

Vigilance - News

Dezember 2009

In dieser Ausgabe:

- Venöse Thromboembolien unter KOK.....S. 3
- SSRI - Risiken bei Neugeborenen.....S. 4
- Intelence® schwere Hautreaktionen.....S. 6
- Pathogen-Inaktivierungsverfahren in CH.....S. 7
- Katzen sind keine kleinen Hunde!.....S. 8
- **Kontakt**.....S. 12

I:	Editorial	1
II:	Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit aus der schweizerischen Datenbank der Einheit Vigilance	3
III:	Informationen zur Arzneimittelsicherheit - publiziert auf der Webseite von Swissmedic.....	11

I: Editorial

Pharmacovigilance der Impfstoffe gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 in der Schweiz

Gegenwärtig wird gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 geimpft. In der Schweiz sind drei Impfstoffe von Swissmedic zugelassen worden: Celtura®, Focetria® und Pandemrix®¹.

In diesem Editorial möchte die Einheit Vigilance, einerseits die Prinzipien der Überwachung und andererseits ihre zielgerichteten Aktivitäten im Monitoring der Sicherheit von Impfstoffen gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 in der Schweiz darstellen.

Erhöhte Melderate wird erwartet

Ganz allgemein ist bei der Verwendung eines Arzneimittels oder Impfstoffes im grossen Massstab eine erhöhte Anzahl von Verdachtsmeldungen normal. Sie kann aus zwei Gründen erwartet werden. Erstens wird über die hohe öffentliche Präsenz die Wahrnehmung von vermuteten Nebenwirkungen stimuliert, was als *Weber-Effekt* bekannt ist. Zweitens steigt die absolute Zahl der Berichte proportional zum erhöhten Einsatz in der Bevölkerung. Ein Beispiel: Bei einer anzunehmenden Nebenwirkungs-Melderate von 0,01 % der verabreichten Dosen erwartet Swissmedic 10 Meldungen bei 100'000 Geimpften und 100 Meldungen bei einer Million verimpften Dosen.

Das *online*-Meldesystem „PaniFlow“

In Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem internationalen Überwachungszentrum für Arzneimittel in Uppsala² entwickelte Swissmedic das online-Meldesystem PaniFlow. Es dient speziell der Erfassung von vermuteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Impfung gegen pandemische Grippe (H1N1) 2009. Zurzeit wurden mehr als 300 Berichte in das System eingegeben. Rückmeldungen aus den Fachkreisen belegen sowohl die Bereitschaft zu melden, als auch die Akzeptanz dieses online-Systems. Die PaniFlow Datenbank liefert der Einheit Vigilance die Möglichkeit, in Echtzeit, also ohne jede zeitliche Verzögerung die vermuteten Nebenwirkungen zu analysieren³.

Die Tätigkeit der Einheit Vigilance in Bezug auf die Impfstoffe gegen die pandemische Grippe ist zusammengefasst:

1. Genaue Bewertung jeder Verdachtsmeldung, die als „serious“ oder „medizinisch wichtig“ einging.
2. Erstellung eines wöchentlichen Berichts für die Öffentlichkeit, der die Analyse der Verdachtsfälle in der Swissmedic Datenbank PaniFlow zusammenfasst⁴.
3. Informationsaustausch und aktive Teilnahme im internationalen Monitoring-Verbund für die Sicherheit der pandemischen Grippeimpfstoffe (H1N1) 2009.

Es ist wichtig hervorzuheben, dass fehlende Daten aus den klinischen Studien nicht gleichzusetzen sind mit einer Kontraindikation für den Impfstoff. Die meisten Arzneimittel und Impfstoffe, und eben auch die aktuellen Pandemie-Impfstoffe, wurden vor der behördlichen Zulassung nicht speziell bei bestimmten Patientengruppen, wie Schwangeren untersucht. Deswegen ist eine gezielte Beobachtung bzw. Überwachung mit einem Spontanmeldesystem wie PaniFlow wichtig für die Sicherheit eines Arzneimittels oder Impfstoffes in verschiedenen Bevölkerungsgruppen und um mögliche seltene Nebenwirkungen zu entdecken.

Bewertung der Kausalität einer Nebenwirkungsmeldung nach Impfung

Ein unerwünschtes Ereignis nach einer Impfung bedeutet nicht zwingend einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den beiden Ereignissen. Sicherheitsbedenken anlässlich eines Impfergebnisses können durch die Medien verstärkt werden, während Swissmedic noch an der Verifizierung und abschliessenden Bewertung des Falles arbeitet. Verschiedene Ereignisse wie Tod, Totgeburt oder Guillain-Barré-Syndrom haben eine bekannte durchschnittliche Häufigkeitsrate. Auch ohne Verabreichung eines Arzneimittels oder Impfstoffes kommen sie in der Allgemeinbevölkerung in der erwarteten Häufigkeit vor. Kürzlich wurde eine nützliche Übersicht veröffentlicht, die die „natürlichen“ Raten gewisser Krankheiten lieferte, die während der Impfkationen gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 von besonderem Interesse sind⁵.

