

Vigilance der Tierarzneimittel Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2018

©Impressum

Dieser Jahresbericht wurde erstellt durch

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut

Bereich Zulassung

Abteilung Tierarzneimittel

Hallerstrasse 7

3012 Bern, Schweiz

www.swissmedic.ch/tam

Inhaltsverzeichnis	
Zusammenfassung	2
Das Wichtigste in Kürze	2
Einleitung	3
UAW-Meldungen 2018 nach ATCvet Code	7
Beratungen von Tox Info Suisse	8
Schlussfolgerung	9

Zusammenfassung

Im Jahr 2018 wurden 329 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln eingereicht, was einer Zunahme von 7,5 % gegenüber dem Vorjahr entspricht.

Am häufigsten wurden Reaktionen bei Kleintieren (205 Hunden und 77 Katzen) gemeldet. Zu Rindern/Kälbern gingen 27 Meldungen und zu Pferden 9 Meldungen ein.

Die am häufigsten betroffenen Medikamentengruppen waren wie in früheren Jahren Antiparasitika (174 Meldungen), Hormonpräparate (32) und Entzündungshemmer (22).

Von Tox Info Suisse, Zürich wurden 33 Fälle übermittelt, die mehrheitlich die Aufnahme von Tierarzneimitteln mit Aromastoffen in Überdosis sowie einige Umwidmungen betrafen.

Aus den gesammelten Meldungen wurden 7 Signale identifiziert, die zur Anpassung der Arzneimittelinformation der betroffenen Präparate in den Rubriken «unerwünschte Wirkungen» oder «Kontraindikationen» führten.

Das Wichtigste in Kürze

- Zunahme der Meldungen um 7,5 %
- Betroffene Tierarten: 205 Hunde, 77 Katzen, 27 Kühe/Rinder/Kälber, 9 Pferde
- Betroffene Medikamentenklassen: Antiparasitika (174), Hormone (32), Entzündungshemmer (22)
- 86 Fälle vermuteter Unwirksamkeit, meistens bei Antiparasitika
- 33 Fälle von Tox Info Suisse übermittelt
- 20 Fälle akzidenteller Aufnahme von aromatisierten Tabletten durch Hunde
- 7 Signale

