

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2008

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 2008 wurde mit 106 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln ein leichter Rückgang gegenüber 2007 beobachtet. Die Verteilung der Meldungen für pharmakologisch aktive Arzneimittel blieb aber mit den früheren Jahren vergleichbar: 45 % der Meldungen betrafen Hunde, 26 % Katzen und 21 % Rinder oder Kälber. In erster Linie waren Antiparasitika (46 %) oder Antiinfektiva (22 %) involviert. Eine „off-label“ Anwendung und schwerwiegende Hautveränderungen werden diskutiert. Bei der Vaccinovigilance Stelle des IVI wurden 310 Meldungen eingereicht, wovon 250 Reaktionen die Impfung gegen die Blauzungkrankheit betrafen. Es wurde vor allem über Aborte, erhöhte Zellzahl in der Milch oder Störung des Allgemeinbefindens berichtet. Die Verteilung der Reaktionen zu dieser Impfung werden detailliert vorgestellt. Schliesslich nahm das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum (STIZ) in Zürich 305 Anfragen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimittel oder Expositionen von Humanarzneimitteln bei Tieren (meistens Hunde und Katzen) entgegen. Bei den Medikamenten handelte es sich meistens um Mittel zur Behandlung des Nervensystems oder Entzündungshemmer (Humanarzneimittel) sowie um Antiparasitika (Tierarzneimittel).

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, Hautveränderungen, Umwidmung, Vaccinovigilance, Blauzungkrankheit

Vigilance for veterinary medicinal products: Declarations of adverse reactions in the year 2008

With 106 reports of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products (VMPs) there was a slight decrease in the year 2008 compared to 2007. However, the distribution according to species and drug classes remained grossly the same: dogs were involved in 45 % of the cases followed in frequency by cats (26 %) and cows or calves (21 %). Most often the reports described reactions following the use of either an antiparasitic drug (46 %) or an antibiotic (22 %). One particular case of off-label use and serious skin reactions are presented. For the vaccinovigilance a total of 310 reports were received, with 250 of them related to adverse events following vaccination against blue tongue disease. In most cases, abortions and elevated cell count in the milk were reported. A detailed evaluation of these cases is presented. Finally, 305 enquiries were received by the Swiss Toxicological Information Center in Zürich (concerning mostly dogs or cats). Most of the cases concerned either preparations for the nervous system or anti-inflammatory drugs (human medicinal products) or antiparasitics (VMPs).

Keywords: pharmacovigilance, cutaneous manifestations, reconversion, vaccinovigilance, blue tongue disease

Einleitung

Mit Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes (SR 812.21, HMG) im Jahr 2002 wurde ein System zur Sammlung und Auswertung von Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln etabliert. Die Mel-

dungen werden primär von Tierärzten und Vertreibern übermittelt, zwei Gruppen die einer gesetzlichen Pflicht zur Meldung unterstehen (Art. 59 HMG; Anonym, 2000). Zusätzliche interessierte Personen, wie Tierbesitzer, Züchter oder Landwirte können ebenfalls freiwillig Meldungen erstatten. Im Vordergrund dieses

584 Originalarbeiten

Vigilance-Systems steht die Risiko-basierte Überwachung der zugelassenen Präparate. Die Vigilance hilft seltene unerwünschte Wirkungen und Interaktionen zu entdecken, welche erst nach breiterer Anwendung eines Präparates zum Vorschein kommen können. Aus einer Evaluation nach international normierten Kriterien (ABON-System; EMEA, 2003) können Signale resultieren, aufgrund deren Massnahmen zur Verbesserung der Anwendungssicherheit getroffen werden können. Dabei handelt es sich in erster Linie um Anpassungen der Arzneimittelinformation bezüglich unerwünschter Wirkungen, Kontraindikationen und Interaktionen. Die Meldungen werden primär durch das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich gesammelt, können aber auch direkt an Swissmedic, die Schweizer Heilmittelbehörde adressiert werden. Für die Auswertung der Reaktionen nach Anwendung von Impfstoffen und Seren ist die Vaccinovigilance Stelle des Instituts für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI, Mittelhäusern) zuständig (Müntener et al., 2004). Nachfolgend präsentieren wir die im Jahr 2008 erhaltenen Meldungen sowie deren Auswertung in Bezug auf betroffene Tierarten, Medikamentenklassen und Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion. Anschliessend möchten wir detaillierter auf die im Rahmen der obligatorischen Impfkampagne gegen die Blauzungkrankheit gemeldeten unerwünschten Wirkungen eingehen.

