen zu unerwünschten Reaktionen bei Kleintieren wird seit Jahren beobachtet und ist auch ein Merkmal der Pharmacovigilance-Systeme im Ausland. Im Vereinigten Königreich machen Kleintiere 76% des Totals, in Frankreich ca. 70% und in Deutschland 73% aus.

Bei den unerwünschten Reaktionen bei anwendenden Personen wurden 3 Meldungen zu einem Kontakt mit der Lö-

sung eines Antiparasitikums in Form eines Spot-Ons eingereicht. Die Lösung hinterlässt aufgrund seiner Formulierung ein «klebriges Gefühl» auf den Fingern. Es könnte dabei den Eindruck entstehen, ein solcher Kontakt sei harmlos, dennoch sollte beachtet werden, dass das Tragen von Handschuhen aufgrund möglicher (potenziell auch schwerwiegender) Reaktionen bei anwendenden Personen in der Fachinformation und Packungsbeilage des Präparates ausdrücklich empfohlen wird.

Auch die Einteilung der Meldungen nach Medikamentenklassen (Tabelle) zeigt ein über die Jahre konstantes Muster. Mit 127 Meldungen (37 % des Totals) dominieren Antiparasitika. Wie in früheren Jahren fallen in diese Gruppe 36 Meldungen zu einer vermuteten Unwirksamkeit gegen Zecken. Dieser vermeintlich hohe Anteil lässt sich primär dadurch erklären, dass Tierarzneimittel mit einem Wirkstoff aus der

Klasse der Isoxazoline (Afoxolaner, Fluralaner, Sarolaner oder Lotilaner) keine abweisende Wirkung gegen Zecken aufweisen. Die Zecken müssen zur Entfaltung der antiparasitischen Wirkung zuerst mit dem Blut des Wirtes in Kontakt kommen und die Abtötung kann bis zu 48 Std dauern. Somit ist es möglich, Zecken (tote oder lebende) auf Hunden oder Katzen zu entdecken, ohne dass die Wirkung grundsätzlich in Frage gestellt werden muss.

Die zweitgrösste Gruppe sind mit 83 Meldungen Tierarzneimittel mit Hormonen. Auch in dieser Gruppe gibt es einen beträchtlichen Anteil (43%) von Meldungen über die vermutete Unwirksamkeit eines Tierarzneimittels zur temporären Reduktion der Fruchtbarkeit von Rüden. In den meisten dieser Fälle fielen den Besitzern ein unverändertes Sexualverhalten und die unveränderte Grösse der Hoden auf. Diese Merkmale werden in diesem Kontext regelmässig als Hinweis auf

