

Nebenwirkung oder nicht?

Bewertung des Kausalzusammenhangs bei Arzneimittelnebenwirkungen

von Klaus Cußler

Die Kausalitätsbewertung ist ein wichtiges Instrument der Pharmakovigilanz. Europäisch einheitliche Vorgaben und spezielle Anforderungen an die für die Pharmakovigilanz verantwortlichen Personen sollen eine möglichst einheitliche Bewertung ermöglichen. Anhand von typischen Beispielen aus dem Impfstoffbereich wird die Fallbeurteilung mithilfe des ABON-Schemas erläutert.

Ein wichtiger Teil der Pharmakovigilanz besteht darin, Daten von möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) zu sammeln, zu beurteilen und zu interpretieren. Unser Spontanmeldesystem beruht auf Meldungen von Tierärzten und Angehörigen anderer im Veterinärwesen tätigen Personen. Diese Daten

sind u. a. für die Risiko-Nutzen-Bewertung der Arzneimittel von Bedeutung.

Wenn nach Medikamentenapplikation ein unerwünschtes Ereignis auftritt, stellt sich die Frage, ob das Medikament eine Nebenwirkung ausgelöst hat oder ob das Ereignis auch stattgefunden hätte, wenn dem Tier das Arzneimittel nicht verabreicht worden wäre. Der Tierarzt wird hierzu auf dem Meldeformular mit einer Ja/Nein-Frage um seine Einschätzung gebeten, ob die beobachtete Wirkung auf das Arzneimittel zurückzuführen ist.

In der Veterinärpharmakovigilanz werden die UAWs nach Vorgabe des VOLUME 9B (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/vol_9b_2011-10.pdf) beim pharmazeutischen Unternehmer (PU) und bei der zuständigen Behörde einer Prüfung hinsichtlich der Kausalität unterzogen. In den letzten Jahren sind einige Methoden zur Kausalitätsbewertung entwickelt und beschrieben worden [1]. Um eine Grundlage für ein gemeinsames Verständnis und einen einheitlichen Ansatz zur Durchführung der Kausalitätsbewertung für unerwünschte Ereignisse bei Tierarzneimitteln zu schaffen, hat die European Medicines Agency (EMA) weitergehende Empfehlungen herausgegeben [2,3]. Darin wird die Nutzung eines einheitlichen Bewertungssystems, die ABON-Kodierung, umrissen und mit einigen Beispielen erläutert.

Jede UAW-Meldung wird danach wie in **Tabelle 1** aufgeführt klassifiziert.

Die ABON-Kodierung eines Falles wird separat durch die zuständigen Behörden und die PU vorgenommen und bei der gegenseitigen anonymisierten Fallübermittlung mit ausge-

tauscht. Nur wenn die Bewertung der Kausalität innerhalb und zwischen den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und den Zulassungsinhabern möglichst einheitlich erfolgt, ist eine gute Datenqualität und Effektivität des Pharmakovigilanz-Systems zu gewährleisten. Die Bewertung des Kausalzusammenhangs ist insbesondere für die Berechnung der Häufigkeit von Nebenwirkungen wichtig. Die Einbeziehung von Meldungen der Kategorien A, B und O in die Inzidenzberechnung gewährleistet, dass die allermeisten Meldungen auch bei einer differierenden Bewertung in die Berechnung eingehen. Die mit „N – unwahrscheinlich“ eingestufteten Meldungen dürfen naturgemäß nicht einbezogen werden. Es steht dem PU frei, noch eine zweite Kalkulation durchzuführen, die nur auf Meldungen der Kategorien A und B beruht.

Ein Kausalzusammenhang besteht dann, wenn eine bestimmte Behandlung Ursache für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist. Diese Bewertung ist häufig komplex und mit einigen Unsicherheiten verbunden. Viele Aspekte fließen in die Bewertung mit ein, die das individuelle Tier, die speziellen Eigenschaften des Medikaments, eine eventuell vorhandene Begleitmedikation oder auch nichtmedikamentöse Faktoren betreffen können.