Für weitere Informationen steht Ihnen die *Homepage* des Pandemieportals von Swissmedic zur Verfügung: www.swissmedic.ch/pandemieportal.asp

Referenzen:

1. Current Product Information for Celtura®, Focetria® and Pandemrix® is available at <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/01046/01079/index.html>
2. The Uppsala Monitoring Centre www.who-umc.org
3. Information and access to PaniFlow is available at www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/01046/01047/index.html
4. Swissmedic Vigilance Report (updated weekly) is available at www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/01046/01055/index.html
5. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, Macdonald N, Law B, Miller E, Andrews N, Stowe J, Salmon D, Vannice K, Izurieta HS, Akhtar A, Gold M, Oselka G, Zuber P, Pfeifer D, Vellozzi C. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. Lancet. 2009 Oct 30. [Epub ahead of print]

II: Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit aus der schweizerischen Datenbank der Einheit Vigilance

PHARMACOVIGILANCE:

Venöse Thromboembolien unter oralen Kontrazeptiva

Im Mai 2009 wurde die Geschichte einer jungen Frau, die unter einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK) mit Drospirenon eine zentrale Lungenembolie mit schwerer hypoxischer Hirnschädigung erlitt, in den Schweizer Medien intensiv diskutiert, wobei das Thema zum Teil unvollständig und verzerrt wiedergegeben wurde. Swissmedic hat daraufhin mehrmals systematisch informiert und die wichtigsten Fakten zum Risiko von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Zahlen zu den schweizerischen Spontanmeldungen im Zusammenhang mit hormonalen Kontrazeptiva dargelegt.

Gemeinsam mit ihrem Human Medicines Expert Committee (HMEC) leitete Swissmedic gleichzeitig eine Analyse der aktuellsten Daten und Studien zum VTE-Risiko unter KOK ein. [Fachleute und Öffentlichkeit](#) wurden im Oktober dieses Jahres über die Ergebnisse, Empfehlungen und weitere eingeleitete Massnahmen orientiert¹. Da gemäss zweier im August im BMJ publizierter Studien das VTE-Risiko bei KOK mit Drospirenon im Direktvergleich zwischen jenem der 2. und der 3. Generations-KOK liegt, also etwas höher als bisher angenommen, hat Swissmedic ein so genanntes Überprüfungsverfahren für die Drospirenon-haltigen Präparate eröffnet. Die wichtigsten Resultate der neuen Studien, sollen in deren Arzneimittelinformationen aufgenommen werden, besonders die erwähnten Ergebnisse zum relativen Risiko im Vergleich zu den KOK der 2. und 3. Generation sowie zum absoluten Risiko (d.h. der Inzidenz von VTE unter den Präparaten). Das Verfahren ist noch nicht abgeschlossen.

Im Lauf der Diskussion wurde erneut und exemplarisch die Frage aufgeworfen, worin die Bedeutung von Spontanmeldungen bei

einem sehr gut bekannten und inzwischen durch eine grosse Zahl epidemiologischer Studien abgeklärten Risiko liege. Zunächst galt es, Medien, Öffentlichkeit und interessierten Politikerinnen und Politikern zu erklären, was Spontanerfassung nicht kann: Sie ist nicht ein systematisches UAW-Register und soll es nicht sein. Spontanmeldungen gestatten deshalb keine Aussagen über die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen und schon gar keine vergleichenden Aussagen dazu. Hierfür müssen vergleichende (epidemiologische) Studien herangezogen werden. Bei gut bekannten Risiken dienen Spontanmeldungen der Erfassung wichtiger neuer oder im Alltag wenig berücksichtigter Aspekte dieser Risiken. Voraussetzung ist, dass diese Aspekte gut dokumentiert sind. Im Falle der KOK hat die eingehende Analyse aller Spontanmeldungen aus der Schweiz zu VTE und KOK unter anderem ergeben, dass:

- in fast 40% der gemeldeten Fälle, mindestens ein Risikofaktor für eine VTE vorlag. Dieser Prozentsatz könnte höher liegen, da für das Vorliegen einer solchen Prädisposition ein strenger Massstab angelegt wurde, und bei einigen Meldungen eindeutige Angaben zu Risikofaktoren fehlten. Die eingehende und bei den Kontrolluntersuchungen wiederholte Anamnese zu den Risikofaktoren ist entscheidend. Neben den bestens bekannten – durchgemachte oder familiäre VTE, Übergewicht, Alter - sei hier auch auf die Berichte über VTE bei Frauen unter KOK hingewiesen, die nach Langzeitflügen auftraten. Hier sind vorbeugende Massnahmen gut möglich.
- es nach wie vor schwierig ist, Lungenembolien frühzeitig zu erkennen. Warnsymptome, wenn sie denn vorliegen, sind oft unspezifisch. Zu den häufigsten Anzeichen zählt eine Leistungsabnahme, wichtig sind auch Dyspnoe und Synkopen. Auch pleuritische Zeichen sollten bei jungen Frauen spezifisch zur Frage nach KOK-Einnahme und Einbezug der Lun-

genembolie in die Differentialdiagnose führen.

