

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2013

C. R. Müntener^{1,2}, L. Bruckner³, J. Kupper⁴, F. R. Althaus¹, M. Schäublin²

¹Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, ²Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern, ³Institut für Virologie und Immunologie (IVI), Mittelhäusern, ⁴Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum (STIZ), Zürich

Zusammenfassung

250 Meldungen wurden im Jahr 2013 zu Reaktionen nach Anwendung von zugelassenen Tierarzneimitteln eingereicht (2012: 197). Wie in früheren Jahren betrafen die Reaktionen vorwiegend die Anwendung von Antiparasitika (46.4%) oder Antiinfektiva (12.4%). In 8.4% der Meldungen waren Umwidmungen involviert, vorwiegend bei Katzen. Betroffene Zielarten waren Kleintiere (144 Meldungen betrafen Hunde, 53 Katzen) gefolgt von Rindern und Kälbern (40 Meldungen). 46 zusätzliche Meldungen wurden vom Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) in Zürich im Rahmen seiner Beratungstätigkeit aufgenommen und weiterbearbeitet. Schwerwiegende Reaktionen nach Anwendung von Prostaglandinanaloga bei Kühen sowie Reaktionen zu einem neuen Antiparasitikum mit dem Wirkstoff Amitraz für Hunde werden speziell vorgestellt. Ergänzend gingen bei der Vaccinovigilance Stelle des IVI 160 Meldungen zu Reaktionen nach Anwendungen von diversen Impfstoffen, vor allem bei Hunden und Katzen, ein.

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, Vaccinovigilance, Prostaglandinanaloga, Gasphegmone, Amitraz

Vigilance for veterinary medicinal products: Reports of adverse reactions in the year 2013

250 adverse reactions of Swissmedic-authorized veterinary medicinal products were reported during the year 2013 (2012: 197). Similar to previous years, most of the reactions reported were linked to the use of antiparasitic products (46.4%) or anti-infectives (12.4%). 8.4% of the reports described reactions after reconverted use, mainly in cats. Species concerned were primarily dogs (144 reports), cats (53) and cattle or calves (40). Additionally, 46 reports were generated during consulting by the Swiss Toxicological Information Centre in Zürich. We present a series of serious cases following the use of prostaglandin derivatives in dairy cows and reactions caused by a newly authorized antiparasitic drug for dogs containing amitraz. Finally, the vaccinovigilance program received 160 declarations following the application of various vaccines, mainly to dogs or cats.

Keywords: pharmacovigilance, vaccinovigilance, prostaglandin derivatives, gasphegmon, amitraz

Einleitung

In der Schweiz werden Meldungen zu unerwünschten Wirkungen nach Anwendung von Tierarzneimitteln oder Veterinärimpfstoffen von Swissmedic und dem Institut für Virologie und Immunologie (IVI, Mittelhäusern) entgegengenommen und ausgewertet. Gemäss Art. 59 Abs. 1 des Heilmittelgesetzes (HMG, 2000) sind Fachpersonen, also praktizierende Tierärzte und Apotheker verpflichtet, Meldungen zu unbekanntem oder schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zu erstatten (Verordnung über die Arzneimittel Art. 35 Abs. 1; VAM, 2001). In den meisten Fällen geschieht dies über die Vertriebsfirmen, die ebenfalls meldepflichtig sind. Meldungen können aber auch direkt an die zuständige Behörde (Swissmedic und

IVI), an das periphere Meldezentrum oder ans Institut für Veterinärpharmakologie der Universität Zürich, adressiert werden. Tierbesitzer können sich ebenfalls freiwillig am Meldesystem beteiligen (HMG Art. 59 Abs. 4; HMG, 2000). Zusätzlich werden Fälle unerwünschter Wirkungen während telefonischer Beratungen des STIZ (Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Zürich) aufgenommen und anschliessend Swissmedic kommuniziert. Die Identifizierung von neuen Erkenntnissen (Signalen) ist das Ziel des Vigilance-Systems. Dafür wird jede einzelne Meldung nach normierten Kriterien evaluiert (ABON-System; EMEA, 2003a) und nach Signalerkennung werden risikomindernde Massnahmen wie Anpassungen der Rubriken «Unerwünschte Wirkungen» oder «Kontraindikationen» getroffen. So soll pri-