Im Detail werden die Meldungen zu UAWs auf folgende Kriterien, die für einen Kausalzusammenhang besonders aussagekräftig sind, überprüft:

- Ein möglichst vollständiges Vorliegen aller Informationen ist anzustreben. Dazu gehören neben den klinischen Befunden auch Laboruntersuchungen und Sektionsbefunde.
- Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der medikamentösen Behandlung und dem Auftreten der Symptome ist für die Bewertung besonders wichtig.
- Der anatomische Zusammenhang (z. B. Injektionsstelle oder Applikationsort) und das pharmakologische und toxikologische bzw. immunologische und allergene Profil der Substanzen werden in die Bewertung einbezogen.

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.

Tab. 1: Kausalitätsbewertung von UAW-Meldungen

Klassifikation	Ein Kausalzusammenhang ist
A	wahrscheinlich
B	möglich
O	nicht beurteilbar (unzureichende Information)
N	unwahrscheinlich

- Eine fachliche Abklärung anderer möglicher Ursachen für die beschriebenen Symptome wird vorgenommen.

Um einen Fall umfassend beurteilen zu können, müssen die Fakten in sich schlüssig sein. Je mehr Informationen zu einer UAW vorliegen, umso besser kann eine qualifizierte Kausalitätsbewertung des Ereignisses in die Kategorien A, B oder N erfolgen. Meldungen, die zwar formal die Mindestanforderung erfüllen (**Kasten**), aber nur spärliche Angaben enthalten, sind häufig nicht ausreichend zu beurteilen und werden daher meist der Kategorie „O“ zugeordnet. Aus diesem Grund ist es wichtig, den offiziellen Meldebogen bzw. das Online-Formular unter www.vet-uaw.de möglichst vollständig auszufüllen. Berichte über pathologische Untersuchungen und andere relevante Laborbefunde sollten mitgeschickt werden.

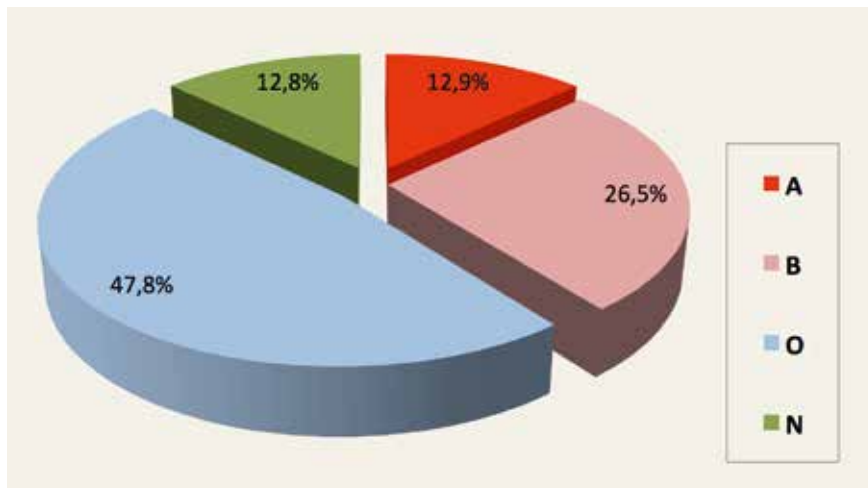


Abb. 1: Kausalitätsbewertung des Paul-Ehrlich-Instituts zu den eingegangenen UAW-Fällen (2005-2014).

Mindestanforderungen an eine Meldung, um als mögliche Nebenwirkung registriert und bearbeitet zu werden

1. Die meldende Quelle muss identifizierbar sein (Name und Anschrift)
2. Die betroffenen Tiere müssen identifiziert werden:
 - Tierart/Geschlecht/Anzahl, zusätzlich erwünscht Alter und Körpergewicht
 - Bei Meldungen zu Menschen: Geschlecht, Alter bzw. Kind/Erwachsener
3. Angaben zu dem angewendeten Produkt: Name des Produkts und Zulassungsnummer, ggf. auch mehrere Arzneimittel
4. Angaben zu der Reaktion

Die Verteilung der ABON-Kategorien auf das Gesamtaufkommen der Meldungen bei den Arzneimitteln in der Zuständigkeit des PEI ist aus der **Abbildung 1** ersichtlich. Die Abweichungen in den Beurteilungen zwischen Industrie und Behörde sind, über einen längeren Zeitraum betrachtet, gering und liegen bei den einzelnen Kategorien unter 3 Prozent.