Einleitung

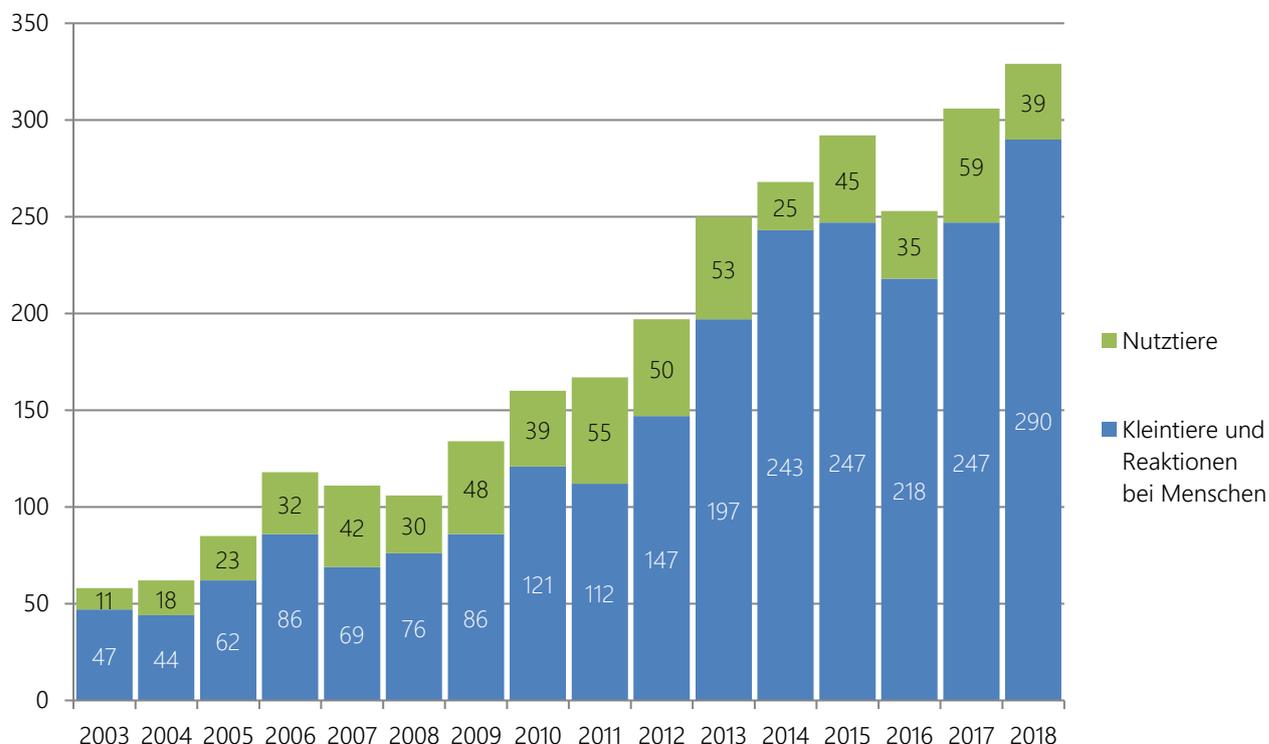
Reaktionen, die sehr selten auftreten (das heisst mit einer Inzidenz von 1 Ereignis pro 10'000 Anwendungen oder weniger), sind von besonderem Interesse für die Überwachung der Arzneimittelsicherheit. Während der Zulassungsstudien werden, insbesondere für Tierarzneimittel, nur eine geringe Anzahl Tiere untersucht – die Gelegenheit, eine sehr seltene Reaktion zu beobachten, ist entsprechend gering. Informationen zu solchen sehr seltenen Reaktionen sollen deshalb nach der Zulassung und bei der Anwendung auf eine grössere Anzahl Patienten gesammelt und ausgewertet werden.

Im Bereich der Tierarzneimittel sind in der Schweiz Swissmedic und das Institut für Virologie und Immunologie (IVI) in Mittelhäusern für die Überwachung zuständig. Zulassungsinhaberinnen und Medizinalpersonen (Tierärzte/Tierärztinnen und Apotheker/Apothekerinnen) sind zur Erstattung von Meldungen verpflichtet, während Drittpersonen wie Tierbesitzer sich freiwillig beteiligen können (Heilmittelgesetz Art. 59 Abs. 3 und 4). Die Auswertung der letzten Jahre (1) zeigte, dass die meisten Meldungen ursprünglich von Tierärzten stammen, aber häufig über die zuständigen Firmen ins System eingegeben wurden.

Für unmittelbare Beratungen können sich Tierbesitzer ebenfalls an Tox Info Suisse in Zürich wenden. Alle Beratungsfälle, bei welchen sowohl ein Tier als auch ein Tierarzneimittel involviert sind, werden periodisch an Swissmedic weitergeleitet. Nach Erhalt wird jede Meldung auf den Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion überprüft (ABON System; 2) und als Ergebnis können Modifikationen der Arzneimittelinformation in den Rubriken «Unerwünschte Wirkungen», «Vorsichtsmassnahmen» oder «Kontraindikationen» eingefügt werden. Das Ziel der Anpassungen ist eine Verbesserung der Sicherheit für Tiere und Anwender.

Nachfolgend wird eine Übersicht der 329 im Jahr 2018 bei Swissmedic eingegangenen Meldungen zu Tierarzneimitteln mit einer Auswertung in Bezug auf betroffene Tierarten, Medikamentenklasse und Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und unerwünschter Reaktion präsentiert. Relevante Beispiele werden summarisch vorgestellt.