520 Originalarbeiten/Original contributions

mär die Sicherheit für die behandelten Tiere und für die Anwender (Tierärzte, Landwirte, Tierbesitzer) verbessert werden. Spezifisch bei Arzneimitteln für Nutztiere, steht auch der Schutz der Konsumenten vor unerwünschten Lebensmittelrückständen im Mittelpunkt.

Bei unerwünschten Wirkungen von Impfstoffen wird die Analyse durch die zuständige Stelle des IVI vorgenommen, welche ebenfalls anschliessend die eventuell nötigen Massnahmen ergreift (Müntener et al., 2004).

In der nachfolgenden Übersicht werden die im Jahr 2013 eingegangenen Meldungen zu Tierarzneimitteln, die von Swissmedic zugelassen sind, sowie deren Auswertung in Bezug auf betroffene Tierarten, Medikamentenklassen und Kausalzusammenhänge zwischen Anwendung und Reaktion vorgestellt. Auf zwei Fälle von unerwünschten Wirkungen bei Heimtieren sowie Reaktionen nach Anwendung von Prostaglandinanaloga bei Kühen, und nach Applikation eines neuen Antiparasitikums bei Hunden gehen wir speziell ein. Einige Beratungsfälle des STIZ und die Evaluation der beim IVI eingegangenen Meldungen zu Reaktionen nach Impfstoffanwendungen werden ebenfalls vorgestellt.

Meldungen zu Swissmedic zugelassenen Tierarzneimitteln

Im Jahr 2013 stieg die Zahl der gemeldeten unerwünschten Wirkungen von 197 im Vorjahr um 21 % auf 250. Eine Verteilung nach Quellen zeigt aber, dass in Analo-

gie zu früheren Jahren die meisten Meldungen von Vertreibern oder Herstellern eingereicht wurden (66 %, 164 Meldungen) gefolgt von Beratungsfällen des STIZ (18 %, 46 Meldungen) und direkten Mitteilungen von praktizierenden Tierärzten (13 %, 33 Meldungen). Sechs Meldungen wurden von Tierbesitzern und eine von einer kantonalen Behörde eingereicht. Die am häufigsten betroffene Tiergruppe war diejenige der Kleintiere mit Hunden (144 Meldungen, 57.6 %) und Katzen (53 Meldungen, 21.2 %). Danach wurden in abnehmender Reihenfolge Reaktionen bei Rindern oder Kälbern (16 %, 40 Meldungen) sowie Pferden (6 Meldungen, 2.4 %) gemeldet. Die restlichen Meldungen betrafen ein Meerschweinchen, drei Kaninchen und eine Reaktion bei einem Tierbesitzer.

Die betroffenen Medikamentenklassen werden sortiert nach ATCvet Code in Tabelle 1 für alle Tiere sowie spezifisch für Hunde und Katzen präsentiert. In Analogie zu früheren Jahren (Müntener et al., 2013a) beschrieben 116 Meldungen unerwünschte Wirkungen nach Anwendung von Antiparasitika (46.4 % des Totals), 93 davon bei Hunden. Danach folgten Antiinfektiva (30 Meldungen, 12 %), umgewidmete Präparate (21 Meldungen, 8.8 %, davon 19 bei Katzen), Entzündungshemmer (19 Meldungen, 7.6 %) und Hormonpräparate (17 Meldungen, 6.8 %). Die Verteilung folgt somit der Verkaufshäufigkeit der verschiedenen Klassen. 13 Umwidmungen bei Katzen betrafen den Einsatz von nur für Hunde zugelassenen Spot-Ons mit teilweise hohen Permethrinkonzentrationen. Diese Fälle wurden durch das STIZ bearbeitet und es war leider in den meisten Fällen nicht möglich,

Tabelle 1: Aufteilung der im Jahr 2013 gemeldeten unerwünschten Wirkungen, sortiert nach ATCvet Code, mit spezifischer Darstellung für Hunde und Katzen. 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.