Wie diese theoretischen Grundlagen in die Kausalitätsbewertung einfließen und welche Faktoren hier Auswirkungen haben können, soll anhand von aktuellen Beispielen aus der Praxis bei der Impfung von Kleintieren verdeutlicht werden.

Fallbericht 1
Kausalitätsbewertung: „A“ – wahrscheinlicher Zusammenhang

Ein Schockgeschehen ist ein sehr seltenes Ereignis, mit dem aber bei der parenteralen Gabe von biologisch hergestellten Arzneimitteln, wie Impfstoffen und Immunsenen, grundsätzlich gerechnet werden muss. Ob das Tier bereits vorher mit dem gleichen Impfstoff behandelt

Fallbericht 1:		
Arzneimittel		Kombinationsimpfstoff
Tierart/Rasse		Labrador Retriever
Angaben zum Tier	Alter	3 Monate
Fallbeschreibung	Injektionsbehandlung	Subkutan nach Gebrauchsanleitung
	Beobachtung	Eine Minute nach der Impfung kollabiert der Hund noch in der Praxis. Er lässt Urin und zeigt Kreislaufversagen
Meldequelle		Praktischer Tierarzt

wurde, ist in diesem Fall nicht gesichert. Allerdings kann ein Schockgeschehen auch ohne nachweisbare vorherige Sensibilisierung auftreten.

In dem hier geschilderten Fall konnte eine sofortige Behandlung mit Infusionen und Kortison durchgeführt werden. Nach zwei Stunden war das Tier wieder hergestellt.

Fallbericht 2
Kausalitätsbewertung: „B“ – möglicher Zusammenhang

Das beschriebene Krankheitsbild ist typisch für ein allergisches Geschehen nach einer Impfung. Insbesondere beim Hund, seltener bei der Katze, treten Ödeme im Kopfbereich kurz nach der Impfung auf. Diese können den gesamten Kopfbereich umfassen („Nilferdkopf“). Häufiger sind jedoch nur Teilbereiche

betroffen (Lippen, Augenlider, Nasenbereich). Die Erscheinungen treten innerhalb weniger Stunden nach der Impfung auf und klingen in der Regel nach kurzer Zeit wieder ab. Häufig erfolgt eine symptomatische Therapie.

Allergische Reaktionen können grundsätzlich nach jeder Impfung auftreten und sind deshalb als mögliche Nebenwirkungen in den Gebrauchsinformationen aufgeführt. Die Bewertung würde bei einem einzeln verabreichten Impfstoff entsprechend mit „A – wahrscheinlich“ erfolgen. Im vorliegenden Fall sind jedoch zwei Impfstoffe gleichzeitig zur Anwendung gekommen und die Reaktion lässt sich keinem der beiden Arzneimittel eindeutig zuordnen. Deshalb wird die Kausalität mit „B – möglicher Zusammenhang“ bewertet und beiden Impfstoffen zugeordnet.

Fallbericht 2:		
Arzneimittel		1. Kombinationsimpfstoff RCPCb 2. Tollwutimpfstoff
Tierart		Katze
Angaben zum Tier	Geschlecht	Männlich
	Alter	4 Monate
	Gewicht	2,3 kg
Fallbeschreibung	Injektionsbehandlung	Subkutan in einer Mischspritze an seitlicher Brustwand
	Grundimmunisierung	Zweite Impfung von RCPCb Erste Tollwutimpfung
	Beobachtung	Zwei Stunden nach der Impfung erfolgt ein Anschwellen der Nase und kurz darauf auch der Wangen
Meldequelle		Praktischer Tierarzt