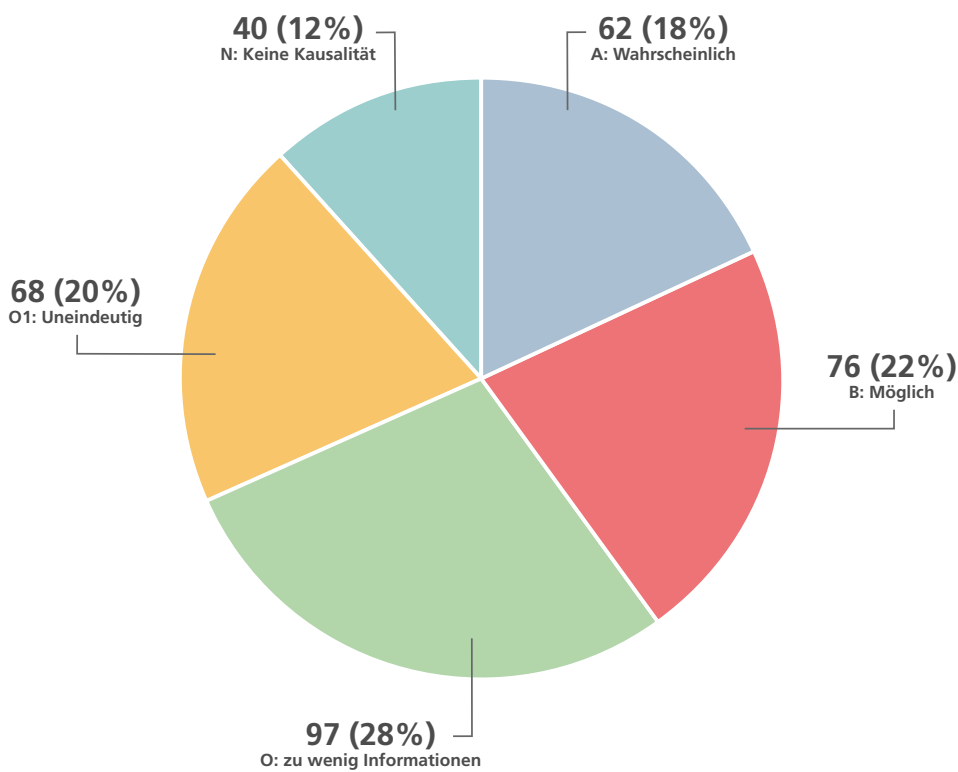
Medikamentengruppe nach ATCvet Kode	Hund	Katze	Nutztiere	Alle Spezies
QA: Gastrointestinaltrakt und Metabolismus	1 (0.5%)	2 (2.4%)	4 (12.5%)	7 (2.0%)
QC: Kardiovaskuläres System	10 (4.6%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	11 (3.2%)
QD: Dermatologika	4 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.2%)
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	3 (0.9%)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	68 (31.2%)	15 (17.6%)	0 (0.0%)	83 (24.2%)
QJ: Antiinfektiva	8 (3.7%)	4 (4.7%)	18 (56.3%)	30 (8.7%)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	1 (0.5%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)
QM: Muskel- und Skelettsystem	10 (4.6%)	5 (5.9%)	1 (3.1%)	16 (4.7%)
QN: Nervensystem	29 (13.3%)	10 (11.8%)	4 (12.5%)	43 (12.5%)
QP: Antiparasitika	81 (37.2%)	40 (47.1%)	2 (6.3%)	127 (37.0%)
QS: Sinnesorgane	3 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)
«QZ»: Umgewidmete Tierarzneimittel	1 (0.5%)	7 (8.2%)	2 (6.3%)	13 (13.8%)
Total	218 (100%)	85 (100%)	32 (100%)	343 (100%)

Aufteilung der im Jahr 2021 gemeldeten unerwünschten Wirkungen, sortiert nach ATCvet Code, mit spezifischer Darstellung für Hunde, Katzen und Nutztiere. Der fiktive Code QZ erlaubt Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei umgewidmeten Präparaten (d.h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) spezifisch zu gruppieren.

eine Unwirksamkeit interpretiert. Dabei gilt es zu beachten, dass der Wirkstoff seine Wirkung erst nach einigen Wochen entfaltet und erst nach mehreren Tagen von einer Unfruchtbarkeit des Rüden ausgegangen werden kann. Zur objektiven Beurteilung der Tierarzneimittelwirkung ist eine Bestimmung des Testosteronspiegels im Blut notwendig. In 24 der gemeldeten Fälle war der Testosteronspiegel unter dem Schwellenwert für einen fertilen Rüden, in den restlichen Fällen konnte eine Unwirksamkeit bestätigt werden.

Die drittgrösste Gruppe war im Jahr 2021 diejenige der Tierarzneimittel zur Behandlung des Nervensystems. Stark vertreten in dieser Gruppe sind zwei neue therapeutische Ansätze zur Behandlung von Osteoarthrose-bedingten Schmerzen bei Hunden und Katzen. Aufgrund des Wirkmechanismus der in den jeweiligen Tierarzneimitteln enthaltenen monoklona-

len Antikörper gegen den Nervenwachstumsfaktor NGF sind beide Tierarzneimittel unter der ATCvet Kode QN eingeteilt. Wegen der kürzlich erfolgten Markteinführung beider Tierarzneimittel kann grundsätzlich von einer höheren Melderate ausgegangen werden. Dieser Effekt wurde erstmals 1987 von Weber für Entzündungshemmer beschrieben und nach ihm benannt. Er zeigt, dass die Melderate von unerwünschten Ereignissen in den ersten 2-3 Jahren nach Markteinführung zunimmt, gefolgt von einer starken Abnahme in den folgenden Jahren^{iv}. Insgesamt 15 Meldungen beschrieben unerwünschte Wirkungen wie Juckreiz, Durchfall, Hyperaktivität oder Polyurie bei Hunden oder Juckreiz sowie Polyurie bei Katzen. Im Jahr 2021 lagen nur zu wenige Informationen zur Trend- oder Signalerkennung für diese beiden Tierarzneimittel vor.