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% des jeweiligen Totals)		
	Alle Spezies	Hund	Katze
QA: Gastrointestinaltrakt	7 (2.8 %)	4 (2.7 %)	1 (1.9 %)
QC: Kardiovaskuläres System	3 (1.2 %)	1 (0.7 %)	1 (1.9 %)
QD: Dermatologika	1 (0.4 %)	0	1 (1.9 %)
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	13 (5.2 %)	1 (0.7 %)	1 (1.9 %)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	17 (6.8 %)	13 (9.0 %)	3 (5.6 %)
QI: Immunbiologika	Siehe Tabelle 2		
QJ: Antiinfektiva	31 (12.4 %)	6 (4.2 %)	4 (7.5 %)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	6 (2.4 %)	3 (2.1 %)	3 (5.6 %)
QM: Muskel- und Skelettsystem	19 (7.6 %)	17 (11.8 %)	2 (3.9 %)
QP: Antiparasitika	116 (46.4 %)	93 (64.6 %)	15 (28.3 %)
QN: Nervensystem	5 (2 %)	2 (1.4 %)	2 (3.8 %)
QR: Respirationstrakt	3 (1.2 %)	0	0
QS: Sinnesorgane	4 (1.6 %)	4 (2.7 %)	0
«QZ»: Umgewidmete Präparate	21 (8.4 %)	0	19 (35.8 %)
ALP registriert, Tierpflegeprodukte, ...	4 (1.6 %)	0	1 (1.9 %)
Total	250	144	53

Informationen über den weiteren Verlauf zu erhalten. Auf diese Problematik sind wir mehrmals eingegangen und haben ebenfalls einen neuen therapeutischen Ansatz vorgestellt (Müntener et al., 2013a; Müntener et al., 2013b). Bei 18 % aller Meldungen (45) konnte ein Kausalzusammenhang zwischen Applikation und Reaktion eindeutig nachgewiesen werden («wahrscheinlich») und bei 37.2 % (93) konnte mindestens eine potentielle Alternativursache gefunden werden («möglich»). In der Mehrheit der Fälle (102, 40.8 %) lagen aber zu wenig Informationen vor und für die restlichen 4 % (10 Meldungen) konnte der Zusammenhang eindeutig widerlegt werden.