→ „last but not least“ ein relevanter Prozentsatz der Frauen durch gleichzeitiges Rauchen und KOK-Einnahme ein erhöhtes Risiko vor allem arterieller Komplikationen eingeht.

Die aktuelle Diskussion in den Medien hat ein seltenes, aber potentiell schwerwiegendes Risiko erneut ins Bewusstsein der Konsumentinnen gerückt. Swissmedic sieht vor, mindestens jährlich anhand der Spontanmeldungen ein Update zum Problem auf ihrer Homepage zu publizieren und an die Vorsichtsmassnahmen zu erinnern. Mit den bisher erarbeiteten Informationen hoffen wir zusätzlich dazu beizutragen, dass die Konsumentinnen gemeinsam mit ihrem Arzt eine „informed decision“ zur Kontrazeption unter Abwägung von Nutzen und Risiko treffen und die Sicherheitsmassnahmen optimieren können.

Referenzen:

¹De Geyter et al. (2009) Venöse Thromboembolien unter kombinierten oralen Kontrazeptiva – aktueller Stand.

publiziert in: Pharmajournal 2009; 21:4-6
Schweizerische Ärztezeitung 2009;
43:1654-57

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01108/index.html?lang=de>

SSRI – Risiken bei Neugeborenen: Wieviele Publikationen erhöhen die Sicherheit?

Die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und einige „Verwandte“ mit etwas anderer Wirkungsweise haben als Hauptindikation Depression.

Zur Gruppe gehören die Wirkstoffe Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram, Escitalopram, im klinischen Kontext kommen als ähnlich wirkend bzw. eingesetzt dazu

Venlafaxin, Mirtazapin, Reboxetin, Nefazodon, Bupropion.

Fluoxetin kam nach einer Periode als Modepräparat zu literarischen „Ehren“ [„Listening to Prozac®“; „Le bonheur sur ordonnance“, „Glück auf Rezept“], einige Präparate waren wirkliche „Blockbuster“ mit Milliarden-Umsätzen.

Wie als Ausschlag des Pendels von der teilweise „kosmetischen Pharmakologie“ in die warnende Gegenrichtung erschienen in den letzten Jahren einige ernstzunehmende Publikationen über Risiken bzw. Nebenwirkungen, wobei hier der Fokus in Bezug auf Missbildungen bei Neugeborenen liegt. Als wissenschaftlich plausibler Hintergrund kann gelten, dass bei sehr häufigem Einsatz – auch ausserhalb der Indikationen / „off-label“ – sich auch seltene Nebenwirkungen entdecken lassen.

Es ist jedoch zu vermuten, dass selbst für viele Fachleute der Überblick über den Stand der SSRI-Risiken schwierig geworden ist. Deshalb hier die wichtigsten Quellen der letzten Jahre inklusive einer weiteren aktuellen Publikation:

- 2005: „Newer antidepressants in pregnancy and rates of **major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies**“, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005; 14: 823-827
- 2006: „**Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn**“, N Engl J Med 2006; 354:579-87
- 2007: „**First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects**“, N Engl J Med 2007; 356: 2675-83
- 2007: „**Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of Birth Defects**“, N Engl J Med 2007; 356: 2684-92
- 2007: „**Delivery Outcome in Relation to Maternal Use of Some Recently Introduced Antidepressants**“, J Clin Psychopharmacol 2007; 27: 607-613
- 2007: „**Effects of Antenatal Depression and Antidepressant Treatment on Gesta-**

- tional Age at Birth and Risk of **Preterm Birth***, Am J Psychiatry 2007; 164: 1206-1213
- 2008: “*Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study*”, Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 695-705
 - 2009: “*Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and **congenital malformations**: population based cohort study*”, BMJ 2009; 339b3569

Diese Studien hatten unterschiedliche Ansätze (retrospektiv, prospektiv, Metaanalyse) und unterschiedliche Datensätze. Gemeinsam ist ihnen, dass keine alle oben genannten „Verdächtigen“ gleichzeitig auswerten konnte, meist aus Mangel an Häufigkeit. Zum anderen wurden grundsätzlich nur **Lebendgeburten** erfasst. Eventuelle Einflüsse auf Frühaborte wurden weder untersucht noch diskutiert. Nimmt man die Zahl der erfassten Schwangerschaften bzw. Geburten zusammen, gibt es praktisch keine Daten darüber, wie bzw. ob sich die Exposition in utero auf die spätere Entwicklung ausgewirkt hat. Keine Daten heisst hier aber auch: keine negativen Daten.