Übersicht über eingegangene Meldungen

Im Jahr 2008 sind 106 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln eingereicht worden. Diese Zahl entspricht einer leichten Abnahme von ungefähr 5 % im Vergleich mit dem Jahr 2007 (111 Meldungen). Die Verteilung der meldenden Personen änderte sich gegenüber den vorherigen Jahren nur geringfügig: praktizierende Tierärzte reichten 27 % der Meldungen direkt ein, während 67 % von Vertreibern und Herstellern stammten. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass die Mehrheit dieser Firmenmeldungen ursprünglich auch von praktizierenden Tierärzten stammt. Die restlichen Meldungen wurden von anderen Behörden, wie kantonalen Ämtern (4 %) oder Tierbesitzern (2 %) eingereicht.

Die Tabellen 1 und 2 präsentieren eine Übersicht über die betroffenen Tierarten und die Medikamentenklassen. Bei den Tierarten (Tab. 1) gibt es keine Abweichungen der Verteilung im Vergleich zu den früheren Jahren (Müntener et al., 2007b; Müntener et al., 2009). Kleintiere bilden nach wie vor die grösste Gruppe mit insgesamt 71 % aller Meldungen (48 Meldungen bei Hunden (45 %) und 21 (26 %) bei Katzen). Diese Zahlen sind mit anderen europäischen Ländern mit gut entwickelten Meldesystemen vergleichbar. In England betrafen aus einem Total von 1196 Meldungen 48 % der gemeldeten unerwünschten Wirkungen Hunde und 35 % Katzen (Dyer

Tabelle 1: Anzahl der eingereichten Meldungen im Jahr 2008. Angaben der gemeldeten unerwünschten Wirkungen bei pharmakologisch aktiven Tierarzneimitteln nach Tierart sortiert.

Tierart	Anzahl	% Total
Hund	48	45 %
Katze	28	26 %
Pferd / Esel	1	1 %
Rind / Kalb	22	21 %
Schwein	1	1 %
Heim-, Zootiere	3	3 %
Anwender	3	3 %
Total	106	100 %

et al., 2008). Die dritt häufigste betroffene Tiergruppe in der Schweiz waren Rinder/Kälber (22 Meldungen, 21 %). Zu dieser Gruppe gehörten auch 8 Meldungen über positive Rückstände nach eingehaltener Absetzfrist (siehe auch Müntener et al., 2009). Andere Meldungen für diese Tiergruppe betrafen Unwirksamkeiten nach Anwendung von Antiparasitika sowie allergische Reaktionen nach Behandlungen mit verschiedenen Antibiotika, einige davon mit tödlichem Ausgang. Für alle anderen Tiergruppen wurden über das ganze Jahr weniger als 5 Meldungen erstattet.

Umwidmung von Fipronil beim Kaninchen

Besonders erwähnenswert ist eine Meldung zur Umwidmung eines Fipronil-enthaltenden Sprays zur Applikation bei einem Kaninchen. Diese auf der Packungsbeilage des Präparates (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2009) und in der Fachliteratur (Webster, 1999) als kontraindiziert deklarierte Anwendung führte beim Tier zu therapierefraktären Krämpfen und epileptischen Anfällen. Aus tierschützerischen Gründen musste das Tier schliesslich euthanasiert werden. Fipronil gehört zur zweiten Generation der Insektizide, welche ihre Wirkung über eine nicht-kompetitive Blockierung der GABA-gesteuerten Chloridkanäle entfalten (Hainzl et al., 1998). Seine Selektivität beruht neben speziesspezifischem Metabolismus auf eine grössere Affinität für die GABA-Rezeptoren der Insekten im Vergleich zu Säugetieren und Menschen. Basierend auf der inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) an GABA-Rezeptoren besitzt Fipronil eine 135fach höhere Affinität bei Insekten als bei Menschen. Die entsprechenden Werte bei Hunden und Mäusen sind 168 resp. 145 (Hainzl et al., 1998). Die im vorliegenden Fall beschriebenen Symptome entsprechen denjenigen, welche in Untersuchungen zur akuten Toxizität bei Ratten beobachtet wurden (WHO, 1997), das heisst Tremor, Ataxie, Konvulsionen und epileptische Anfälle. Bei

