

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2009

C. R. Müntener^{1,2}, L. Bruckner³, A. Stürer⁴, F. R. Althaus¹, P. Caduff-Janosa²

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

Zusammenfassung

Im Jahr 2009 hat Swissmedic 134 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln entgegengenommen (106 im Jahr 2008). Die Verteilung der Meldungen in Bezug auf Tierarten und Medikamentenklassen blieb weitgehend mit den früheren Jahren vergleichbar. Am häufigsten wurde über unerwünschte Wirkungen bei Kleintieren (46% bei Hunden, 19% bei Katzen) gefolgt von Rindern oder Kälbern (22%) berichtet. Bei den Medikamenten waren am häufigsten Antiparasitika involviert (30% der Meldungen), gefolgt von Antiinfektiva (19%) und Hormonpräparaten (13%). Einige Fälle von Reaktionen nach Anwendung von Antiparasitika und Antiinfektiva werden im Detail vorgestellt. Dazu kamen 95 Anfragen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln, welche durch das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum (STIZ) in Zürich entgegengenommen wurden. Bei diesen waren vor allem Hunde und Katzen betroffen und die Medikamente stammten vorwiegend aus der Klasse der Antiparasitika und der Entzündungshemmer. Bei der Vaccinovigilance Stelle des IVI wurden 1020 Meldungen eingereicht, 1000 davon in Zusammenhang mit der Impfung gegen die Blauzungenkrankheit. Diese Meldungen berichten hauptsächlich über Aborte, Mastitiden oder Veränderungen der Milchqualität und werden detailliert vorgestellt und kommentiert.

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, Antiparasitika, Antiinfektiva, Vaccinovigilance, Blauzungenkrankheit

Vigilance for veterinary medicinal products: Declarations of adverse reactions in the year 2009

During the year 2009, 134 reports of suspected adverse drug reactions (ADRs) to veterinary medicinal products (VMPs) were received (106 in the year 2008). The distribution according to species and drug classes remained in line with previous years. Companion animals were involved in most of the reports (46% dogs, 19% cats), followed by cattle or calves (22%). Antiparasitic drugs made the biggest part with 30% of the reports, followed by antiinfectives (19%) and hormones (13%). Some reactions following their use are specifically discussed. 95 additional enquiries about ADRs of VMPs were received by the Swiss Toxicological Information Centre in Zürich. Most of them concerned dogs or cats and antiparasitics or anti-inflammatory drugs. In the vaccinovigilance program, a total of 1020 reports were received, of which 1000 were related to the vaccination against blue tongue disease. The most frequently reported adverse reactions were abortions, mastitis or alterations of milk quality and they are specifically discussed.

Keywords: pharmacovigilance, antiparasitics, antiinfectives, vaccinovigilance, blue tongue disease

Einleitung

Seit 2002 werden Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln in der Schweiz von Swissmedic und dem Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) entgegengenommen und aus-

gewertet. Das Heilmittelgesetz sieht eine Meldepflicht für alle Personen vor, die Tierarzneimittel gewerbsmässig anwenden oder abgeben (Tierärzte und Apotheker; HMG, Art. 59 Abs. 3). Die Meldungen werden deshalb primär von praktizierenden Tierärzten und Vertreibern oder Herstellern übermittelt. Zusätzlich können sich

576 Originalarbeiten

interessierte Personen wie Tierbesitzer am Meldesystem beteiligen. Diese Risiko-basierte Überwachung der zugelassenen Präparate hilft seltene Ereignisse und Interaktionen zu entdecken, welche vor der Zulassung nicht geprüft werden können und erst durch die breitere Anwendung zum Vorschein kommen. Dazu werden die gesammelten Meldungen nach normierten Evaluationskriterien aufgearbeitet (ABON-System; EMEA, 2003) und dies kann zur Identifizierung und Bestätigung von Signalen führen. Es handelt sich dabei um neue Arzneimittelrisiken, welche bisher nur unklar oder unbekannt waren (Edwards und Aronson, 2000). Aus den in den letzten Jahren identifizierten Signalen resultierten in den meisten Fällen Anpassungen der Arzneimittelinformation bezüglich unerwünschter Wirkungen oder Kontraindikationen sowie Interaktionen. Die Struktur des Meldesystems sieht das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich und das STIZ als mögliche Meldezentren vor, wobei Meldungen auch direkt an Swissmedic adressiert werden können. In den letzten Jahren zeigte sich, dass Tierbesitzer und Fachpersonen sich in 66 % der Fälle an das Institut für Veterinärpharmakologie wenden und in ca. 25 % der Fälle direkt über die Vetvigilance Webseite (www.vetvigilance.ch) meldeten. Die restlichen Meldungen sind direkt bei Swissmedic eingegangen. Für die Auswertung der Reaktionen nach Anwendung von Impfstoffen und Seren ist auf Grund der erforderlichen speziellen Expertise und Erfahrung sowie der Zulassungsprozedur die Vaccinovigilance Stelle des IVI in Mittelhäusern zuständig (Müntener et al., 2004).