Verteilung der im Jahr 2021 eingereichten Meldungen nach Kausalität.

Bei 62 Meldungen (18% des Totals) konnte der Zusammenhang zwischen der Anwendung eines Präparates und der gemeldeten Reaktion eindeutig festgestellt werden (Kausalität «wahrscheinlich»), bei 76 Fällen (22%) wurde mindestens eine Alternativursache identifiziert (Kausalität «möglich») und bei 68 Fällen (20%) konnte ein Zusammenhang eindeutig ausgeschlossen werden. Unter dieser Kategorie

fallen die Meldungen zum Tierarzneimittel zur Erzielung einer temporären Unfruchtbarkeit bei Rüden, bei welchen der Testosteronspiegel eindeutig unter dem Schwellenwert für eine normale Fertilität war. Bei den restlichen 97 Fällen (28%) gab es nicht genügend Informationen für eine definitive Kausalitätsbeurteilung.

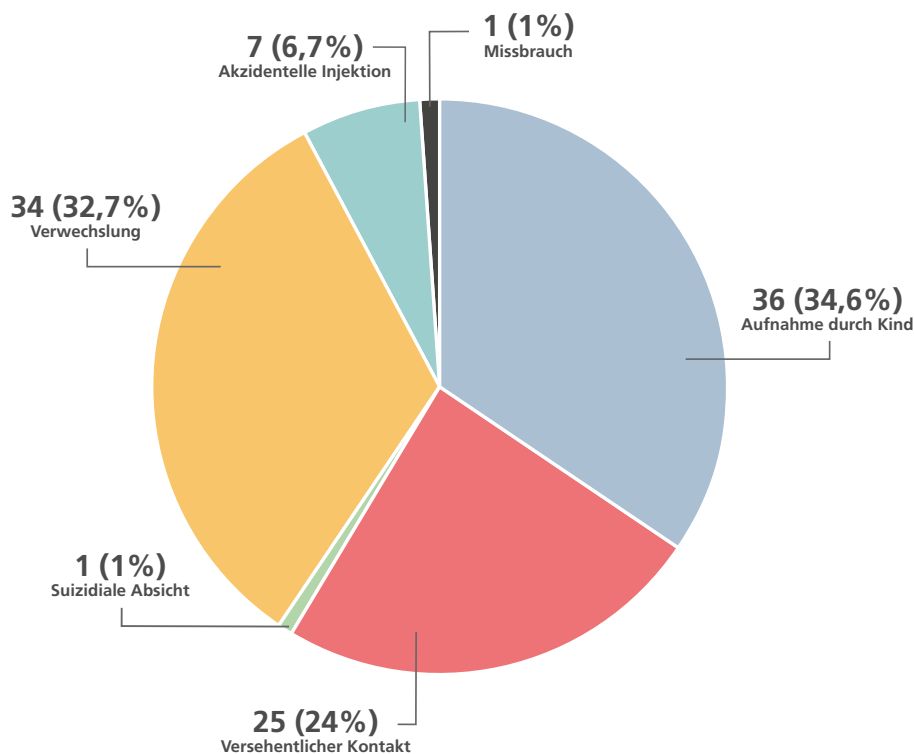
Meldungen von Tox Info Suisse

Unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln bei Tieren

Insgesamt erfüllten 35 Fälle die Minimalkriterien für Meldungen (eindeutige Identifikation von Patient, Tierarzneimittel und Reaktion) und wurden gemäss einer vertraglichen Abmachung von Tox Info Suisse an Swissmedic übermittelt. 19 Fälle betrafen die immer wieder erwähnten akzidentellen Aufnahmen von aromatisierten Tabletten. Betroffen sind in erster Linie Tierarzneimittel, welche über längere Zeit verabreicht werden sollen wie Entzündungshemmer, Mittel zur Behandlung der Hypo- oder Hyperthyreose, sowie in Ein-

zelfällen Antibiotika und Antiparasitika. Obwohl die Überdosierungen beträchtlich sein können (z.B. eine 17fache Überdosierung mit dem Entzündungshemmer Carprofen), werden sie häufig ohne Konsequenzen ertragen. In einem Fall wurden 11 Tabletten eines Antibiotikums samt Blister von einem Hund gefressen und in einem weiteren Fall könnte ein Hund maximal 90 Tabletten eines Herztherapeutikums aufgenommen haben. Erbrechen wurde induziert und das Tier zeigte anschliessend keine Symptome.