Menschen wurde nach oraler Aufnahme in suizidaler Absicht neben Erbrechen und Nausea die gleiche Symptomatik beschrieben (Mohamed et al., 2004). Daten zur Toxizität des Fipronils bei Kaninchen sind in der Fachliteratur spärlich. In einem Bericht der französischen „Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire“, welcher sich spezifisch mit der Anwendung von Fipronil bei Kaninchen befasst, wird eine letale Dosis von 445 mg/kg bei dermalen Exposition bzw. 43 mg/kg nach oraler Aufnahme erwähnt (Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire, 2004). In den Jahren 1997 bis 2003 wurden in Frankreich 127 Meldungen zu einer solchen irrtümlichen Anwendung dem Vertreter eingereicht. Dabei starben in 50 Fällen (44% der Meldungen) ein oder mehrere Tiere. Eine Genesung konnte aber nur in 12% der Fälle bestätigt werden, der Ausgang der Mehrzahl der Fälle ist unbekannt. Die beobachteten Symptome traten in 16% der Fälle bis zu 3–5 Tagen nach der Exposition auf. Meistens betrug die Latenz etwa 24 Stunden. In erster Linie wurden zentralnervöse Symptome wie epileptische Anfälle, Apathie, Ataxie, Tremor und Konvulsionen sowie gastrointestinale Manifestationen in Form von Anorexie oder Durchfall beobachtet. Dieses Bild wird auch in der Fachliteratur beschrieben (Cooper und Penaliggon, 1997). Es ist zurzeit noch nicht genau bekannt, warum Kaninchen derartig empfindlich auf Fipronil reagieren. In den Schlussfolgerungen des französischen Berichtes wurde empfohlen, bei allen betroffenen Präparaten mit

dem Wirkstoff Fipronil die Kontraindikation „Nicht bei Kaninchen anwenden“ aufzunehmen. Alle in der Schweiz zugelassenen Präparate sind mit dieser Kontraindikation versehen (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2009). Im Zusammenhang mit diesem Fall muss einmal mehr auf die Wichtigkeit der Packungstexte bei einer Umwidmung hingewiesen werden.

Einteilung der Meldungen nach Medikamentenklassen

In Tabelle 2 werden die Meldungen, aufgeteilt nach Medikamentenklassen, präsentiert (ATCvet Codes). Wie in früheren Jahren bilden Meldungen zu Antiparasitika (ATCvet „QP“) die grösste Gruppe mit 49 Meldungen (46%). 30 davon betrafen Hunde und 7mal wurde über Unwirksamkeit gegen Zecken berichtet. Hier gilt zu beachten, dass einige Zecken nach dem Tod weiter haften können, und dass die Wirksamkeit solcher Präparate in Jahren mit hohem Infestationsdruck wie 2008, reduziert ist. In den meisten anderen Fällen wurde über lokale Reaktionen wie Pruritus, Erythem und/oder Alopezien berichtet. Die Reaktionen klangen meistens spontan ab oder verschwanden nach Entfernen des Halsbandes. Am zweithäufigsten wurden Reaktionen nach Anwendung von Antiinfektiva (ATCvet „QJ“) gemeldet. Diese Verteilung ist mit der früherer Jahre vergleichbar und widerspiegelt die

Tabelle 2: Aufteilung der im Jahr 2008 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	6 (6%)	2 (4%)	1 (3%)
QC: Kardiovaskuläres System	2 (2%)	2 (4%)	0
QD: Dermatologika	2 (2%)	1 (2%)	0
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	1 (1%)	1 (2%)	0
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	3 (3%)	1 (2%)	2 (7%)
QI: Immunbiologika	Siehe Tabelle 3		
QJ: Antiinfektiva	23 (22%)	4 (9%)	6 (21%)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	2 (2%)	2 (4%)	0
QM: Muskel- und Skelettsystem	2 (2%)	0	1 (3%)
QN: Nervensystem	9 (8%)	5 (10%)	4 (14%)
QP: Antiparasitika	49 (46%)	30 (63%)	10 (40%)
"QZ": Umgewidmete Präparate	4 (3%)	0	2 (6%)
Keine Heilmittel: ALP registriert, Tierpflegeprodukte,...	3 (3%)	0	2 (6%)
Total	106	48	28

586 Originalarbeiten

Tatsache, dass Antiinfektiva und Antiparasitika die zwei wichtigsten Gruppen der in der Schweiz zugelassenen Tierarzneimittel mit 25 % beziehungsweise 17 % darstellen (Stand Januar 2009; Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2009). Für die Antiinfektiva ist das Spektrum der beobachteten Reaktionen gross und reicht von Erbrechen, Anorexie und Müdigkeit über allergische Manifestationen bis zu den bereits erwähnten 8 Fällen unerwünschter Rückstände. Es lässt sich aus diesem Grund kein spezifisches Profil bei dieser Klasse erkennen. Die dritthäufigste Gruppe wird von 9 Meldungen zu Reaktionen nach Anwendung von ZNS-Therapeutika und Anästhetika gebildet.