Nachfolgend präsentieren wir eine Übersicht über 134 im Jahr 2009 eingegangene Meldungen sowie deren Auswertung in Bezug auf betroffene Tierarten, Medikamentenklassen und Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion. Anschliessend möchten wir auf die durch die Vaccinovigilance Stelle des IVI gesammelten Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Impfstoffen und spezifisch auf 1000 Meldungen im Rahmen der obligatorischen Impfkampagne gegen die Blauzungkrankheit eingehen.

Übersicht über eingegangene Meldungen (Swissmedic)

Im Jahr 2009 sind 134 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln eingereicht worden. Diese Zahl entspricht einer deutlichen Zunahme von ungefähr einem Viertel im Vergleich mit dem Jahr 2008 (106 Meldungen). Diese Zunahme deutet auf eine Verbesserung des Meldeverhaltens hin. Zudem wurde im Berichtsjahr ein neues Tierarzneimittel mit einem neuen Applikationssystem und einem neuen Wirkstoff zur Erzielung einer temporären Unfruchtbarkeit bei Rüden zugelassen. Solche Neuzulassungen führen erfahrungsgemäss zu einer erhöhten Melderate, da das Risikoprofil der neuen Präparate bei den

praktizierenden Tierärzten noch wenig bekannt ist. Die Verteilung der meldenden Personen blieb den früheren Jahren sehr ähnlich: praktizierende Tierärzte reichten 34 % der Meldungen direkt ein, während 51 % von Vertreibern und Herstellern stammten, wobei die meisten dieser Meldungen ursprünglich von praktizierenden Tierärzten stammen. Auf Grund der Meldepflicht für Zulassungsinhaberinnen (HMG, Art. 59 Abs. 2) werden alle so entgegengenommenen Meldungen innerhalb festgelegter Fristen Swissmedic weitergeleitet. Neu wurde im Jahr 2009 die bereits bestehende Zusammenarbeit zwischen Swissmedic und dem Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) in Zürich weiter ausgedehnt, so dass alle Beratungen zu Reaktionen von Tierarzneimitteln bei Tieren alle 15 Tage an Swissmedic gemeldet werden. Dabei ist zu bemerken, dass nicht alle so weitergeleitete Meldungen im System aufgenommen werden können, vor allem wenn Symptome zur Zeit der Beratung fehlen. Im Vergleich zur bisherigen vierteljährlichen Berichterstattung erlauben diese kürzeren Fristen ein schnelleres Handeln bei bisher unbekanntem unerwünschten Wirkungen. Seit der Anpassung im Juli 2009 wurden 11 solcher Meldungen (8 % der Gesamtzahl) weitergeleitet. Die restlichen Meldungen wurden von Tierbesitzern (6 Meldungen, d. h. 4 %) oder diversen Ämtern (3 Meldungen d. h. 2 %) eingereicht.

Tabelle 1 präsentiert eine Übersicht der eingegangenen Meldungen aufgeteilt nach Tierarten. Im Vergleich zu früheren Jahren gibt es wenig Änderungen (Müntener et al., 2009; Müntener et al., 2009b): mit 86 Meldungen (65 % des Totales) bilden die Reaktionen bei Kleintieren (61 davon bei Hunden) die grösste Gruppe. Diese Zahlen sind vergleichbar mit anderen europäischen Ländern wie z. B. Grossbritannien (Dyer et al., 2008). 30 Meldungen (22 % der Gesamtzahl) betrafen Rinder oder Kälber, 3 davon unerwünschte Rückstände nach eingehaltener Absetzfrist (2 × Milch, 1 × Organe). Bei dieser Zieltiergruppe wurden 14 vermutete allergische Reaktionen gemeldet, einige davon mit letalem Ausgang.

Tabelle 1: Meldungen über unerwünschten Wirkungen bei pharmakologisch aktiven Tierarzneimitteln nach Tierart im Jahr 2009.

Tierart	Anzahl	% Total
Hund	61	46 %
Katze	25	19 %
Pferd / Esel	6	4 %
Rind / Kalb	30	22 %
Schaf	2	1 %
Schwein	6	4 %
Heim-, Zootiere	2	1 %
Anwender	2	1 %
Total	134	100 %

Unerwünschte Wirkungen von Antiparasitika

Die Einteilung der Meldungen nach Medikamentenklassen wird in Tabelle 2 präsentiert. Sie zeigt, dass im Jahr 2009 am häufigsten über unerwünschte Wirkungen von Antiparasitika berichtet wurde. Insgesamt wurden 40 Ereignisse (30 % der Gesamtzahl), davon 29 bei Kleintieren gemeldet. In dieser letzten Gruppe beschrieben 9 Meldungen lokale Reaktionen nach Anwendung von Halsbändern oder Spot-Ons in Form von Hautrötung, Pruritus oder Hot Spot mit einer meist selbstlimitierenden Entwicklung. 2 Meldungen betrafen vermutete Unwirksamkeiten gegen Zecken bei Hunden oder gegen Fasciolose beim Rind. In einem Fall einer «off-label» Anwendung wurden Schafe irrtümlich mit einem Amitraz-Konzentrat peroral statt im Aufgussverfahren behandelt. Die Tiere zeigten anschliessend eine Apathie, entsprechend der für den Wirkstoff bekannten alpha-2 Restwirkung (Altobelli et al., 2001). Neben diesem Symptom kann Amitraz auch eine starke Hypomotilität des Gastrointestinaltrakts verursachen (Roberts und Argenzio, 1986). Aus diesem Grund ist seine Anwendung bei Equiden kontraindiziert. Aus Vergiftungsfällen bei Menschen sind zudem Sedation sowie Hypotension, Bradykardie, Bradypnoe, Hypothermie und Hyperglykämie als Symptome bekannt (Yilmaz und Yildizdas,

2003; Elinav et al., 2005). Diese, vom STIZ weitergeleitete Meldung, wurde mit der Kausalität «wahrscheinlich» abgelegt.