Abbildung 1
Meldungen zu Tierarzneimitteln

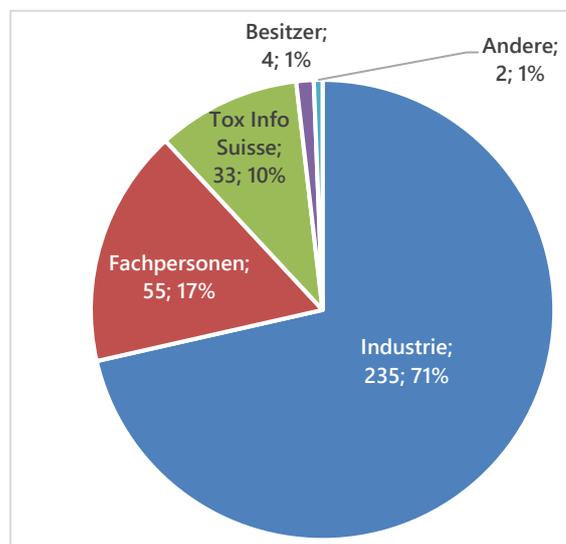


Entwicklung der Anzahl eingereichten Meldungen in den Jahren 2003 bis 2018, mit Aufteilung nach Heim- und Nutztieren.

Abbildung 1 präsentiert die Entwicklung der Meldezahl seit dem Jahr 2003. Seit der Einführung der Meldepflicht für Tierarzneimittel nahm die jährliche Zahl der Meldungen stetig zu. Im Jahr 2018 wurde mit insgesamt 329 Meldungen erneut eine Zunahme von ca. 7,5 % im Vergleich zum vorherigen Jahr verzeichnet (1).

Die Mehrheit der Meldungen (71 % des Totals, 235 Meldungen) wurde über die zuständigen Firmen erstattet (Abbildung 2).

Abbildung 2
Verteilung der im Jahr 2018 eingereichten Meldungen nach Quelle



Danach folgten, der Häufigkeit nach, medizinische Fachpersonen (17 %), Tox Info Suisse (10 %) und Besitzer sowie z.B. Ämter (2 %). Dieses Muster ist auch aus dem Ausland bekannt: Im Jahr 2018 wurden in Deutschland 83 % der Meldungen (1'320 von 1'599) über pharmazeutische Unternehmen eingereicht, ca. 15 % direkt von Fachpersonen und 44 Meldungen (ca. 3 %) von anderen Quellen eingereicht (3).

Die Verteilung der gemeldeten Reaktionen im Hinblick auf die Zieltierarten blieb über die Jahre und somit auch für das Jahr 2018 konstant (Tabelle 1): Am häufigsten wurde über Reaktionen bei Hunden (205, 62 %) und Katzen (77, 23 %) berichtet, danach folgten Rinder/Kälber mit 26 Meldungen (8 %) und Pferde (9 Meldungen, 3 %). Für alle anderen Tierarten wurden weniger als 5 Meldungen im Jahr eingereicht.

Der hohe Anteil an Kleintieren wird auch in Europäischen Ländern mit einem etablierten Pharmacovigilancesystem beobachtet. So betrafen in Frankreich im Jahr 2017 ca. 78 % der Meldungen (ca. 3'200 von 4'117 Meldungen; 4) Reaktionen bei Hunden oder Katzen und für das gleiche Jahr betrafen in Grossbritannien ca. 5'000 von insgesamt 6'721 Meldungen Hunde oder Katzen (5). Für Tierarzneimittel, welche in der EU zentral von der EMA zugelassen wurden, wurden im Jahr 2018 insgesamt 34'733 Meldungen eingereicht, wovon 12'120 aus der EU/EWR stammten. Davon betrafen 26'439 Meldungen Hunde, und 4'775 Katzen. Der Anteil der Reaktionen bei Kleintieren machte somit 90 % des Totals aus (6).