Schwerwiegende Hautveränderungen bei zwei Katzen

Eine Meldung ist besonders erwähnenswert. Es handelt sich um eine 2.5 jährige Kätzin von ungefähr 4 kg KGW, die für eine geplante Ovariektomie mit S-Ketamin, Buprenorphin und Medetomidin anästhesiert wurde. Alle Wirkstoffe wurden nach Empfehlungen der Hersteller (beziehungsweise nach Empfehlungen in der Fachliteratur bei Buprenorphin) dosiert. Nach rund 6 Stunden wurde eine Schwellung der Konjunktiven und des linken Kopfteils beobachtet. In den nächsten Tagen entwickelte sich eine Nekrose und Ablösung der Epidermis oberhalb des linken Auges. Die resultierenden Wunden wurden chirurgisch versorgt und eine schützende Antibiotherapie eingeleitet. Das Tier war zur Zeit der Meldung noch in Behandlung. Obwohl Alternativursachen wie Kontakt mit einer ätzenden Substanz oder Verbrennung nicht komplett ausgeschlossen werden konnten, könnte diese Symptomatik und insbesondere die Epidermisablösung auf ein Stevens-Johnson Syndrom hinweisen (French, 2006). Ein solches Syndrom ist jedoch in der Fachliteratur für keinen der drei angewendeten Wirkstoffe beschrieben, auch nicht bei vergleichbaren Präparaten aus der Humanmedizin. Die Meldung musste deshalb mangels schlüssiger Beweise wie Histologie und Beschreibung in der Fachliteratur unter „zu wenig Informationen“ abgelegt werden. Gegen Ende des Jahres erhielten wir eine weitere Meldung zu schwerwiegenden Hautveränderungen bei einer anderen Kätzin (2.5 Jahre alt, 4.5 kg schwer) nach Behandlung mit Marbofloxacin und Meloxicam. Das Tier wurde nach chirurgischer Entfernung von Blasensteinen zuerst subkutan und anschliessend peroral mit diesen beiden Wirkstoffen in der empfohlenen Dosierung behandelt. Am 20. Tag nach der Operation wurde die Kätzin zur Fadenentfernung vorgestellt. Sie zeigte eine grossflächige Hautveränderung auf der gesamten rechten Körperseite mit Hautverdickung, Ulzerationen und Krusten. Nach Absetzen der Behandlung heilte die Haut langsam mit Krustenbildung wieder ab. In diesem Fall könnten auch sowohl Verbrennungen wie auch ein Stevens-Johnson Syndrom in Frage kommen. Das Syndrom wird als sehr

selten auftretende unerwünschte Wirkung in Packungsbeilagen von Präparaten mit Meloxicam oder diversen Fluoroquinolonen aus der Humanmedizin beschrieben (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2009). "Unter dem Begriff "toxische epidermale Nekrolyse" wird die Reaktion auch in der Fachliteratur nach Anwendung von Fluoroquinolonen beschrieben". (Ramesh et al., 2003; Christie et al., 2005). Die lückenhaft berichtete Chronologie und fehlende Untersuchungsergebnisse führten ebenfalls zur Beurteilung „zu wenig Informationen“.

Bei der Kausalitätsbeurteilung erwies sich der Zusammenhang bei 28 der 106 Meldungen (26 %) als nachgewiesen und bei 41 Meldungen (39 % aller Meldungen) als „möglich“. In den übrigen 35 Fällen (33 % des Totals) konnte auf Grund mangelnder Informationen keine endgültige Beurteilung vorgenommen werden. In zwei Fällen konnte der Zusammenhang eindeutig ausgeschlossen werden. Diese Verteilung entspricht weitgehend derjenigen der früheren Jahre mit einer leichten Zunahme der Beurteilung „wahrscheinlich“. Wiederum wird beobachtet, dass Meldungen in der Schweiz, im Vergleich zu anderen Ländern, tendenziell bei höherem Verdachtsgrad erstattet werden (Müntener et al., 2007b).

Vaccinovigilance (IVI)

Eine Zusammenfassung der Meldungen nach Anwendung von immunologischen Arzneimitteln wird in Tabelle 3 präsentiert. Im Jahr 2008 wurden der Vaccinovigilance Stelle des IVI 310 Meldungen eingereicht. Diese Zahl ist um ein Mehrfaches höher als in früheren Jahren, bedingt durch die Meldungen im Anschluss an die obligatorische Impfung von Rindern (230), Schafen (12) und Ziegen (8) gegen die Blauzungenkrankheit (BT). Bei den 60 Meldungen zu den übrigen Impfstoffen waren in 26 Fällen Hunde und in 20 Fällen Katzen betroffen. Die übrigen Fälle betrafen Pferde, Schweine und andere Impfstoffe als BT bei Wiederkäuern. Im Jahr 2008 wurden keine Reaktionen zu Impfungen bei Geflügel gemeldet. Bei den Kleintieren wurde am häufigsten eine mangelnde Wirksamkeit von Impfstoffen gegen die Parvovirose bei Hunden und Katzen gemeldet. Es entstand dabei der Verdacht, dass diese Impfstoffe nur einen unzureichenden Schutz gegen die aktuell zirkulierenden Wildviren induzieren würden. Es konnte jedoch in keinem der erkrankten Tiere einen genetisch veränderten Virus isoliert werden, gegen welchen die Impfung unwirksam wäre.