In einem weiteren Fall frass ein Hund (Border Collie x Jack Russel mit unbekanntem MDR-1 Status) ein einem Pferd verabreichtes, mit einer Entwurmungspaste auf Ivermectinbasis verschmiertes Stück Brot und zeigte 3 Tage lang eine komplette Blindheit, welche reversibel war. Eine solche plötzlich auftretende Blindheit nach Ivermectinintoxikation wurde erstmals 1989 bei einem Hund beschrieben (Ketring, 1989). Obwohl der genaue Mechanismus noch weitgehend unbekannt ist, wird das Symptom zu den häufigen Manifestationen einer solchen Vergiftung gezählt (Plumb, 2008c). Ein sehr ähnlicher Fall wurde von Kenny et al. (2008) untersucht. Dabei hatte ein Border Collie mit grosser Wahrscheinlichkeit Reste einer Pferde-Entwurmungspaste entdeckt und gefressen. Er zeigte eine akut aufgetretene Blindheit und milde Benommenheit. Eine komplette ophthalmologische Untersuchung zeigte neben einer Mydriasis auch bilaterale Retinaläsionen in Form von Ödemen. Eine Elektroretinographie zeigte keinen elektrischen Impuls. Bei diesem Hund wurde eine Ivermectin-Serumkonzentration von 1040 ng/g mittels LC-MS gemessen. Vier Tage nach der vermutlichen Exposition konnte der Hund aus dem Spital entlassen werden und sein Zustand verbesserte sich kontinuierlich, bis sich die Sehfähigkeit nach 7 Tagen fast vollständig erholt hatte. Trotzdem blieben Retinaläsionen bestehen, welche

Tabelle 2: Aufteilung der im Jahr 2009 gemeldeten unerwünschten Wirkungen, sortiert nach ATCvet Code, mit spezifischer Darstellung für Hunde und Katzen. Der Code QZ ist fiktiv und 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 (5%)	3 (5%)	1 (4%)
QB: Blut und blutbildende Organe	1 (1%)	0	0
QC: Kardiovaskuläres System	3 (2%)	2 (3%)	1 (4%)
QD: Dermatologika	1 (1%)	1 (2%)	0
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	14 (10%)	8 (13%)	1 (4%)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	17 (13%)	16 (26%)	0
QI: Immunbiologika	Siehe Tabellen 3 und 4		
QJ: Antiinfektiva	26 (19%)	0	5 (20%)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	1 (1%)	1 (2%)	0
QM: Muskel- und Skelettsystem	4 (3%)	3 (5%)	0
QN: Nervensystem	6 (4%)	1 (2%)	2 (8%)
QP: Antiparasitika	40 (30%)	24 (39%)	5 (20%)
QS: Sinnesorgane	2 (1%)	1 (2%)	1 (4%)
QV: Varia	1 (1%)	0	1 (4%)
«QZ»: Umgewidmete Präparate	10 (7%)	1 (2%)	8 (32%)
Keine Heilmittel: ALP registriert, Tierpflegeprodukte,...	1 (1%)	0	0
Total	134	61	25

578 Originalarbeiten

noch 10 Monate nach der Erstmanifestation in Form von rundlichen Narben feststellbar waren. Interessanterweise wurde bei diesem Collie kein genetischer MDR-1 Defekt nachgewiesen. Somit konnten die beobachteten unerwünschten Wirkungen alleine auf eine übermässige Aufnahme von Ivermectin zurückgeführt werden. Die Autoren vermuteten gleichzeitig mehrere Mechanismen, da die beobachteten Läsionen die fehlenden Impulse der Elektroretinographie nicht alleine zu erklären vermögen. Ein interessanter potentieller Mechanismus ist eine Konzentrationserhöhung des Neurotransmitters GABA in der Retina, da dieser Botenstoff die wichtigste lokale inhibitorische Funktion ausübt (Robin und Kalloniatis, 1992). Eine akut auftretende Blindheit wurde auch bei einem Esel (Plummer et al., 2006) und nach Doramectin-Intoxikation bei einem Hund beschrieben (Yas-Natan et al., 2003). Der kausale Zusammenhang für den bei der Swissmedic gemeldeten Fall wurde als «möglich» bewertet und als risikomindernde Massnahme ist die Aufnahme eines entsprechenden Warnhinweises in der Fachinformation aller Ivermectin-haltigen Präparate vorgesehen.