Schliesslich wurden 4 Meldungen zu Reaktionen bei Anwendern von Tierarzneimitteln eingereicht: Drei davon betrafen ein Antiparasitikum in Spot-On Form, welches ein klebriges Gefühl auf ungeschützte Finger hinterlässt. Die betroffenen Anwender blieben sonst symptomlos. Die Arzneimittelinformation des Präparates empfiehlt, die

exponierte Stelle mit Seife zu waschen. Da dies nicht immer ausreicht, wird empfohlen, bei der Applikation Handschuhe zu tragen. Die letzte Meldung betraf eine Hautrötung nach Selbstanwendung einer Salbe mit Methylsalicylat. Hier sei noch erwähnt, dass die zugelassenen Tierarzneimittel nur bei Tieren untersucht werden, und somit wird von einer Selbstanwendung basierend einzig auf den enthaltenen Wirkstoffen abgeraten.

Die Einteilung der Meldungen nach Medikamentenklasse zeigt über die Jahre ein ähnliches Muster: am häufigsten wurde über Reaktionen nach Anwendung von Antiparasitika (174 Meldungen, 53 %) gefolgt von Präparaten mit Hormonen (32 Meldungen, 10 %) und Entzündungshemmern (ATCvet Kode QM, 22 Meldungen, 7 %).

Auch diese Verteilung ist teilweise mit derjenigen in Deutschland vergleichbar. Im letzten Land machen Antiparasitika ca. 30 % der Meldungen gefolgt von Präparaten zur Behandlung des Nervensystems und Entzündungshemmer (ca. 10 % der Meldungen). Diese Verteilung wird ebenfalls in UK beobachtet, wobei die Gruppe der Impfstoffe mit 44 % der Meldungen vor den Antiparasitika (19,5 %) den ersten Rang einnimmt. Danach folgen Präparate für das Nervensystem (8,4 %) hormonhaltige Präparate (7,9 %) und Entzündungshemmer (6,2 %) (5). Auch in Frankreich wird eine sehr ähnliche Verteilung beobachtet: nach den Antiparasitika (35 %) folgen Impfstoffe (31 %), Präparate für das Nervensystem (8 %), Antibiotika (7 %) und Entzündungshemmer (6 %) (4).

43 % der Meldungen zu Antiparasitika betrafen Tierarzneimittel mit dem Wirkstoff Fluralaner, ca. zwei Drittel davon in Tablettenform. Die Muster der gemeldeten Reaktionen entsprachen den bekannten und aufgelisteten unerwünschten Wirkungen. Am häufigsten wurde für die Tablettenform über

Erbrechen, Durchfall und Lethargie berichtet. Selten wurden neurologische Symptome wie Konvulsionen, Ataxie oder «epileptischer Anfall» gemeldet. Die letzte Meldung war nur ungenügend dokumentiert und abgeklärt, so dass eine eindeutige Zuordnung als unerwünschte Wirkung des Arzneimittels nicht möglich war. Für die Applikation als Spot-On wurden – neben den bereits erwähnten Fällen bei Anwendern – Erbrechen, Hypersalivation (vermutlich nach oralem Kontakt mit der Lösung), Juckreiz, und Alopezie an der Applikationsstelle aufgeführt. Vereinzelt wurde, wie bei der Tablettenform, über neurologische Symptome berichtet.

49 von 174 Meldungen zu Antiparasitika betrafen eine vermutete Unwirksamkeit. Die Mehrheit dieser Fälle (71 %) beschrieb am Tier haftende Zecken nach Anwendung von systemischen oder topischen Arzneimitteln. Diese Fälle wurden mehrheitlich mit der Beurteilung «zu wenig Informationen» abgelegt, vor allem wenn die Latenz zwischen der Applikation und der Beobachtung von Zecken auf dem Tier unbekannt war. Dabei gilt es zu vermerken, dass gemäss gültigen Richtlinien eine «sofortige» Wirkung in den ersten 48 Stunden nach der Applikation eintreten soll (7).