Unerwünschte Wirkungen bei Heimtieren

Beim ersten Fall handelt es sich um eine Umwidmung, bei welcher trotz deutlichen Kontraindikationen in der Arzneimittelinformation ein Cephalosporin-Antibiotikum bei einem Meerschweinchen für eine unbekannte Indikation eingesetzt wurde. Auf Grund der seit langem bekannten Unverträglichkeit aller Beta-Laktamantibiotika bei Nagern (Cormia et al., 1947; Stuart und Slavin, 1951) endete dieser Therapieversuch tödlich. Der zugrunde liegende Mechanismus ist eine meistens letal ausgehende hämorrhagische Cecitis, ausgelöst durch Toxine von abgetöteten *Cl. difficile* (Lowe et al., 1980). Als Beweis (Newton et al., 1964) der zentralen Rolle der Darmflora wurde vor vielen Jahren auch gezeigt, dass Meerschweinchen ohne Darmflora Penicillininjektionen ohne Folgen ertragen können. Im zweiten Fall wurde über Aggressivität gegen einen Artgenossen bei einem Zwergkaninchen berichtet, möglicherweise ausgelöst durch die Anwendung einer oralen Chloramphenicol Lösung im Normaldosisbereich (50 mg/kg/Tag). Der gut dokumentierte Fall beschreibt ein weibliches Tier, welches mit dem männlichen Artgenossen aufwuchs und deshalb schon lange friedlich mit ihm zusammenlebte. Wegen Myasis und anschliessender Wundinfektion musste es mit dem Antibiotikum behandelt werden. Einen Tag nach Applikation wurde es aggressiv, und dieses Verhalten verschwand nach Halbierung der Dosis wieder. Diese «verblüffende Koinzidenz» (Originalwortlaut des behandelnden Tierarztes) führte zur Meldung des Falles. Der Mechanismus konnte nicht restlos geklärt werden. Bei Menschen werden aber Kopfschmerzen, Depression, Konfusion und Delirium mit einer sehr tiefen Inzidenz bei Behandlungen mit Chloramphenicol beschrieben (McEvoy, 2010). Isolierte Publikationen über unerwünschte Wirkungen des Antibiotikums im Zentralnervensystem lassen sich auch in der Fachliteratur finden (zum Beispiel Levine et al., 1970). Da sowohl eine zeitliche Korrelation als auch ein deutliches de-challenge (Verschwinden nach Dosisreduktion) bestanden, wurde die Kausalität dennoch als möglich betrachtet.

Schwerwiegende Reaktionen nach Anwendung von Prostaglandinanaloga bei Kühen

Neun Meldungen zu unerwünschten Wirkungen nach Anwendung der Prostaglandin-F2-alpha Analoga Etiproston und Cloprostenol bei Kühen wurden während des Jahres eingereicht. Sie beschrieben die Entwicklung von lokalen Infektionen durch anaerobe Bakterien mit gleichzeitiger Gasproduktion. Die Tiere zeigten zuerst Bewegungsunlust, Apathie, Inappetenz und Fieber. Danach entwickelte sich eine Gaspneumone mit Ausbreitung auf das injizierte Bein und im Extremfall «bis zur Mitte des Thorax» (Wortlaut einer Meldung). Die Tiere wurden mit hochdosierten Beta-Laktamantibiotika und Entzündungshemmern behandelt, aber einige Fälle waren so schwerwiegend, dass die betroffenen Tiere starben oder euthanasiert werden mussten. Zwar können bei jeder intramuskulären Injektion Keime eingeschleppt werden, aber solche Infektionen, insbesondere mit anaeroben Keimen werden bei der Anwendung von Prostaglandin-F2-alpha Analoga durch deren starke vasokonstriktorische Wirkung begünstigt. Zum einen entwickelt sich durch den reduzierten Blutfluss ein sauerstoffarmes Milieu und zum anderen wird dem Immunsystem der Zugang zu den eingeschleppten Bakterien erschwert. Die vasokonstriktorische Wirkung der betroffenen Wirkstoffe wurde bei Ziliararterien (Vysniauskiene et al., 2006), Koronararterien (Rigel und Shetty, 1997), Femoralarterien (Somova und Bojkov, 1983) sowie kleinen Venen der Magensubmukosa (Whittle et al. 1985) gezeigt und kann bei Prostaglandin-F2-alpha Analoga wie Cloprostenol, Etiproston, Dinoprost oder Luprostiol beobachtet werden. In allen gemeldeten Fällen bestand sowohl eine anatomische Korrelation mit dem Injektionsort als auch eine zeitliche und pharmakologische Korrelation. Als Resultat der Evaluation wurden die Arzneimittelinformationen aller Präparate der betroffenen Gruppe «Prostaglandine und Analoga» (ATCvet QG02AD) angeglichen und mit einem Warnhinweis über das potentielle Risiko einer Infektion bei Einschleppung anaerober Keime versehen. Auf den möglichen fatalen Ausgang solcher Infektionen wird ebenfalls hingewiesen (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2014). Die Anpassung wurde zu Beginn des Jahres 2014 abgeschlossen.