Unerwünschte Wirkungen von Antiinfektiva

Reaktionen nach Anwendung von Antiinfektiva wurden in 26 Fällen (19% der Gesamtzahl) gemeldet. Darunter wurden 4 Meldungen zu möglichen allergischen Reaktionen nach Anwendung eines Trockenstellers mit 2 Beta-Laktamantibiotika eingereicht. Bereits im Jahr 2006 berichteten wir über ähnliche Reaktionen bei einem anderen Produkt (Müntener et al., 2007). Die Kühe zeigten ein warmes, gerötetes, schmerzhaftes Euter und in 3 Fällen eine bis auf 40.3 °C erhöhte Körpertemperatur. Der Kausalzusammenhang wurde bei allen Meldungen als «möglich» beurteilt, und eine entsprechende Anpassung der Arzneimittelinformation veranlasst.

Eine weitere Meldung betraf eine Katze mit leichtgradiger Anämie und hochgradiger Lymphopenie und Granulozytopenie mit starker regenerativer Linksverschiebung nach einer oralen Therapie mit Chloramphenicol. Die 6 kg schwere, 5 jährige Katze wurde auf Grund einer Zystitis mit multiresistenten Corynebakterien mit 50 mg des Antibiotikums alle 12 Stunden behandelt, was eine relative Unterdosierung darstellt (16 mg/kg statt 30–50 mg/kg). Das Antibiotikum ist besonders in der Humanmedizin seit langem für seine zum Teil irreversiblen unerwünschten Wirkungen auf das Blutbild bekannt. Grundsätzlich wird zwischen nicht-dosisabhängigen irreversiblen und dosisabhängigen reversiblen Veränderungen unterschieden (McEvoy, 2007). Die bei Menschen sehr seltene aber gefürchtete irreversible aplastische Anämie gehört zur ersten Gruppe, scheint aber bei Tieren nicht aufzutreten (Kroker et al., 2010). Der im Jahr 2009 gemeldete Fall gehört zur zweiten Gruppe, doch werden Lymphozytopenie und Neutrope-

nie bei Tieren als Vorstufen einer Knochenmarkstoxizität beschrieben (Plumb, 2008a). Aus diesem Grund sind Störungen des Blutbildes bei der Katze in der Arzneimittelinformation des Präparates ausdrücklich erwähnt (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2010). Der Zusammenhang zwischen Applikation und Reaktion wurde entsprechend als «möglich» betrachtet.

Schliesslich erreichte uns in der Kategorie «Antiinfektiva» auch eine Meldung temporärer Taubheit nach Anwendung einer Ohrsuspension, welche als Kombinationspräparat unter anderen Gentamicin enthält. Das Präparat wurde bei einem 8-jährigen Mittelschnauzer 1-mal täglich während 3 Tagen in beide Ohren verabreicht. Zwei Tage nach der letzten Applikation entwickelte das Tier eine bilaterale Taubheit, welche sich während 2 Wochen stetig aber langsam besserte. Der Hund blieb einen Monat nach Ende der Therapie gemäss Einschätzung des Besitzers «relativ schwerhörig» (Wortlaut der Meldung). Die ototoxischen Manifestationen der Aminoglykosidantibiotika können in zwei Gruppen eingeteilt werden: während Amikacin, Neomycin und Kanamycin in erster Linie Störungen des Gehörsinns verursachen, werden bei Streptomycin, Tobramycin und Gentamicin eher Vestibularsymptome beschrieben (McEvoy, 2007; Plumb, 2008c). Die Ototoxizität von Gentamicin wird in der Fachliteratur mehrmals beschrieben (z. B. in Clark, 1977; Rizzi und Hirose, 2007). Auf Grund der zeitlichen und pharmakologischen Korrelation, sowie des Verlaufes, wurde die Kausalität als «möglich» eingestuft. In der genehmigten Europäischen Version der Arzneimittelinformation für dieses Präparat wird zudem auf eine mögliche transiente Taubheit, vor allem bei älteren Hunden hingewiesen (EMA, 2010). Da dieser Hinweis in der zurzeit in der Schweiz genehmigten Arzneimittelinformation fehlt, und auf Grund ähnlicher Hinweise aus den periodischen Berichten über die Sicherheit des Präparates wird der Text mit einem entsprechenden Hinweis ergänzt.

Andere unerwünschte Wirkungen

Im Jahr 2009 wurde bei den anderen Medikamentenklassen eine leichte Verschiebung beobachtet. In der Klasse QH wurde die Melderate durch die Zulassung des bereits erwähnten neuen Tierarzneimittels beeinflusst. Für die Zunahme der Melderate für Präparate der Klasse QG liegt keine Erklärung vor. Für alle anderen ATCvet Klassen lagen mit Ausnahme der umgewidmeten Präparate («QZ», eine sehr heterogene Gruppe) weniger als 10 Meldungen für das ganze Jahr vor. Bei 18% aller eingereichten Meldungen wurde der Kausalzusammenhang zwischen Applikation und Reaktion als wahrscheinlich und bei 36% wurde er als «möglich» beurteilt. Bei den restlichen Meldungen lagen entweder zu wenig Informationen für eine definitive Kausalitätsbeurteilung vor (38%) oder ein Zusammenhang konnte eindeutig widerlegt werden (8%). Diese Verteilung entspricht derjenigen der vorherigen Jahre.