Im Berichtsjahr wurden 10 Fälle von Reaktionen nach Umwidmungen (Einsatz bei einer anderen als die zugelassene Spezies) gemeldet. Drei Fälle berichteten über die irrtümliche Anwendung von Permethrin-haltigen Spot-Ons bei Katzen: Ein Tier zeigte das klassische klinische Bild mit Tremor, Ataxie und Mydriase, die anderen zwei entweder kein Symptom 10 Minuten nach Applikation oder eine Hyperaktivität. Die letzten zwei Fälle wurden von Tox Info Suisse übermittelt (siehe auch nachfolgendes Kapitel) und es gingen keine nachträglichen Informationen zu diesen Fällen ein.

Bei 67 Meldungen (20 % des Totals) konnte der Zusammenhang zwischen der Anwendung eines Präparates und der gemeldeten Reaktion eindeutig festgestellt werden (Kausalität «wahrscheinlich»), bei 91 Fällen (28 %) wurde mindestens eine Alternativursache identifiziert (Kausalität «möglich») und bei 19 Fällen (6 %) konnte ein Zusammenhang eindeutig ausgeschlossen werden. Bei den restlichen 152 Fällen (46 %) gab es für eine definitive Kausalitätsbeurteilung zu wenig Informationen.

Im Jahr 2018 wurden insgesamt 7 Signale identifiziert, die zu einer Anpassung der Rubriken «unerwünschte Wirkungen» oder «Kontraindikationen» in den Arzneimittelinformationen führten.

Tabelle 1
UAW-Meldungen 2018 nach ATCvet Code

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% des jeweiligen Totals)			
	Alle Spezies	Hund	Katze	Nutztiere ¹
QA: Gastrointestinaltrakt	12 (3,6 %)	2 (1 %)	2 (2,6 %)	8 (20,5 %)
QC: Kardiovaskuläres System	15 (4,6 %)	10 (4,9 %)	5 (6,5 %)	0
QD: Dermatologika	7 (2,1 %)	7 (3,4 %)	0	0
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	7 (2,1 %)	3 (1,5 %)	2 (2,6 %)	2 (5,1 %)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	32 (9,7 %)	27 (13,2 %)	3 (3,9 %)	1 (2,6 %)
QJ: Antiinfektiva	20 (6,1 %)	5 (2,4 %)	2 (2,6 %)	12 (30,8 %)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	5 (1,5 %)	4 (2 %)	1 (1,3 %)	0
QM: Muskel- und Skelettsystem	22 (6,7 %)	18 (8,8 %)	2 (2,6 %)	1 (2,6 %)
QN: Nervensystem	14 (4,3 %)	6 (2,9 %)	0	8 (20,5 %)
QP: Antiparasitika	174 (52,9 %)	113 (55,1 %)	53 (68,8 %)	5 (12,8 %)
QS: Sinnesorgane	8 (2,4 %)	8 (3,9 %)	0	0
"QZ": Umgewidmete Präparate	10 (3 %)	2 (1 %)	6 (7,8 %)	0
Total	329	205	77	39

¹ Pferd, Rind, Kalb, Schaf, Ziege und Schwein

Aufteilung der im Jahr 2018 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.

Beratungen von Tox Info Suisse

Im Jahr 2018 wurden insgesamt 41'151 Beratungen durch Tox Info Suisse durchgeführt. 2'241 davon betrafen Tiere, die versehentlich oder absichtlich Noxen exponiert wurden. Bei 91 der letzten Fälle war ein Tierarzneimittel beteiligt, und diese Fälle wurden gemäss einer vertraglichen Abmachung Swissmedic zur weiteren Verarbeitung weitergeleitet. Die Verteilung der weitergeleiteten Fälle bleibt mit früheren Jahren vergleichbar: 39 Fälle (43 % der erwähnten 91 Fälle) betrafen Antiparasitika, in 20 Fällen (22 %) waren Entzündungshemmer und in 7 Fällen (8 %) Medikamente zur Behandlung von Herzkrankheiten involviert. Insgesamt erfüllten 33 der gemeldeten Fälle die notwendigen Minimal Kriterien für eine Aufnahme ins System: Es bestanden genug Informationen über Patient, Medikament und Symptomen für eine Evaluation.