Unerwünschte Wirkungen nach Impfung gegen die Blauzungenkrankheit

Nach Entdeckung der ersten Fälle von Blauzungenkrankheit (BT) im Oktober 2007 wurde vom BVET die obligatorische Impfung gegen BT für das Jahr 2008 angeordnet. Die dafür verwendeten Impfstoffe

Tabelle 3: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln im Jahr 2008.

	Schwein	Schaf/ Ziege	Rind	Pferd	Katze	Hund	
310	5	22	232	5	20	26	total
17	1	0	6	1	2	7	Allergische Reaktion
15	0	3	2	4	3	3	Reaktion an Impfstelle
6	0	1	0	0	1	4	Schmerz
39	0	4	20	1	3	11	verschlechterter AZ
24	0	0	24	0	0	0	Mastitis, erhöhte Zellzahl in der Milch
159	0	5	154	0	0	0	Abort
21	3	0	9	0	7	2	Kolik/Diarrhoe
35	3	6	16	0	10	0	tödlich
17	3	1	0	0	9	4	mangelnde Wirksamkeit
19	0	0	1	4	3	11	A (wahrscheinlich)
123	2	14	88	1	8	10	B (möglich)
89	3	5	75	0	5	1	O (nicht klassifizierbar)
79	0	3	68	0	4	4	N (unwahrscheinlich)
229	3	20	183	5	8	10	Tierarzt
35	2	2	4	0	12	15	Firma
40	0	0	39	0	0	1	Tierhalter
6	0	0	6	0	0	0	Kantonales Veterinäramt
	0	20	230	0	0	0	Bluetongue
	0	0	0	0	0	5	Piroplasmose
	0	0	0	0	0	15	Staupe/Hcc/Lepto
	0	0	0	0	16	0	Katzenseuche/-schnupfen
	0	0	0	5	0	0	Influenza
	5	2	2	0	4	2	andere

bestehen aus inaktiviertem Virusantigen, welches in baby hamster kidney (BHK) Zellen vermehrt wird, und aus den Adjuvantien Aluminiumhydroxid und Saponin. Drei verschiedene Produkte wurden im Jahr 2008 für die Impfung verwendet, von denen eines zusätzlich Thiomersal als Konservierungsmittel enthält. Im Anschluss an die obligatorische Impfung gegen BT bei Rindern wurden 230 Meldungen erstattet (Abb. 1). 183 Meldungen wurden durch Tierärzte eingereicht, 39 durch Tierhalter, 6 durch kan-

tonale Veterinärämter und nur 2 durch Zulassungsinhaberinnen. Gemeldet wurden vor allem Aborte (154), Mastitiden oder erhöhte Zellzahlen in der Milch (24), verschlechterter Allgemeinzustand (20), plötzlicher Tod des geimpften Tiers (16) sowie verschiedene andere vermutete unerwünschte Wirkungen. Zusätzlich wurden 20 Meldungen, die kleine Wiederkäuer betrafen eingereicht. Die Meldungen wurden bezüglich Kausalität nach dem ABON-System eingeteilt (EMEA, 2003). In keinem Fall konnte ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen

588 Originalarbeiten

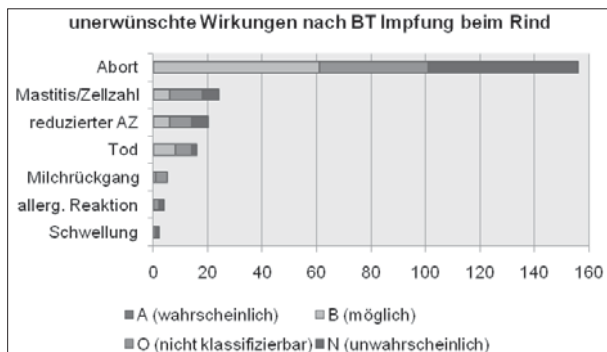


Abbildung 1: Gemeldete unerwünschte Wirkungen nach Impfung gegen die Blauzungenkrankheit bei Rindern im Jahr 2008. Selten wurden lokale Reaktionen wie Schwellung am Applikationsort gemeldet.