Expositionen von Menschen mit Tierarzneimitteln



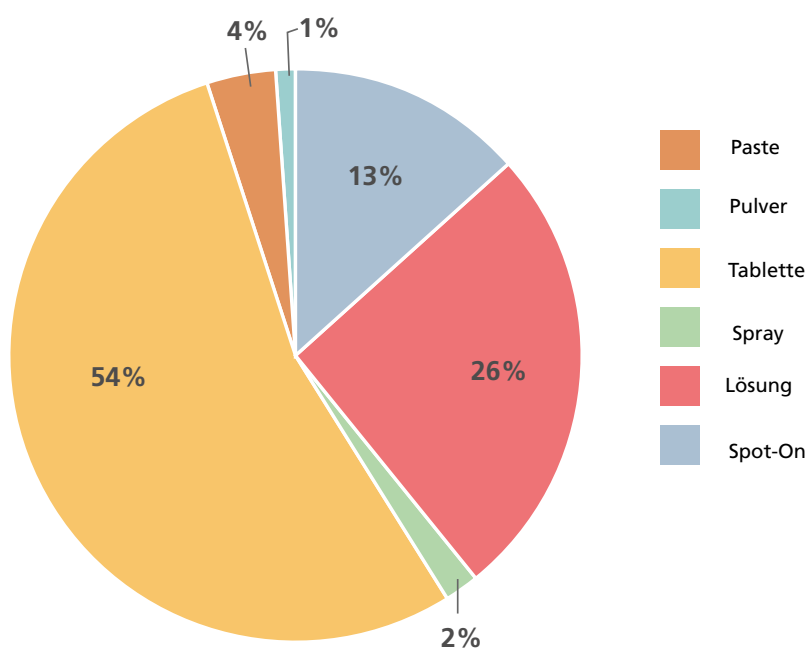
Verteilung der im Jahr 2021 erhaltene Fälle von Menschenexpositionen mit Tierarzneimitteln, präsentiert nach Art der Exposition.

Es wurden 104 Fälle erfasst: 36 (34,6%) beschrieben eine Aufnahme von Tierarzneimitteln durch Kinder, 25 (24%) einen versehentlichen Kontakt von Erwachsenen mit einem Tierarzneimittel und 34 Fälle (32,7%) gingen auf eine Verwechslung zwischen einem Human- und einem Tierarzneimittel zurück. Dazu kamen 7 Fälle (6,7%) einer akzidentellen Selbstinjektion. Diese Fälle decken ein sehr breites Spektrum von Tierarzneimitteln ab, wobei Mittel für eine längere Behandlung (z.B. Entzündungshemmer, Behand-

lung der Hypo- oder Hyperthyreose, Mittel gegen Allergien, Behandlung des Morbus Cushing bei Pferden) häufiger vorkommen. In den meisten Fällen gab es keine Symptome und die Anrufe an Tox Info Suisse wurden primär durch die Tierbesitzer vorsorglich getätigt. In einem Fall wurde ein Kind, welches «schon länger Parasiten und Durchfall» hatte, absichtlich mit 2 g einer Pferde-Entwurmungspaste (entspricht ca. 37 mg Ivermectin) «behandelt». Es wurden keine Symptome gemeldet.

Als Aufnahme von Medikamenten durch Kinder wurde der Fall eines Antiparasitikums in Spot-On Form gemeldet: Die Katze wurde behandelt und das Fell nachher durch die 5-jährige Tochter abgeleckt. Es wurden keine Symptome festgestellt. Weitere ähnliche Fälle nach dem Auftragen einer Lösung wurden gemeldet. Mehrere Fälle bei welchen

leere Pipetten oder Spritzen nach der Behandlung eines Tieres durch ein Kind in den Mund genommen wurden sind ebenfalls gemeldet worden. Es kann nicht genug betont werden, dass Tierarzneimittel und entsprechende Applikatoren ausser Reichweite von Kindern gelagert und entsorgt werden müssen.



Verteilung der im Jahr 2021 erhaltene Fälle von Menschenexpositionen mit Tierarzneimitteln, präsentiert nach galenischer Form des Tierarzneimittels.