Unerwünschte Wirkungen nach Anwendung eines neuen Antiparasitikums

Im Jahr 2013 wurden 22 Meldungen zu einem neuen, Ende 2012 zugelassenen Antiparasitikum mit den Wirkstoffen Fipronil, S-Methopren und Amitraz zur Anwendung bei Hunden eingereicht. Alle Meldungen beschrieben ein oder mehrere der folgenden Symptome: Apathie, Müdigkeit, Schwäche oder Lethargie sowie Ata-

524 Originalarbeiten/Original contributions

wurden aber keine Meldungen über unerwünschte Wirkungen nach Anwendung dieser Arzneimittel eingereicht

Schlussfolgerung

Das Jahr 2013 verzeichnete eine signifikante Erhöhung der Melderate gegenüber den früheren Jahren. Da die Zahl der innovativen Gesuche im Bereich Tierarzneimittel bei der Swissmedic seit dem Jahr 2011 mit ca. 20 konstant geblieben ist, führen wir diese Erhöhung primär auf eine Zunahme der Bekanntheit des Systems zurück. Die Markteinführung des erwähnten Antiparasitikums

trug noch zusätzlich zur erhöhten Anzahl Meldungen bei. Die Erkenntnis, dass die gemeldeten Ereignisse zu einer Verbesserung der Tierarzneimittelsicherheit führen, nimmt ebenfalls zu. Die höhere Melderate erhöht somit die Wahrscheinlichkeit, seltene Ereignisse zu entdecken und entsprechende Massnahmen zu ergreifen.

Dank

Wir möchten uns bei allen Personen bedanken, welche sich im Laufe des Jahres die Zeit nahmen, Meldungen zu erstatten.

Pharmacovigilance vétérinaire: effets indésirables annoncés en 2013

En 2013, 250 annonces de réactions après application de médicaments vétérinaires enregistrés ont été faites (2012: 197). Comme les années précédentes, les réactions concernaient principalement les produits antiparasitaires (46,4 %) ou anti-infectieux (12,4 %). Dans 8,4 % des cas, il s'agissait d'une reconversion, particulièrement chez les chats. Les catégories d'animaux concernés étaient les petits animaux (144 annonces concernant des chiens, 53 des chats) suivis par les bovins (40 annonces). 46 annonces supplémentaires ont été reçues et traitées par le Centre suisse d'informations toxicologiques (CSIT) de Zürich dans le cadre de ses activités de conseil. On présente plus en détail des graves réactions observées chez des vaches après l'application d'analogues de la prostaglandine ainsi que des réactions à un nouvel antiparasitaire pour chiens contenant de l'amitraz. En outre, 160 annonces de réactions après vaccination ont été enregistrées par la vaccinosurveillance de l'IVI, principalement chez des chiens et des chats.

Vigilanza dei medicinali per uso veterinario: notifiche degli effetti indesiderati nel 2013

Nel 2013, sono state inoltrate 250 notifiche di reazioni dopo l'utilizzo di farmaci veterinari approvati (2012: 197). Come negli anni precedenti, le reazioni più importanti sono risultate dall'uso di farmaci quali antiparassitari (46,4 %) o antifettivi (12,4 %). Nell'8,4 % delle notifiche erano coinvolti altri usi, soprattutto nei gatti. Le specie interessate erano i piccoli animali (144 notifiche riguardavano cani e 53 gatti) seguiti da bovini e vitelli (40 notifiche). Inoltre, 46 ulteriori notifiche sono state ricevute ed elaborate nell'ambito della consulenza del Centro svizzero d'informazione tossicologica (CSIT) di Zurigo. Sono state presentate specificamente gravi reazioni dopo l'uso di prostaglandine nelle mucche e reazioni di un nuovo agente antiparassitario per cani contenente il principio attivo Amitraz. Infine ci sono state 160 notifiche per l'Istituto di vaccinovigilanza IVI per delle reazioni dopo l'impiego di vaccini diversi, soprattutto nei cani e nei gatti.