Impfung und unerwünschter Wirkung nachgewiesen werden. In 40 % der Fälle wurde der Zusammenhang als möglich eingestuft (die Impfung war eine der möglichen Ursachen) und in den übrigen Fällen als unwahrscheinlich oder die Meldung konnte aufgrund der ungenügenden Angaben nicht abschliessend beurteilt werden. 61 Aborte wurden als „mögliche“ Folge der Impfung angesehen. Diese Aborte erfolgten zwischen 2 und 14 Tagen nach der Impfung. Um andere infektiöse Ursachen wie Chlamydien, Neospora canis etc. ausschliessen zu können, sollte in all diesen Fällen eine entsprechende Abklärung erfolgen. In 55 Fällen konnten Antikörper gegen Aborterreger nachgewiesen werden oder es handelte sich um Zwillingsträchtigkeiten oder der Abort erfolgte später als 14 Tage nach der Impfung. In diesen Fällen wurde ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Impfung und Reaktion als unwahrscheinlich betrachtet. Generalisierte Reaktionen in Form eines verschlechterten Allgemeinzustands sind eine bekannte typische, vorübergehende Reaktion einzelner Tiere nach der Verabreichung inaktivierter Impfstoffe. Spontane Todesfälle könnten eine Folge einer anaphylaktischen Reaktion oder einer Schockreaktion sein. Die zweithäufigst gemeldete unerwünschte Wirkung war eine erhöhte Zellzahl in der Milch, oder ein positiver Schalm-Test. In einer unveröffentlichten Studie am Tierspital Bern (Kaufmann, persönliche Mitteilung) wurden die Daten der Milchqualitätslaboratorien von mehr als 29'000 Milchviehbetrieben analysiert. Dabei zeigte sich, dass die Zahl der Beanstandungen wegen erhöhter Zellzahl 2008 nicht höher lag als im Jahr 2007. Daraus kann geschlossen werden, dass die Impfung die Qualität der Milch nicht entscheidend beeinflusste (BVET, 2009). Die Beobachtungen in der Schweiz unterscheiden sich kaum von denen in Deutschland (Cussler et al., 2009; Hoffmann et al., 2009) und im weiteren Europa (EMEA, 2009), wo bei Rindern vorwiegend Aborte beobachtet wurden. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen in der Schweiz wurde auf 1 pro 14'000 Injektionen mit einem

BT-Impfstoff geschätzt. Sie ist damit mit der Situation in Hessen vergleichbar (Cussler et al., 2009).

Anfragen an das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum Zürich (STIZ)

Im Jahr 2008 sind insgesamt 305 Anfragen zu Expositionen von Tieren mit Humanarzneimitteln oder zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln eingegangen. 235 dieser Anfragen betrafen eine Aufnahme oder die irrtümliche Verabreichung eines Humanarzneimittels bei Tieren, 70 Anfragen betrafen unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln was 0.7 % beziehungsweise 0.2 % der insgesamt 33'368 Anfragen an das STIZ im Jahr 2008 entspricht. Bei den Expositionen mit Humanarzneimitteln waren in erster Linie Hunde mit 178 Anfragen betroffen. Die zweithäufigste Gruppe wurde von Katzen gebildet. Anfragen für andere Spezies machten nur wenige Prozente aus. Die involvierten Humanarzneimittel waren ZNS-Therapeutika (30 %), Entzündungshemmer (18 %) sowie Präparate für den Verdauungstrakt und den Metabolismus (je 10 %). Diese Verteilung ist in Bezug auf die Tierarten und für die Medikamentenklassen mit früheren Jahren vergleichbar.

Bei den 70 Anfragen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln bildeten die Antiparasitika mit 40 % die wichtigste Gruppe gefolgt von Tierarzneimitteln zur Behandlung des Bewegungsapparates (33 %). Erneut wurden im Jahr 2008 mehrere Fälle von irrtümlicher Anwendung von für Hunde zugelassenen Permethrin-enthaltenden Spot-On Präparaten bei Katzen gemeldet. In den meisten Fällen traten Konvulsionen oder Krämpfe auf, von denen sich die Tiere dank einer raschen adäquaten Behandlung wieder erholten. Auf diese Fehlanwendung wurde schon mehrmals hingewiesen (Müntener et al., 2007a) und eine kürzlich in Frankreich erschienene Arbeit befasst sich ausschliesslich mit dieser Problematik (Delhaye, 2008). Trotz immer deutlicherer Warnhinweise in Form von Piktogrammen und Texten nahm in Frankreich die Zahl der irrtümlichen Anwendungen dieser Präparate und der schwerwiegenden Fällen bei Katzen in den letzten Jahren nicht ab. Jährlich werden in Frankreich rund 475 Fälle gemeldet, wovon etwa 8 % schwerwiegend sind. Verglichen mit Verkäufen in Tierarztpraxen trat eine irrtümliche Anwendung 6mal häufiger auf wenn die Präparate in einer Apotheke und sogar 13mal häufiger wenn sie in einer Zoohandlung oder in einem Supermarkt gekauft wurden. In der Schweiz können diese Präparate auf Grund ihrer Einteilung in Verkaufskategorien weder in Zoohandlungen noch in Supermärkten verkauft werden. 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, welche als Sprays erhältlich sind und Spot-Ons zeigte, dass letztere auf Grund der höheren Wirkstoffkonzentrationen häufiger zu schwerwiegenden Wirkungen führten. Diese Arbeit zeigt