Es folgen die **Hauptergebnisse**, Reihenfolge wie oben:

- 1) Die Rate der Missbildungen war vergleichbar mit der von nicht-exponierten Babies. Kein *Cluster* oder eine bestimmte Missbildung häufiger. Die beobachteten Missbildungen Ventrikelseptumdefekt, Hypospadie, Gaumenspalte kommen auch natürlich vor.
- 2) OR = 6,1 für PPHN (Persistant pulmonary hypertension of the newborn) bei Einnahme von SSRI nach der 20. Schwangerschaftswoche, im Vergleich zu *matched controls*. Jedoch keine Assoziation zwischen SSRIs und Einnahme vor der 20. SSW und keine Assoziation zwischen nicht-SSRI-Antidepressivum und beliebiger Zeitpunkt der Schwangerschaft.
- 3) Für die SSRI-Gruppe insgesamt keine Erhöhung von Kraniosynostose, Omphalozele, Herzfehler. Bei einzelnen SSRIs könnten einige spezifische Defekte häufiger als zu erwarten vorkommen, jedoch im Bereich von selten. „*The absolute risks are small.*“
- 4) Keine Assoziation zwischen Einnahme in der Frühschwangerschaft und kongenitalen Herzfehlern. Gegenüber Kontrollen Erhöhung bei Anenzephalie (OR 2.4), Kraniosynostose (OR 2.5), Omphalozele (OR 2.8).
- 5) Keine Häufung von Totgeburten oder kongenitalen Anomalien. Kein Unterschied zwischen SSRI und SNRI/NRI. Keine Anzeichen für Teratogenität.
- 6) Geburtsgewicht und Apgar-Scores werden weder durch Antidepressiva noch durch unbehandelte Depression beeinflusst, obwohl Antidepressiva pränatal gegeben mit erniedrigtem Gestationsalter bzw. vorzeitiger Geburt assoziiert sind. Der Einfluss der Depression per se wurde im Gegensatz zur Medikation ausgeschlossen.
- 7) Im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht niedrigeres Geburtsgewicht und früherer Geburtstermin, also eine Bestätigung von 6). Verschiedene vorübergehende Komplikationen bei voll entwickelten Babies zusammen in der Grössenordnung 20 %. Kongenitale Anomalien um den Faktor 2 erhöht. Die Autoren weisen aber ausdrücklich darauf hin, dass z.B. ein Ventrikelseptumdefekt als „*major anomaly*“ galt, selbst wenn er sich später spontan schloss.
- 8) Sertralin und Citalopram, aber nicht Paroxetin oder Fluoxetin (alle mit vergleichbaren dreistelligen untersuchten Geburten) waren mit Septumdefekt assoziiert. Dieses Risiko war noch höher bei Einnahme verschiedener SSRIs / Wechsel der Medikation. Keine Assoziation zwischen SSRIs und nicht-kardialen Missbildungen.

Insgesamt sind die öfter als unter Nichteinnahme vorkommenden Missbildungen am Herzen nicht schwerwiegend und heilen oft spontan. Bei Studien mit kleinen Fallzahlen müssen relative Erhöhungen des Vorkommens mit grosser Vorsicht betrachtet werden. Die absoluten Zahlen sind sehr gering. Für

teratogene Risiken und chromosomale Veränderungen gibt es keine Hinweise. Vorstellungen von grob missgestalteten oder nicht lebensfähigen Babies entbehren jeder Grundlage.

Swissmedic führt ein noch laufendes Überprüfungsverfahren für die Stoffgruppe und wird auch nach dessen vorläufigem Abschluss die weitere Entwicklung beobachten.

Intelence® Tabletten, Wirkstoff Etravirin – schwere Hautreaktionen und systemische Überempfindlichkeitsreaktionen

Das Präparat ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei Erwachsenen, die bereits eine antiretrovirale Therapie erhalten haben.

Das Signal stammt aus Kanada und beruht auf Postmarketing Meldungen. In einem Fall trat eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) mit tödlichem Verlauf auf. Mehrere andere Fälle betrafen schwere systemische Reaktionen, gelegentlich mit Leberbeteiligung bis hin zum Organversagen. In der Schweiz wurden bisher für Etravirin insgesamt sechs UAW-Verdachtsmeldungen berichtet, zwei davon mit Zusammenhang zu den hier angesprochenen Reaktionen und keiner mit fatalem Ausgang. In beiden Fällen handelte es sich um Hautreaktionen, die eine Hospitalisierung erforderten, wobei in einem der beiden Fälle ein DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) und Leberbeteiligung diagnostiziert wurde.

Bereits bekannt und in der Produktinformation aufgeführt war eine grosse Häufigkeit von meist makulo-papulösen Hautausschlägen mit selbstlimitierendem Verlauf und eine relativ hohe Inzidenz von bis 0,1% für das Stevens-Johnson Syndrom (SJS, Synonym Erythema exsudativum multiforme major). SJS beginnt meist an den Schleimhäuten und ist wie die TEN eine schwere Hautreaktion

mit bullösen Läsionen am ganzen Körper, nimmt aber weniger häufig einen tödlichen Verlauf als die TEN. Beide schwere Hautreaktionen sind selten und können durch eine Vielzahl verschiedener Arzneimittel, aber auch durch Infektionen ausgelöst werden. TEN ist besonders im Kindesalter häufig mit Staphylokokken-Infektionen assoziiert. Die genauen Entstehungsmechanismen sind weitgehend unklar.