Im Jahr 2009 bearbeitete das STIZ 95 Anfragen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln bei Tieren. Dies entspricht 0.3 % der 34'018 für 2009 erhaltenen Anfragen. Die meisten Anfragen betrafen Antiparasitika (43.2%). Andere betroffene Klassen waren Mittel zu Behandlung des Muskelapparates (v.a. als nicht-steroidale Entzündungshemmer, 25.3%) und Antiinfektiva (13.7%). Wiederum erhielt das STIZ im Jahr 2009 zwei Anrufe wegen irrtümlicher Anwendung von Permethrin Spot-Ons bei Katzen. In einem weiteren Fall wurde über die irrtümliche orale Verabreichung eines Spot-Ons mit dem Wirkstoff Pyriprol bei einem 6 Monate alter, 4.5 kg schwerer Hund berichtet. Das Tier entwickelte Tetanie und Muskelrigidität. Nach einer Behandlung mit Atropin und einer Infusion erholte es sich. Neurologische Symptome wie Tremor, Ataxie und Konvulsionen sind bei Überdosierung mit diesem relativ neuen Wirkstoff in der Arzneimittelinformation des Produktes beschrieben (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2010). Im Gegensatz zu Ratten, bei welchen die Leber als Zielorgan der Toxizität identifiziert wurde, übt Pyriprol nach oraler Verabreichung seine toxischen Wirkungen bei Hunden primär auf das Nervensystem aus (EMA, 2010). Wegen

eines Signals aus dem Ausland wurde die Arzneimittelinformation des in der Schweiz zugelassenen Präparates entsprechend ergänzt.

Vaccinovigilance: Impfung gegen die Blauzungenkrankheit (IVI)

Im Jahr 2009 wurde erneut die obligatorische Impfung von Rindern und Schafen gegen die Blauzungenkrankheit (BT) angeordnet. Dazu wurde ein einziger Impfstoff (BTVPUR AlSap8, Merial) verwendet. Der verwendete Impfstoff besteht aus inaktiviertem Virusantigen, welches in «baby hamster kidney» (BHK) Zellen vermehrt wird, und den Adjuvantien Aluminiumhydroxid und Saponin. In der Folge wurden 1000 Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen eingereicht. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 3. 63.7 % der Meldungen wurden von Tierärzten, 3.8 % von Tierhaltern und 32.5 % von kantonalen Veterinärämtern eingereicht. Die Meldungen wurden bezüglich der Kausalität nach dem ABON-System eingeteilt (EMA, 2003). Zur Abklärung des Kausalzusammenhangs ist eine genaue Anamnese unerlässlich, und in 444 Fällen

Tabelle 3: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen nach BT-Impfung im Jahr 2009. Eine Meldung kann mehrere Symptome beinhalten.

Species	Total	Meldung durch				Gemeldete Symptome						Beurteilung nach Kausalität				Impfungen total	Impfungen/Meldung	
		Tierarzt	Firma	Tierhalter	Kantoniales Veterinäramt	Abort	Mastitis, erhöhte Zellzahl in der Milch	tödlich	Reaktion an Impfstelle	Allergische Reaktion	Fieber	verschlechterter AZ	A Wahrscheinlich	B Möglich	O Nicht klassifizierbar			N Unwahrscheinlich
Rind	907	582	0	30	295							1	100	399	407	1'263'217	1'393	
						574								35	245	294		
							115							24	59	32		
								25						2	15	8		
									4					4				
Schaf									22			1	15	6				
													4	20	7			
	86	49	0	8	29									10	11			
Ziegen														9	45	32	293'608	3'414
								17							9	8		
Total							49							6	25	18		
	7	6			1	3		1					3		4		15'250	2'178
Total	1'000	637	0	38	325							1	112	444	443			

580 Originalarbeiten

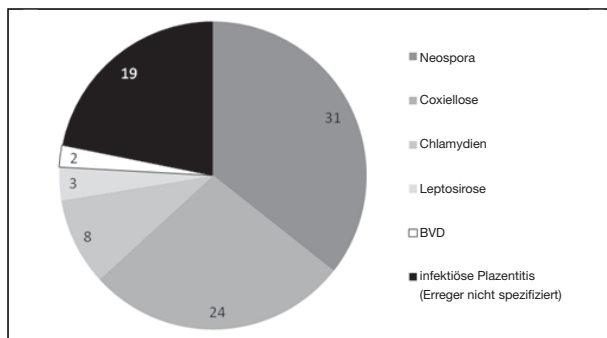


Abbildung 1: Erregernachweis bei 203 im Zusammenhang mit der BT-Impfung gemeldeten Aborten.