deutlich die Notwendigkeit einer strengen Abgabekontrolle, da bei zunehmend verfügbaren Präparaten auch die Anzahl irrtümlicher Anwendungen zunimmt. Ein Vergleich mit der Schweiz zeigt, dass zurzeit 3 Spot-On, 2 Sprays und 1 Shampoo mit Permethrin von Swissmedic zugelassen sind. 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). Jedes Präparat weist die eindeutige Kontraindikation „Nicht bei Katzen anwenden“ auf. Auf allen Spot-On Präparaten befindet sich zudem ein Piktogramm einer durchgestrichenen Katze. Trotz dieser Warnhinweise erhielten wir bis jetzt mehrere Meldungen zur irrtümlichen Anwendung von Spot-Ons. Es wurde keine fehlerhafte Anwendung eines Sprays gemeldet.

Schlussfolgerung

Die Zahl der im Jahr 2008 eingereichten Meldungen unerwünschter Wirkungen von Tierarzneimitteln zeigt

im Vergleich zum Jahr 2007 einen leichten Rückgang. Dennoch konnten gestützt auf die gemeldeten Reaktionen einige wichtige Anpassungen der Arzneimittelinformation vorgenommen werden. Es zeigte sich auch in diesem Jahr, dass vor allem Meldungen mit einer bereits vermuteten Kausalität erstattet werden. Es soll hier nochmals betont werden, dass auch zur Zeit der Meldung als nicht plausibel erscheinende Reaktionen später zu wichtigen Erkenntnissen führen können und gerade deshalb gemeldet werden sollten. Das Impfblogatorium gegen die Blauzungkrankheit führte zudem im Jahr 2008 zu einer höheren Melderate von Impfreaktionen. Die auch 2009 bestehende Impfpflicht wird voraussichtlich weitere Erkenntnisse über die Nebenwirkungen der eingesetzten Impfstoffe liefern.

Dank

Wir möchten beteiligten Personen, welche Meldungen erstattet haben unseren Dank aussprechen und hoffen auf eine weitere fruchtbare Zusammenarbeit.

Pharmacovigilance des médicaments vétérinaires: annonces d'effets indésirables en 2008

En 2008, 106 annonces d'effets indésirables de médicaments vétérinaires ont été faites, ce qui constitue une légère diminution par rapport à 2007. La répartition de ces annonces pour les substances pharmacologiquement actives est toutefois restée similaire à celle des années précédentes: 45 % d'entre-elles concernaient des chiens, 26 % des chats, et 21 % des bovins ou des veaux. En premier lieu, ce sont les antiparasitaires (46 %) ou les anti-infectieux (22 %) qui ont été concernés. On discute dans ce travail d'une application „off-label“ ainsi que d'altérations cutanées graves. 310 annonces ont été faites auprès de l'IVI concernant la vaccino-vigilance, dont 250 en relation avec la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine (maladie de la langue bleue). On a, en particulier, annoncé des avortements, des élévations du nombre de cellules dans le lait ou des altérations de l'état général. La répartition des réactions à cette vaccination est présentée en détail. Enfin, le Centre Suisse d'informations toxicologiques (CSIT) de Zurich a reçu 305 demandes concernant des effets indésirables de médicaments vétérinaires ou l'utilisation de médicaments humains chez des animaux (particulièrement chez des chiens et des chats). Pour ces médicaments, il s'agissait en particulier de produits destinés au système nerveux ou d'anti-inflammatoires (médicaments humains) ainsi que d'antiparasitaires (médicaments vétérinaires).