Bezüglich systemischer Überempfindlichkeit, die ohne weitere Spezifizierung bereits bekannt und in der Produktinformation aufgeführt war, stellt der Schweregrad und insbesondere das mögliche Leberversagen bei den gemeldeten Fällen eine neue Erkenntnis dar.

Aufgrund dieser Meldungen wurde in Kanada eine Healthcare Professional Communication versandt. Die Arzneimittelinformation wurde in der Zwischenzeit auch in den USA und im Oktober 2009 in der Schweiz angepasst. Dabei ist der Warnhinweis besonders wichtig, Intelence sofort abzusetzen, falls Zeichen einer schweren Hautreaktion oder einer Hepatitis auftreten. Fieber oder Schleimhautläsionen spielen dabei eine besondere Rolle als erste Anzeichen, neben anderen, unspezifischen Symptomen wie allgemeinem Krankheitsgefühl, Glieder- und Muskelschmerzen sowie Leberenzym-Erhöhungen.

HAEMO-VIGILANCE:
Einführung Pathogen-Inaktivierungsverfahren (PI) in der Schweiz

Die bakterielle Kontamination von Thrombozytenkonzentraten (TK) ist eines der grössten Risiken der Transfusion (1,2). Haemo-Vigilance Daten aus der Schweiz zeigen, dass mindestens 1:12'000 -1:20'000 der transfundierten TK bakteriell kontaminiert sind (3). Internationale Vigilance Daten ergeben eine vergleichbare Grössenordnung für dieses Risiko (4). Bisher war dies aufgrund der Produkteigenschaften nicht vollständig vermeidbar. Die Transfusion pathogener Keime kann Transfusionsreaktionen unterschiedlichen Schweregrades hervorrufen und im Extremfall zum Tod des Patienten führen. Wir registrierten als Folge der Transfusion eines bakteriell kontaminierten TK zwei Todesfälle im 2005 und einen Todesfall im 2009. Bei jährlich ca. 25'000 verabreichten TK entspricht dies ca. 1 Todesfall pro 40'000 transfundierte TK in der Schweiz.

Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies durch die Anwendung von Pathogen-Inaktivierungsverfahren vermeidbar. Diese standen in den letzten Jahren im Zentrum der transfusionsmedizinischen Forschung. Kürzlich wurde von Swissmedic unter der Markenbezeichnung Intercept das erste Verfahren zur Pathogeninaktivierung von TK in der Schweiz zugelassen. Bei diesem Verfahren wird dem einzelnen TK Amotosalen (ein Psoralen) zugesetzt. Dieses bindet mittels Interkalation DNA-Doppelstränge kovalent und irreversibel bei der nachfolgenden UV-Bestrahlung. Dadurch verlieren evtl. im Produkt vorhandene Agentien (Viren, Bakterien, Parasiten sowie DNA-haltige menschliche Zellen) ihre Replikationsfähigkeit. Psoralen-Rückstände und Abbauprodukte werden in einem zusätzlichen Arbeitsschritt absorbiert bevor das TK zur Transfusion freigegeben wird. Weitere Verfahren zur Pathogeninaktivierung von Blutkomponenten sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen. Die in Art. 3

des Heilmittelgesetzes statuierte Sorgfaltspflicht verlangt, verfügbare Massnahmen zur Vermeidung transfusionsassoziierter bakterieller Infektionen flächendeckend und für alle Patientengruppen einzusetzen.

Der Blutspendedienst Schweizerisches Rotes Kreuz (BSD SRK) erarbeitet ein Konzept zur national koordinierten Einführung der Pathogeninaktivierung. Swissmedic unterstützt diese Bestrebungen, damit ein bekanntes, produkteinhärentes Risiko in Zukunft eliminiert werden kann.

Referenzen:

- 1) Fopp M, Wernli M. Sicherheit der Bluttransfusion heute. Schweiz Med Forum. 2006;6(06):139-144
- 2) Jutzi M., Levy G., Mansouri-Taleghani B., Swiss Haemovigilance Data and Implementation of Measures for the Prevention of Transfusion Associated Acute Lung Injury (TRALI): Transfus. Med. Hemother. 2008;35:98-101
- 3) Swissmedic Haemovigilance Jahresberichte, erhältlich unter:
<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00159/00160/00437/index.html?lang=de>
- 4) SHOT Annual Reports
<http://www.shotuk.org>

TIERARZNEIMITTEL-VIGILANCE:
„Katzen sind keine kleinen Hunde!“

Die Annahme vieler Katzenbesitzer, dass Katzen und kleine Hunde mit denselben Arzneimitteln behandelt werden können, kostet auf der ganzen Welt jährlich vielen Katzen das Leben. Viele Fälle betreffen die versehentliche Applikation von Insektiziden, welche Permethrin als Wirkstoff enthalten und ausschliesslich zur Anwendung bei Hunden zugelassen sind.