waren die vorliegenden Angaben ungenügend. Diese Fälle wurden mit der Beurteilung «zu wenig Informationen» abgelegt. Beim Rind wurden in erster Linie Aborte und Frühgeburten (574 Fälle) als unerwünschte Wirkung der BT-Impfung vermutet. Bei Aborten (236 Fälle), welche früher als 24 Stunden oder später als 14 Tage nach einer Impfung auftraten, wurde der Zusammenhang zwischen Impfung und Abort auf Grund der unwahrscheinlichen zeitlichen Korrelation als «unwahrscheinlich» klassiert. 203 der 574 Aborte konnten auf Infektionserreger untersucht werden, sei dies eine serologische Untersuchung der Kuh, eine bakteriologische Untersuchung der Plazenta oder eine Untersuchung des Feten. In 116 dieser Fälle ergab die Untersuchung ein negatives Ergebnis, in 87 Fällen lag ein Hinweis auf eine Infektion vor. In Abbildung 1 sind die Befunde der mikrobiologischen Untersuchungen dargestellt. *Neospora caninum* war dabei der häufigste Befund, gefolgt von Coxiellose. In diesen Fällen wurde der Zusammenhang zwischen BT-Impfung und Abort als «unwahrscheinlich» erachtet. Mit einem ebenso unwahrscheinlichen Zusammenhang zur Impfung wurden 18 abortierte Zwillingsträchtigkeiten (Risikoträchtigkeit) eingestuft. Letztlich verblieben Berichte von 35 Kühen, welche innerhalb 2–14 Tagen nach der Impfung gegen BT abortierten und bei welchen infektiöse Ursachen für den Abort ausgeschlossen werden konnten. In diesen Fällen ist es möglich, dass die Impfung oder der durch den Impfstoff hervorgerufene Stress zum Abort führte.

Als zweithäufigste vermutete unerwünschte Wirkung nach BT-Impfung wurden Mastitiden und Veränderungen in der Milch (erhöhte Zellzahlen) gemeldet. Bei jeder fünften dieser Meldungen erschien ein Zusammenhang möglich, in über 25% der Meldungen konnte er ausgeschlossen werden; bei den restlichen Fällen waren die Angaben derart summarisch, dass es nicht möglich war, Rückschlüsse zu ziehen. Ob die Impfung gegen BT der Grund für erhöhte Zellzahlen in der Milch sein könnte, müsste in einer prospektiven Untersuchung mit geimpften Tieren und ungeimpften Kontrolltieren erhärtet werden. Tschuor et al. (2010) kommen in einer Begleitstudie zur BT-Impfung 2009 zum Schluss, dass die Impfung keine nachhaltigen Effekte auf die Her-

dengesundheit hatte. 22 Meldungen betrafen vermutete allergische Reaktionen. Allergische Schockreaktionen traten innerhalb Minuten oder wenigen Stunden nach der Impfung auf und äusserten sich durch Unruhe, Zittern, erhöhte Atemfrequenz und Fieber. In sehr seltenen Fällen können Todesfälle durch Kreislaufversagen eintreten, aber dies konnte in keinem der gemeldeten Todesfälle als Ursache identifiziert werden. Schwellungen an der Impfstelle wurden selten gemeldet: sie können durch das Antigen und die Adjuvantien bedingt, oder Folge einer nicht sterilen Injektion sein. Im Jahr 2009 wurden insgesamt 1'263'217 Rinder gegen BT geimpft und 907 Meldungen eingereicht. Dies entspricht einer Inzidenz von einer Meldung auf 1393 Impfungen. Werden nur die Meldungen berücksichtigt, bei denen ein ursächlicher Zusammenhang als «wahrscheinlich» oder «möglich» angenommen wurde, so ergibt sich eine Frequenz von einer Meldung auf 12'507 Impfungen. Bei 86 Meldungen waren Schafe betroffen. Bei 293'608 geimpften Schafen entspricht dies einer Frequenz von einer Meldung auf 3414 Impfungen, oder eine Meldung auf 48'935 Impfungen, wenn nur die Kausalitäten «wahrscheinlich» oder «möglich» berücksichtigt wurden. Wie beim Rind wurden bei Schafen die meisten Meldungen (49) nach Aborten eingereicht, der Kausalzusammenhang wurde in 6 davon als «möglich» beurteilt. Auffällig ist die relativ hohe Zahl (17) von Todesfällen, welche von den Meldenden als in Zusammenhang mit der Impfung stehend, vermutet wurden. In 8 Fällen konnte durch eine pathologische Untersuchung des Kadavers die Impfung als Todesursache ausgeschlossen werden: Die pathologische Untersuchung bestätigte jeweils eine Clostridieninfektion. In den übrigen Fällen unterblieb eine pathologische Untersuchung und eine ätiologische Beurteilung war somit nicht möglich.

Vaccinovigilance: andere Impfungen (IVI)

Eine Zusammenfassung der Meldungen nach der Anwendung von anderen Impfungen als gegen BT findet sich in Tabelle 4. Im Jahr 2009 wurden dem IVI nur 20 solche Meldungen eingereicht, welche Hund, Katze, Pferd, Rind, Schaf und Schwein betrafen. In 2 Fällen wurde über Rinder berichtet, welche innerhalb von wenigen Stunden nach der Impfung mit einem Lebendimpfstoff gegen Trychophytie starben. In beiden Fällen wurde der Impfstoff, entgegen den Empfehlungen der Arzneimittelinformation, nach dem Auflösen über mehrere Tage gelagert. Es ist nicht bekannt, welche Prozesse dabei im Produkt ablaufen konnten und möglicherweise zur toxischen Wirkung führten. Die Impfung gegen das porcine Circovirus führte in zwei Fällen zum Tod einzelner geimpfter Ferkel. Es konnte in beiden Fällen nicht ausgeschlossen werden, dass der Impfstoff im Zusammenhang mit dem Tod der Tiere stand. Naheliegender ist allerdings, dass der Tod eine Folge von Stress durch den Impfstoff war.