Fallbericht 3

Kausalitätsbewertung: „N“ – kein Zusammenhang

Lymphknotenschwellungen nach einer Impfung treten in der Regel in den regionalen Lymphknoten nahe der Injektionsstelle auf und sind leicht erklärbar durch die impfungsbedingte Immunreaktion. Ein generalisiertes Geschehen, wie hier beschrieben, ist bei den eingesetzten Impfstoffen zwar weniger zu erwarten, ist aber auch nicht auszuschließen. Der Kausalzusammenhang wäre demnach mit „B – möglicher Zusammenhang“ zu bewerten gewesen, wenn nicht der histologische Befund der Biopsie ein von den Impfungen völlig unabhängiges Krankheitsgeschehen zutage befördert hätte. Die Bewertung erfolgt daher mit „N – kein Zusammenhang“. Bei diesem Fall ist schließlich auch die Rasse des Tieres von gewisser Bedeutung, denn der Berner Sennenhund wird in der Literatur zu den Hunderassen gezählt, die eine Veranlagung tragen, eher an einem malignen Lymphom zu erkranken [4].

Fallbericht 3:		1. Leptospirose-Impfstoff
Arzneimittel		2. Parainfluenza-Impfstoff
Tierart/Rasse		Berner Sennenhund
Angaben zum Tier	Geschlecht	Weiblich, kastriert
	Alter	6 Jahre
	Gewicht	45 kg
Fallbeschreibung	Injektionsbehandlung	Subkutan nach Gebrauchsinformation
	Beobachtung	Eine Woche nach den Impfungen wird der Hund mit mehreren geschwollenen Lymphknoten wieder vorgestellt. Es wird eine Biopsie entnommen, Befund „Malignes Lymphom“
Meldequelle		Praktischer Tierarzt

Anschrift des Autors: Dr. Klaus Cußler, Paul-Ehrlich-Institut (s. Rubrikkasten)

Literatur:

- [1] Kleine M et al. (2011): Arzneimittelnebenwirkungen: Methoden zur Bewertung eines Kausalzusammenhangs. Dtsch Z Klin Forsch 11/12: 72–76.
- [2] EMA (2004): Guideline on harmonizing the approach to causality assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products. EMA/CVMP/PhVWP/552/2003.
- [3] EMA (2013): Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products. EMA/CVMP/PhVWP/552/2003 – Rev. 1.
- [4] Schleicher AC (2005): Immunphänotypisierung caniner maligner Lymphome mittels der „Multiblock-Technik“ – Übersicht an einem großen Kollektiv. Diss., Hannover; http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/schleichera_ws05.pdf.

Informationen in Kürze

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) durch Verschreibungsfehler in Großbritannien

Die Englische Arzneimittelbehörde Veterinary Medicines Directorate (VMD) hat die gemeldeten UAWs der letzten 15 Jahre, die aufgrund eines Verschreibungsfehlers aufgetreten sind, in einem Artikel zusammengefasst. Die eingegangenen 102 Meldungen betreffen zu 78 Prozent Katzen, zu 19 Prozent Hunde, zu 4 Prozent Kaninchen und in Einzelfällen Pferd und Rind.

In über der Hälfte der Fälle waren Tabletten zum Eingeben involviert. Häufig wurde hier versehentlich eine höhere Tablettenstärke verabreicht. Ebenfalls häufig wurde ein NSAID statt eines Antibiotikums verschrieben – zwei Produkte desselben Zulassungsinhaber mit ähnlichem Namen –, was bei einigen der betroffenen Katzen zum Tod durch Nierenversagen führte. Nach Änderung des NSAID-Produktnamens gingen keine weiteren Meldungen dieser Art beim VMD ein. Nach versehentlicher Verabreichung permethrinhaltiger Spot-on-Präparate, die nur für Hunde zugelassen waren, traten UAWs bei Katzen auf. Verabreichungsfehler bei Impfstoffen umfassten die Applikation an der falschen Spezies bzw. eine irrtümlich falsche Applikationsart. Letzteres war vermutlich bedingt durch die international abweichende Applikation von Zwingerhustenvakzinen (intranasal vs. subkutan), was bei Tierärzten, die zuvor im Ausland tätig waren, zu Verwirrungen führen kann. Auch Verwechslungen von Medikamenten durch ähnliche Verpackungsmaterialien bzw. unbeschriftete bereits aufgezoogene Suspensionen kamen vor. Laut Bericht ist besondere Vorsicht bei der Lagerung, Beschriftung und Anwendung hypertoner Lösungen geboten, da vier Tiere nach Infusion mit hypertoner statt 0,9-prozentiger Natriumchloridlösung starben.