Häufig irrtümlich angewendet werden Präparate mit hohen Permethrinkonzentrationen im Bereich von 500 bis über 700 mg pro Milliliter. Permethrin ist der am häufigsten in Tierarzneimitteln angewendete Wirkstoff aus der Klasse der Pyrethroide. Diese Wirkstoffe verfügen bei den meisten Säugetieren über eine grosse Sicherheitsmarge. Permethrin wird von Warmblütern nach oraler Aufnahme kaum resorbiert und schnell durch Hydrolyse gespalten (Kühnert, 1991). Die dermale LD₅₀ liegt im Bereich von 1 bis 1,5 g/kg (Unge-mach, 2003). Die Entgiftung der Pyrethroide im Säugetierkörper erfolgt über Hydrolyse und Oxydierung (Meyer, 1999). Die Moleküle werden anschliessend durch Sulfatierung oder Glukuronidierung wasserlöslich gemacht (IPCS/INCHEM, 1996; Meyer, 1999) und vom Körper eliminiert. In diesem letzten Schritt liegt eine mögliche Erklärung für die erhöhte Empfindlichkeit der Katzen gegenüber Permethrin. Aufgrund eines speziesspezifischen Glukuronidierungsdefektes sind Katzen sehr schlecht in der Lage den Wirkstoff über diesen Stoffwechselweg zu eliminieren (Richardson, 2000). Eine zusätzliche Rolle spielt das intensive Pflegeverhalten der Katzen, welches zu einer wiederholten oralen Aufnahme führt.

Permethrin liegt in Präparaten in der Regel als Razemat vor und die Isomeren unterscheiden sich bezüglich ihrer Biotransformationsgeschwindigkeit und ihrer toxischen Potenz. Das *trans*-Isomer wird schneller eliminiert und ist vermutlich deshalb weniger to-

xisch als das *cis*-Isomer (IPCS/INCHEM, 1996; EMEA, 2000). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass das *cis/trans*-Verhältnis die letale Dosis beeinflusst. Bei Mäusen ist nach peroraler Verabreichung eine 75/25 *cis/trans* Mischung mehr als fünf Mal letaler als eine Mischung mit dem umgekehrten 25/75 Isomerenverhältnis. (LD₅₀ 310 mg/kg KGW vs. 1620 mg/kg KGW; IPCS/INCHEM, 1996). Bei den in der Schweiz als Spot-on zugelassenen Tierarzneimitteln liegt das Verhältnis mit 40/60 zugunsten des *trans*-Isomers vor (Herstellerangaben). Eine solche Mischung weist eine LD₅₀ von 400 mg/kg nach einer oralen Applikation an Ratten auf (EMEA, 2000).

Bis jetzt wurden einige Permethrinvergiftungen bei Katzen aus der Schweiz gemeldet. Jährlich werden auch mehrere Fälle dem Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) in Zürich gemeldet. Zwei Beispiele werden nachfolgend beschrieben. In einem ersten Fall wurde einer weiblichen 1-jährigen, 4 kg schweren Hauskatze eine volle Pipette mit 744 mg Permethrin als Spot-on Präparat direkt auf die Haut appliziert. Das Tier wurde einem Tierarzt mit «ZNS-Störungen, Zuckungen, Zittern, Salivation und Diarrhoe» (Wortlaut der Meldung) vorgestellt. Nach Waschen des Tieres mit einem Shampoo, einer zusätzlichen Behandlung der Applikationsstelle mit Alkohol sowie einer Behandlung mit Diazepam über 2 Tage konnte sich das Tier erholen und befand sich zur Zeit der Meldung in Genesung. Eine andere Katze erhielt von seinem Besitzer zwei Pipetten eines Spot-on Präparates. Insgesamt wurden dieser Katze 2.5 g Permethrin appliziert, da es sich um die Dosierung für Hunde zwischen 10 und 25 kg handelte! Bei der Vorstellung zeigte das Tier «Krämpfe, Apathie und Salivation» (Wortlaut der Meldung). Eine Sedation mit Diazepam wurde vorgenommen. Der Gesundheitszustand zur Zeit der Meldung war nicht mehr zu eruieren. Es ist jedoch fraglich, ob eine Katze die Applikation einer solch hohen Dosis Permethrin überleben kann. Im Allgemeinen werden folgende Symptome einer Permethrinvergiftung

bei Katzen in der Fachliteratur beschrieben: Muskeltremor, Hyperexzitabilität, Hypersalivation, Erbrechen, Depression, Ataxie, epileptische Anfälle, Anorexie und bei verspäteter Behandlung oder massiver Exposition, Tod (Meyer, 1999). Die Latenzzeit bis zur Symptomentwicklung kann zwischen einigen Minuten und bis zu 3 Tagen schwanken (ASPCA, 2000).