Tabelle 4: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln (exkl. Impfung gegen die Blauzungenkrankheit) im Jahr 2009.

Species	total	Gemeldete Symptome							Beurteilung nach Kausalität				Meldung durch				Impfstoffantigen					
		Allergische Reaktion	Reaktion an Impfstelle	Schmerz	verschlechterter AZ	Abort	Tod	mangelnde Wirksamkeit	A Wahrscheinlich	B Möglich	O Nicht klassifizierbar	N Unwahrscheinlich	Tierarzt	Firma	Tierhalter	Kantoniales Veterinäramt	Piroplasmose	Staupe/Hcc/Lepto	Katzenseuche/-schnupfen	Influenza	PCV-2	andere
Hund	3	1	1		1			1	1	1		1	2			1	2					
Katze	2				1	1			2			2						2				
Pferd	4	1	2	2		1		2	1		1	4	2						3		1	
Rind	4					2	2		1	2	1	2									4	
Schaf	2					1	1		1	1		1	1								2	
Schwein	5	1			2	3			2	3		3	2							3	2	
Total	20	3	3	2	2	2	6	3	8	7	2	13	7	0	0	1	2	2	3	3	9	

Schlussfolgerung

Im Jahr 2009 wurde im Vergleich zu 2008 eine beträchtliche Zunahme der gemeldeten Reaktionen nach Anwendung von Tierarzneimitteln (exkl. Impfstoffe) verzeichnet. Dies zeigt, dass das Meldesystem von Praktikern benutzt wird und somit zur Einschätzung des Sicherheitsprofils der zugelassenen Präparate beiträgt. Die beobachtete Zunahme ist unter anderem auch der Zulassung eines neuen Applikationssystems zuzuschreiben. In der Schweiz werden weiterhin vornehmlich Reaktionen mit vermuteter Kausalität gemeldet, obwohl auch die zur Zeit der Meldung als nicht plausibel erscheinende Reaktionen

wichtige Hinweise liefern können. Das Impfblogatorium gegen die Blauzungenkrankheit führte wiederum zu einer sehr hohen Melderate von Impfreaktionen. Allerdings konnte die Kausalität in vielen Fällen auf Grund mangelnder Informationen nicht bewiesen werden.

Dank

Wir möchten uns hier bei allen beteiligten Personen bedanken, welche im Laufe des Jahres sich die Zeit nahmen, Meldungen zu erstatten und hoffen auf eine weitere fruchtbare Zusammenarbeit.

Pharmacovigilance vétérinaire: Effets indésirables annoncés en 2009

En 2009, Swissmedic a reçu 134 annonces d'effets indésirables de médicaments vétérinaires (106 en 2008). La répartition de ces annonces quant aux espèces animales et aux classes de médicaments reste similaire à celles des années précédentes. Il a principalement été fait état d'effets indésirables chez les petits animaux (46 % chiens, 19 % chats) suivis des bovins (22 %). Les médicaments antiparasitaires sont impliqués le plus souvent (30 % des annonces) suivis des anti-infectieux (19 %) et des préparations hormonales (13 %). On présente en détails quelques cas de réactions après application d'antiparasitaire et d'anti-infectieux. A ces annonces s'ajoutent 95 demandes relatives à des effets

Vigilanza dei medicinali per uso veterinario: Le notifiche degli effetti indesiderati nel 2009

Nel 2009, Swissmedic ha ricevuto 134 notifiche di effetti indesiderati dovuti a medicinali ad uso veterinario (106 nel 2008). La ripartizione delle notifiche in relazione alla specie animale e alla classe di farmaci è rimasta sostanzialmente invariata rispetto agli anni precedenti. Gli effetti indesiderati registrati più frequentemente si riscontrano tra i piccoli animali (46 % dei cani, 19 % dei gatti) seguiti dai manzi o dai vitelli (22 %). Per quel che riguarda i medicinali troviamo in particolare gli antiparassitari (30 % delle notifiche) seguiti dagli antinfettivi (19 %) e dai preparati ormonali (13 %). Alcuni casi di reazioni in seguito all'uso di antiparassitari e antinfettivi vengono presentati in

582 Originalarbeiten

indésirables de médicaments vétérinaires reçues par le Centre Suisse d'information toxicologique (CSIT) à Zürich. Il s'agissait dans ces cas principalement de chiens et de chats et les médicaments étaient essentiellement des antiparasitaires et des anti-inflammatoires. Le bureau de vaccino-vigilance de l'IVI a enregistré 1020 annonces, 1000 d'entre elles en rapport avec la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine. Ces annonces rapportaient principalement des avortements, des mammites ou une modification de la qualité du lait et seront présentées et commentées séparément.

dettaglio. In totale il Centro Svizzero di Informazione Tossicologica di Zurigo ha ricevuto 95 notifiche di effetti indesiderati. Queste riguardavano in particolare cani e gatti mentre tra i medicinali era maggiormente rappresentata la classe degli antiparassitari e degli antinfiammatori. Il centro di vaccinovigilanza dell'IVI ha ricevuto 1020 notifiche delle quali 1000 erano in relazione con la vaccinazione contro la malattia della lingua blu. Queste notifiche denunciavano aborti, mastiti o modifiche della qualità del latte e vengono presentate e commentate in dettaglio.