Literatur

Cormia F. E., Lewis G. M., Hopper M. E.: Toxicity of Penicillin for the Guinea Pig. *J. Invest. Dermatol.* 1947, 9: 261–267.

De Graaf L., Fabius M. A., Diemont W. L., van Puijenbroek E. P.: The Weber-curve pitfall: efforts of a forced introduction on reporting rates and reported adverse reaction profiles. *Pharm. World Sci.* 2003, 25: 260–263.

EMA: Amitraz Summary Report. European Medicines Agency, Committee for Veterinary Medicinal Products. London, 1996.

EPA, US Environmental Protection Agency: Marshall T. C. Data evaluation Record. Certifect for dogs. Frontline plus (fipronil + S-methoprene) and amitraz. Study type: pharmacokinetics-dog (non-guideline). MRID 47914238. 2010, 1–12.

Heaney K., Lindahl R. G.: Safety of a topically applied spot-on formulation of metaflumizone plus amitraz for flea and tick control in dogs. *Vet. Parasitol.* 2007, 150: 225–232.

HMG: Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz), SR 812.21, 2000.

Hugnet C., Buronrosse F., Pineau X., Cadoré J. L., Lorgue G., Berny P. J.: Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1996, 57: 1506–1510.

Levine P. H., Regelson W., Holland J. F.: Chloramphenicol-associated encephalopathy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1970, 11: 194–199.

Lowe B. R., Fox J. G., Bartlett J. G.: Clostridium difficile-associated cecitis in guinea pigs exposed to penicillin. *Am. J. Vet. Res.* 1980, 41: 1277–1279.

McEvoy G. K.: Chloramphenicol. In: AHFS Drug Information 2010. Hrsg: American Society of Hospital Pharmacists Inc, Bethesda, USA, 2010, 223–227.

Müntener C., Bruckner L., Stürer A., Althaus F., Caduff-Janosa P.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2012. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2012, 154: 57–65.

Müntener C., Bruckner L., Kupper J., Althaus F., Schäublin M.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2012. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2013a, 155: 613–620.

Müntener C., Spicher C., Page S. W.: Treating permethrin poisoning in cats. *Vet. Rec.* 2013b, 172: 643.

Newton W. L., Steinman H. G., Brandriss W. M.: Absence of lethal effect of penicillin in germ-free guinea pigs. *J. Bacteriol.* 1964, 88: 537–538.

Rigel D. F., Shetty S. S.: A novel model of conduit coronary constriction reveals local actions of endothelin-1 and prostaglandin F2 alpha. *Am. J. Physiol.* 1997, 272: H2054–2064.

Somova L., Bojkov B.: PGE2 and PGF2 alpha, cyclic nucleotides and reactivity of the rat femoral artery. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 1983, 9: 36–42.

Stuart P., Slavin G.: Toxicity of penicillin to guinea pigs. *Nature.* 1951, 167: 319–320.

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth und C. Müntener, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, 2014. Zugänglich unter www.tier-arzneimittel.ch.

VAM: Verordnung über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung), SR 812.212.21, 2001.

Vysniauskieni I., Allemann R., Flammer J., Haefliger I. O.: Vasoactive responses of U46619, PGF2alpha, latanoprost, and travoprost in isolated porcine ciliary arteries. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006, 47: 295–298.

Whittle B. J., Oren-Wolman N., Guth P. H.: Gastric vasoconstrictor actions of leukotriene C4, PGF2-alpha, and thromboxane mimetic U-46619 on rat submucosal microcirculation in vivo. *Am. J. Physiol.* 1985, 248: G580–586.

Korrespondenz

Cedric R. Müntener
Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
Winterthurerstrasse 260
8057 Zürich
Schweiz
cedric.muentener@vetpharm.uzh.ch

Manuskripteingang: 9. Juli 2014

Angenommen: 20. August 2014