Obwohl die Gefahren solcher irrtümlicher Anwendungen den praktizierenden Tierärzten bestens bekannt ist, kommt es weltweit mit bedenklicher Regelmässigkeit zu Vergiftungen und Todesfällen bei Katzen, weil die betroffenen Präparate in der Regel nicht von Tierärzten, sondern von Tierbesitzern appliziert werden (Keck, 2003, Dyer, 2004 ASPCA, 2005). Eine kürzlich in Frankreich erschienene Arbeit befasste sich spezifisch mit dieser Problematik (Delhaye, 2008). Jährlich werden in Frankreich rund 475 Fälle von Permethrinvergiftungen bei Katzen gemeldet, wovon etwa 8% schwerwiegend sind. Verglichen mit Verkäufen in Tierarztpraxen fand eine irrtümliche Anwendung 6mal häufiger statt wenn die Präparate in einer Apotheke und sogar 13mal häufiger wenn sie in einer Zoohandlung oder in einem Supermarkt gekauft wurden. Gemessen an 139 spezifisch untersuchten Fällen erholten sich 88% der irrtümlich behandelten Katzen (123 Fälle), während 10 Tiere starben und 6 euthanasiert werden mussten. Ein Vergleich zwischen den Präparaten in Form von Sprays und Spot-Ons zeigte, dass letztere auf Grund der höheren Wirkstoffkonzentrationen häufiger zu schwerwiegenden Wirkungen führten. Auch in Australien wurde das Problem beschrieben: In einer vor kurzer Zeit durchgeführten Umfrage wurden unter anderen folgende Gründe für die irrtümliche Anwendung gegeben: Kostengründen (gleichzeitige Behandlung von Hunden und Katzen im gleichen Haushalt), falsche oder lückenhafte Beratung in Apotheken, Supermärkten oder Zoohandlungen (Präparat wurde als geeignet und sicher für Katzen beschrieben), Verwechslung mit Präparaten für Katzen (welche auch als Spot-On zur Verfügung stehen aber andere Wirkstoffe enthalten) oder Anwendung trotz

klarer Warnhinweise des Tierarztes oder des Apothekers. Der letzte Grund macht deutlich, dass regulatorische Massnahmen im besten Fall nur teilweise wirksam sind. In der Arbeit von Delhaye wurde vermerkt, dass trotz immer deutlicherer Warnhinweise in Form von Piktogrammen und Texten die Zahl der irrtümlichen Anwendungen dieser Präparate in Frankreich nicht abnahm. Auch in der Schweiz sind die betroffenen Produkte ausnahmslos mit deutlichen Warnhinweisen gekennzeichnet, welche sowohl in Form von Warntexten als auch als Piktogramme auf die Gefahr hinweisen. Jedes Präparat weist die eindeutige Kontraindikation „Nicht bei Katzen anwenden“ auf und auf allen betroffenen Spot-On Präparaten befindet sich zudem ein Piktogramm einer durchgestrichenen Katze. Die nötige Notfallbehandlung (Waschen mit Spülmittel) wird in der Arzneimittelinformation beschrieben (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2009). Delhaye empfiehlt auch, den Verkauf der Präparate auf Kanäle einzuschränken, welche eine kompetente Beratung garantieren, d.h. primär auf Tierärzte. In der Schweiz können die betroffenen Präparate auf Grund ihrer Einteilung in Verkaufskategorien weder in Zoohandlungen noch in Supermärkten verkauft werden. Es sind zurzeit 3 Spot-On, 2 Sprays und 1 Shampoo mit Permethrin von Swissmedic als Tierarzneimittel zugelassen. Alle Präparate sind ausschliesslich für Hunde zugelassen: Sprays und Shampoo in der Abgabekategorie E (frei verkäuflich), 2 Spot-Ons in der Abgabekategorie B (rezeptpflichtig) und ein Spot-On in der Kategorie C (Abgabe mit medizinischer Fachberatung in Apotheken). Sprays und Shampoos stellen aber ein deutlich kleineres Risiko dar, da sie Permethrin in tieferen Konzentrationen enthalten (20 mg pro ml für die Sprays, 10 mg pro ml für das Shampoo). Für solche Präparate liegen seit der Einführung der Meldepflicht für unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln keine Meldungen vor.

Es ist zurzeit noch nicht klar, welche Massnahme das Problem signifikant eindämmen könnte. In Australien wurden den Tierärzten Posters zur Verfügung gestellt, welche die Besitzer in Wartezimmern auf die Gefahren

für Katzen hinweisen sollten (Grrinninbear Designs, zugänglich unter www.cve.edu.au). Jede Massnahme zur Eindämmung des Problems sollte primär auf die Tierbesitzer gerichtet werden, da sie in der Regel die Präparate applizieren. In diesem Sinne ist die Rezeptpflicht der meisten Präparate keine Garantie einer korrekten Applikation, unter anderem, weil die Packungen häufig genügend Pipetten für mehrere Monate enthalten und die Anwendungsanweisungen nach dieser Zeit vergessen gehen oder sogar nicht gelesen werden. Einmal mehr gilt hier: „Lesen Sie die Packungsbeilage!“

Ungemach F.R.: Antiparasitika. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, Hrsg. W. Löscher, F.R. Ungemach und R. Kroker, Parey Buchverlag, Berlin, 2003