Literatur

Altobelli D., Martire M., Maurizi S., Preziosi P.: Interaction of formamidine pesticides with the presynaptic alpha(2)-adrenoceptor regulating [3H] noradrenaline release from rat hypothalamic synaptosomes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001, 172: 179–185.

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

Clark C.H.: Toxicity of aminoglycoside antibiotics. *Mod. Vet. Pract.* 1977, 58: 594–598.

Edwards I.R., Aronson, J.K.: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000, 356: 1255–1259.

Elinav E., Shapira Y., Ofran Y., Hassin T., Ben-Dov I.Z.: Near-fatal amitraz intoxication: the overlooked pesticide. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005, 97: 185–187.

EMA: EPARs for authorised medicinal products for veterinary use, European Medicines Agency, 2010. Zugänglich unter <http://www.ema.europa.eu/>

EMA/CVMP/552/03: Guideline on causality assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products, 2003.

Kenny P.J., Vernau K.M., Puschner B., Maggs D.J.: Retinopathy associated with ivermectin toxicosis in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, 233: 279–284.

Ketring K.: Presumed ocular toxicity of ivermectin. *Proc. 13th Annu. Kal. Kan. Symp.* 1989, 109–110.

Kroker R., Scherkl R., Ungemach F.R.: Chemotherapie bakterieller Infektionen: Fenicol. In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.* Hrsg. H.H. Frey und W. Löscher, Enke Verlag, Stuttgart, 2010, 444–445.

McEvoy GK: Chloramphenicol. In: *AHFS Drug Information.* Hrsg. G.K. McEvoy, American Society of Hospital Pharmacists Inc, Bethesda, USA, 2007, 208–212.

Müntener C.R., Gassner B., Demuth D.C., Althaus F.R., Zwahlen R.: Pharmacovigilance für Tierarzneimitteln in der Schweiz. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2004, 146: 499–505.

Müntener C.R., Bruckner L., Gassner B., Stürer A., Demuth D.C., Althaus F.R., Zwahlen R.: Gemeldete unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2006. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2007, 149: 439–448.

Müntener C.R., Bruckner L., Stürer A., Althaus F.R., Schneider A.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2007. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2009, 151: 12–20.

Müntener C.R., Bruckner L., Stürer A., Althaus F.R., Caduff-Janosa P.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2008. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2009b, 151: 583–590.

Plumb D.C.: Chloramphenicol. In: *Plumb's Veterinary Drug Handbook, Sixth Edition.* Hrsg. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2008a, 238–242.

Plumb D.C.: Gentamicin. In: *Plumb's Veterinary Drug Handbook, Sixth Edition.* Hrsg. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2008b, 562–566.

Plumb D.C.: Ivermectin. In: *Plumb's Veterinary Drug Handbook, Sixth Edition.* Hrsg. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2008c, 682–687.

Plummer C.E., Kallberg M.E., Ollivier F.J., Brooks D.E., Gelatt K.N.: Suspected ivermectin toxicosis in a miniature mule foal causing blindness. *Vet Ophthalmol.* 2006, 9: 29–32.

Rizzi M.D., Hirose K.: Aminoglycoside ototoxicity. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007, 15: 352–357.

Roberts M.C., Argenzio A.: Effects of amitraz, several opiate derivatives and anticholinergic agents on intestinal transit in ponies. *Equine Vet. J.* 1986, 18: 256–260.

Robin L.N., Kalloniatis M.: Interrelationship between retinal ischaemic damage and turnover and metabolism of putative amino acid neurotransmitters, glutamate and GABA. *Doc Ophthalmol.* 1992, 80: 273–300.

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, 2010. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.

Tschuur A., Hässig M., Kaufmann T., Strabel D.: Abklärung von Aborten und anderen tiergesundheitslichen Problemen im

Zusammenhang mit der Blauzungenvirus-Impfung, Schweiz. Arch. Tierheilk. 2010, 152: 501–506.

Yas-Natan E., Shamir M., Kleinbart S., Aroch I.: Doramectin toxicity in a collie. Vet Rec. 2003, 153: 718–720.

Yilmaz H.L., Yildizdas D.R.: Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies. Arc. Dis. Child. 2003, 88: 130–134.

Korrespondenz

Cedric R. Müntener
Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich
Fax: +41 (0)44 635 89 10
E-Mail: cedric.muentener@vetpharm.uzh.ch

Manuskripteingang: 16. Juni 2010

Angenommen: 19. August 2010