Die Aufteilung der Expositionen nach galenischer Form zeigt, dass Tabletten, Lösungen und Spot-On Pipetten am häufigsten betroffen waren. Dies entspricht weitgehend Tierarzneimitteln, welche durch Tierbesitzer selbst appliziert werden wie z.B. Antiparasitika. Expositionen mit Injektionslösungen ereigneten sich eher in einer Tierarztpraxis oder während einer Applikation durch eine Tierärztin oder einen Tierarzt.

Bei den Fällen von versehentlichem Kontakt wurde mehrmals berichtet, der Tierbesitzer oder die Tierbesitzerin habe versucht, eine Spot-On Pipette eines Antiparasitikums mit den Zähnen zu öffnen und dabei sei Lösung in den Mund geraten. Da gewisse Lösungen in sehr seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen verursachen können, ist von dieser Praxis ausdrücklich abzuraten. Das korrekte Vorgehen zur

Öffnung solcher Pipetten wird in der Arzneimittelinformation mit Piktogrammen präsentiert. In anderen Fällen wurde ebenfalls versucht, mit nicht sachgemässen Methoden ein Behälter zu öffnen und es entstand Hautkontakt mit der Lösung. Alle Fälle blieben asymptomatisch. Ebenfalls wurde versucht, eine Tablette eines Antibiotikums für die Katze «mit den Zähnen halbieren, da es mit dem Messer nicht ging». Danach hatte die Tierbesitzerin einen «komischen Geschmack» im Mund. Schliesslich gab es mehrere Fälle von Augenkontakt mit diversen Lösungen wegen sich wehrenden Tiere. Die Fälle blieben weitgehend asymptomatisch. In solchen Fällen ist die Spülung des betroffenen Auges mit reichlich Wasser die erste Priorität. Bei den Fällen akzidenteller Selbstinjektion waren vor allem Lösungen mit Antibiotika oder Impfstoffe betroffen. Diese Fälle waren asymptomatisch.

Schlussfolgerungen

Die Anzahl der Meldungen im Jahr 2021 unterlag den natürlichen Schwankungen eines Spontanmeldesystems. Die Pharmacovigilance für Tierarzneimittel bleibt ein wichtiges Werkzeug zur Verbesserung der Sicherheit von Tierarzneimitteln und zur Reduktion der Risiken, die für die Anwender der Präparate bestehen. Jede erstattete Meldung kann entscheidend dazu beitragen.

Viele Expositionsfälle, die von Tox Info Suisse übermittelt wurden, können anekdotisch erscheinen, sind aber im Kontext der Verbesserung der Sicherheit für anwendende Personen und deren Familien zu verstehen. Sie sind wichtig für ein effizientes Pharmacovigilance-System, weil sie ein zusätzliches Spektrum von Zwischenfällen mit Tierarzneimitteln abdecken. So helfen sie mögliche Risiken durch Fehlanwendungen oder Missbrauchsfälle von Tierarzneimitteln für die nächste Umgebung der tierischen Patienten zu identifizieren.

Am Ende dieses Berichtes möchten wir uns bedanken bei allen praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten und allen anderen Meldenden, die sich im Laufe des Jahres Zeit nahmen, Meldungen über beobachtete unerwünschte Wirkungen zu erstatten.

Literaturverzeichnis

- ⁱ ANSES: Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2020. Zugänglich unter <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2020.pdf>
- ⁱⁱ Veterinary Pharmacovigilance in the UK Annual Review 2020 – a summary of veterinary adverse events. Zugänglich unter <https://www.gov.uk/government/publications/veterinary-medicines-pharmacovigilance-annual-review-2020-summary/veterinary-pharmacovigilance-in-the-uk-annual-review-2020-a-summary-of-veterinary-adverse-events>
- ⁱⁱⁱ BVL: Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2021. Spontanmeldungen von unerwünschten Ereignissen in Deutschland. Deutsches Tierärzteblatt, 70: 625-628, 2022. Zugänglich unter https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/uaw/UAW2021.pdf
- ^{iv} Weber J.C.P. (1987) Epidemiology in the United Kingdom of adverse drug reactions from non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Rainsford K.D., Velo G.P. (eds) Side-Effects of Anti-Inflammatory Drugs. Inflammation and Drug Therapy Series, vol 1. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-010-9772-7_2