Referenzen

- ASPCA, American Society for the Prevention of Cruelty to Animals – National Animal Poison Control Center Case Database: Unpublished Data, Urbana, IL, USA, 1998-2000.
- ASPCA, American Society for the Prevention of Cruelty to Animals: Don't Use Sparky's Flea Drops on Fluffy - Dog's flea products could be lethal to cats. Internetmitteilung am 3.05.2005, www.aspc.org.
- Delhaye D.: Effets indésirables et intoxications dus a l'utilisation de médicaments à base de perméthrine chez le chat. Etude épidémiologique. Thèse, Ecole nationale vétérinaire de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon, 2008.
- Dyer F., Mulugeta R., Evans C., Tait A.: Suspected adverse reactions, 2003. *Vet. Rec.* 2004, 154: 806-808.
- EMA: Permethrin: Summary Report (2). EMA/MRL/751/00 - FINAL, 2000.
- IPCS/INCHEM, International Programme on Chemical Safety: Data Sheet on Pesticides No. 51: Permethrin, 1996. www.inchem.org
- Keck G.: Avis CNPV – 01 du 18.03.2003 sur les mesures à prendre pour faire cesser les effets indésirables des spécialités antiparasitaires externes à base de perméthrine utilisées en « spot-on » chez les carnivores domestiques, 2003.
- Kühnert M.: Veterinärmedizinische Toxikologie. In: Veterinärmedizinische Toxikologie. Hrsg: M. Kühnert, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, 1991, 102-145.
- Meyer EK.: Toxicosis in cats erroneously treated with 45 to 65% permethrin products. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1999, 215: 198-203.
- Richardson JA.: Permethrin spot-on toxicoses in cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2000, 10(2): 103-106.
- Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth, Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich, 2009. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.

III: Informationen zur Arzneimittelsicherheit - publiziert auf der Webseite von Swissmedic

laufend aktualisiert	Vigilance der (H1N1) Pandemischen Grippeimpfstoffe
30.11.2009	Neue Fachinformation Pandemrix
26.11.2009	Chargenrückruf: Implanon, Implantat
23.11.2009	International Conference on Harmonisation (ICH) Meeting in St. Louis, USA
19.11.2009	Internationale Operation zur Bekämpfung des Online-Handels mit gefälschten und illegalen Arzneimitteln
16.11.2009	Trend zu Antibiotika neuester Generationen in der Tiermedizin
16.11.2009	HPC: MabThera (Rituximab)
23.10.2009	HPC: Relenza (Zanamivir)
22.10.2009	Venöse Thromboembolien unter Antibabypillen : Swissmedic informiert über Abklärungen und erinnert an die Vorsichtsmassnahmen
15.10.2009	Swissmedic baut sein internationales Netzwerk aus – Engere Zusammenarbeit der Schweizerischen Heilmittelbehörde mit der Arzneimittelbehörde in Neuseeland
08.10.2009	Pandemische Grippe A (H1N1) 2009 - Meldung vermuteter unerwünschter Wirkungen nach A(H1N1)-Grippeimpfung
25.09.2009	Risiken der Anti-Baby-Pille: Swissmedic klärt tödliche Lungenembolien ab
25.09.2009	EMA-Empfehlung zur Zulassung von Pandemieimpfstoffen - Swissmedic informiert über den Stand der Dinge in der Schweiz
25.09.2009	Fabrazyme®: Anschlussinformation für die Versorgung während des Lieferengpasses und neue Empfehlungen für die rationierte Verwendung
24.09.2009	DHPC: Plavix® (Clopidogrel)
28.08.2009	Illegale Einfuhr von Tierarzneimitteln gefährdet die Gesundheit der Verbraucher
18.08.2009	Cerezyme®: Anschlussinformation für die Versorgung während des Lieferengpasses und neue Empfehlungen für die rationierte Verwendung

22.07.2009 [Swissmedic: Leistungsfördernde Substanzen im Breitensport gefährden massiv die Gesundheit](#)

18.07.2009 [Sicherheitsprofil von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit Ihrer Lagerdauer](#)

16.07.2009 [Erneut starke Zunahme illegaler Importe](#)

01.07.2009 [Insulin-Glargin \(Lantus®\)](#)

30.06.2009 [Swissmedic informiert über das Risiko von Fehlmanipulationen bei Epipen und Anapen](#)

15.06.2009 [Internationale Konferenz gegen Arzneimittelkriminalität](#)

09.06.2009 [Einstellung des Vertriebes von Mercaptyl®](#)

20.05.2009 [Tödlicher Zwischenfall bei einer Bluttransfusion](#)

Die komplette Liste finden Sie unter folgender Adresse:
<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/index.html?lang=de>

Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

► **Neu:** Das UAW-Meldeformular kann elektronisch ausgefüllt werden:

[MU101_20_001d_FO Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung \(UAW\)](#)

Kontakt

Wir bitten Sie Kommentare, Fragen oder Vorschläge zu dieser Publikation an folgende Adresse zu richten: tippi.mak@swissmedic.ch und/oder thomas.munz@swissmedic.ch.