Tierärzte werden dazu ermutigt, den zuständigen Behörden UAWs durch Verschreibungsfehler zu melden. Nur so kann solchen Fehlern durch Änderung von Produktnamen, Packungsmaterialien oder Risikokommunikation zukünftig entgegengewirkt werden.

Quelle: Diesel G, Davis G (2015): Adverse events relating to dispensing errors. Vet Rec 176: 11–14.

Hyperthermie nach Makrolidbehandlung bei Fohlen

Üblicherweise wird die Gabe von Erythromycin zur Behandlung der durch *Rhodococcus equi* verursachten Pneumonie von Fohlen gut vertragen, gelegentlich treten jedoch Diarrhoe, Hyperthermie und Atembeschwerden auf. Obwohl die Erythromycin-assoziierte Hyperthermie bei Fohlen ein

bekanntes Phänomen ist, lagen bislang keine Untersuchungen über den Mechanismus dieser Nebenwirkung vor. In einer Studie an 10 Ponyfohlen wurde nun der durch Erythromycin verursachte Rückgang der Schweißproduktion als mögliche Ursache für die Hyperthermie nachgewiesen. Nach Behandlung der gesunden Fohlen mit Erythromycin kam es zu einem annähernd vollständigen Versagen der Schweißproduktion innerhalb von zwei Tagen nach Beginn der Behandlung und signifikant verminderter Schweißproduktion für bis zu zehn Tage nach Beendigung der Behandlung. Quelle: Stieler AL et al. (2015): Macrolide-induced hyperthermia in foals: Role of impaired sweat responses. Equine Vet J. doi: 10.1111/evj. 12481.

Alopezie beim Hund durch topische Hormonersatztherapie der Besitzerin

Ein enger Kontakt von Hunden zu Frauen, die mit topischen Humanarzneimitteln gegen postmenopausale Symptome behandelt werden, kann zu sekundärer östrogeninduzierter Alopezie der Tiere führen. Da Östrogene leicht über die Haut resorbiert werden, gibt es verschiedene Produkte, die als Pflaster, Spray oder Gel zur transdermalen Anwendung beim Menschen vorgesehen sind. Bei engem Kontakt zum Haustier ist eine Exposition der Tiere mit Östrogen über Hautkontakt oder indirekt über die Bettwäsche möglich. Begünstigende Faktoren sind vermutlich eine abendliche Anwendung des Arzneimittels sowie ein kurzes und feines Haarkleid des Haustiers.

Berichtet wird von drei kastrierten Hündinnen und zwei Rüden, die wegen nicht-entzündlicher Alopezie auffällig geworden waren. Betroffene Hautregionen waren v. a. die ventrale Brust- und Bauchregion sowie Innenschenkel und Schultern. Als weitere klinische Symptome zeigten sich bei einigen Hunden eine Hyperpigmentation der Haut, eine Vergrößerung der Brustwarzen und bei einem intakten Rüden eine erhöhte Anzahl an Superfizialzellen im Präputialabstrich sowie eine reduzierte Spermaqualität bei einer Serumöstrogenkonzentration im Referenzbereich. Die Östrogenkonzentration im Blut betroffener Hunde muss somit nicht notwendigerweise erhöht sein.

Die Zeitspanne zwischen beginnender Exposition und dem Auftreten der Symptome war sehr variabel (einige Monaten bis zu drei Jahren). Das Absetzen der östrogenhaltigen Arzneimittel durch die Besitzer bzw. das Verschieben der Anwendung auf den Morgen führten zu kompletter Remission der Alopezie innerhalb von wenigen Monaten.

Quelle: Wiener DJ et al. (2015): Estradiol-induced alopecia in 5 dogs after contact with a transdermal gel used for the treatment of postmenopausal symptoms in women. Vet Dermatol 26: 393–396.