Die Mehrheit dieser Fälle (18) beschrieben die Aufnahme von aromatisierten Tabletten durch Hunde. Die Tiere suchen die Tabletten gezielt auf und nehmen sie meistens in Überdosis auf. In 10 Fälle waren Entzündungshemmer involviert und die Aufnahmen waren je nach Gewicht des Tieres und Anzahl der aufgenommenen Tabletten zwischen 16 und 75 mg/kg. Fast alle Fälle betrafen den Wirkstoff Carprofen.

Neben diesen Fällen wurden auch 4 Fälle mit Antibiotika gemeldet: ein Fall mit 84 mg/kg Enrofloxacin, ein Fall mit 105 mg/kg Cefalexin und 2 Fälle mit der Kombination Amoxicillin+Clavulansäure bis 375 mg/kg. Schliesslich gingen auch 4 Fälle in Zusammenhang mit Pimobendan oder ACE-Hemmern ein.

Es war nicht möglich, für alle Fälle ein Follow-up zu erhalten. Dennoch ist anzunehmen, dass die teilweise massiven Überdosen ohne schwerwiegende Folgeschäden überstanden wurden. Diese Fälle basieren meistens auf einer inadäquaten Lagerung der Packungen, welche für die Tiere nicht erreichbar sein dürften. Auf das Risiko der gezielten Suche wird seit mehreren Jahren mit einem Standardhinweis in der Arzneimittelinformation hingewiesen (8).

Schlussfolgerung

Im Jahr 2018 wurde erneut eine Zunahme der eingereichten Meldungen verzeichnet. Auf Grund der spontanen Natur des Meldesystems lassen sich die Gründe dafür nicht eruieren. Ein Spontanmeldesystem unterliegt vielen Faktoren wie z.B. Neuzulassungen oder Sensibilisierung durch Berichte in den Medien und auf sozialen Netzwerken. Die Variation der Anzahl Meldungen muss somit im Rahmen der zu erwartenden Schwankungen betrachtet werden.

Die Pharmacovigilance für Tierarzneimittel bleibt ein wichtiges Werkzeug zur Verbesserung der Anwendungssicherheit. Jede erstattete Meldung kann entscheidend dazu beitragen.

Referenzen

1. Müntener C., Kupper J., Naegeli H., Gassner B.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2017. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2019; 161: 107-112.
2. EMEA/CVMP/552/03: Guideline on causality assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products, 2003.
3. BVL, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Pharmakovigilanzreport Tierarzneimittel 2018. Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Deutschland. Dtsch Tierärzteblatt. 2019; 5: 671-675.
4. ANSES: Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport Annuel 2017. 2018. Zugänglich unter <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2017.pdf>
5. VMD: Veterinary Pharmacovigilance in the United Kingdom. Annual Review 2017 – a summary. Zugänglich unter https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/814957/_1500687-v6-Review_2017_-_summary.pdf
6. EMA: Public bulletin: Veterinary pharmacovigilance 2018. Zugänglich unter https://www.ema.europa.eu/documents/newsletter/public-bulletin-veterinary-pharmacovigilance-2018_en.pdf
7. EMEA/CVMP/EWP/005/2000-Rev.3: Guideline for the testing and evaluation of the efficacy of antiparasitic substances for the treatment and prevention of tick and flea infestation in dogs and cats, 2016.
8. Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, 2018. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.