Vigilanza dei medicinali per uso veterinario: le notifiche degli effetti indesiderati nel 2008

Nel 2008, con 106 notifiche di effetti indesiderati di medicinali a uso veterinario si è avuta una leggera diminuzione rispetto al 2007. La ripartizione delle notifiche per medicinali farmacologici attivi resta comparabile agli anni precedenti: 45 % di notifiche riguardanti i cani, 26 % i gatti e 21 % i bovini. In prima linea si trovano gli antiparassitari (46 %) o gli antiinfettivi (22 %). Un uso „off-label“ e gravi problemi alla pelle sono in discussione. Al centro di vaccino-vigilanza dell'IVI sono state trasmesse 310 notifiche di cui 250 riguardavano reazioni al vaccino contro la malattia della lingua blu. Gli effetti trasmessi sono aborti, aumento del numero di cellule nel latte o disturbi dello stato generale. La ripartizione delle reazioni a questo vaccino sono rappresentate in modo dettagliato. Infine il Centro Svizzero di Informazione Tossicologica di Zurigo ha ricevuto 305 richieste per effetti indesiderati riguardanti medicinali per uso veterinario o esposizioni degli animali a medicinali per uso umano (in particolare cani e gatti). Per quel che riguarda i medicinali si trattava in particolare di mezzi per la cura del sistema nervoso o antiinfiammatori (medicamenti per uso umano) e di antiparassitari (medicamenti a uso veterinario).

Literatur

Arzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. M. Lagler, Documed AG, Basel, 2009. Zugänglich unter www.kompendium.ch

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

BVET, Bundesamt für Veterinärwesen: Impfungen gegen die Blauzungenkrankheit – Die Details. Kommunikation des BVET, 23.01.2009.

Christie M.J., Wong K., Ting R.H., Tam P.Y., Sikaneta T.G.: Generalized seizure and toxic epidermal necrolysis following levofloxacin exposure. *Ann. Pharmacother.* 2005, 39: 953–955.

Cooper P.E., Penaliggon J.: Use of Frontline Spray on rabbits. *Vet Rec.* 1997, 140: 535–536.

Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire: Etude des effets indésirables observés à la suite du traitement des lapins avec des spécialités à base de fipronil. 15.06.2004

Cussler K., Hoffmann A., Nesseler A., Fröhlich T.: Auswertung der Nebenwirkungsmeldungen nach der Impfung gegen die Blauzungenkrankheit in Hessen für das Jahr 2008. *Praktischer Tierarzt* 2009, 90: 142–150.

Delhaye D.: Effets indésirables et intoxications dus à 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., Spagnuolo-Weaver M., Cooles S., Tait A.: Suspected adverse reactions, 2007. *Vet. Rec.* 2008, 163: 69–72.

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

EMA/CVMP/652019/08: An overview of field safety data from the EU for Bluetongue virus vaccines serotype 8 emerging from the 2008 national vaccination campaigns, 2009.

French L.E.: Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol. Int.* 2006, 55: 9–16.

Hainzl D., Cole L.M., Casida J.E.: Mechanisms of selective toxicity of fipronil insecticide and its sulfone metabolite and desulfinyl photoproduct. *Chem. Res. Toxicol.* 1998, 11: 1529–1535.

Hoffmann A, Cussler K. (2009): Impfkampagne zur Bekämpfung der Blauzungenkrankheit : Erste Analyse und Bewertung der 2008 gemeldeten Impfreaktionen. *Dtsch. Tierärztebl.* 2009, 2: 166–168.

Mohamed F., Senarathna L., Percy A., Abeyewardene A., Eaglesham G., Cheng R., Azher S., Hittarage A., Dissanayake W., Sheriff M.H.R., Davies W., Buckley N., Eddleston M.: Acute human self-poisoning with the N-phenylpyrazole insecticide fipronil – a GABA_A-gated chloride channel blocker. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2004, 42: 955–963

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

Müntener C.R., Gassner B., Demuth D.C., Althaus F.R., Zwahlen R.: Gemeldete unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2005. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2007a, 149: 57–63.

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.* 2007b, 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.

Ramesh M., Parthasarathi G., Mohan B., Harugeri A.B.: Sparfloxacin induced toxic epidermal necrolysis. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2003, 69: 235–236.

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, 2009. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.

Webster M.: Product warning: Frontline. *Aust. Vet. J.* 1999, 77: 202.

WHO, World Health Organisation: Fipronil. Pesticide residues in food: 1997 evaluations. Part II Toxicological and environmental evaluations. Hrsg. World Health Organisation, Genf, 1997, 1–63.

Korrespondenz

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

Manuskripteingang: 20. Juni 2009
Angenommen: 14. September 2009

Tabelle 3

	total	Allergische Reaktion	Reaktion an Impfstelle	Schmerz	verschlechterter AZ	Mastitis, erhöhte Zellzahl in der Milch	Abort	Kolik/Diarrhoe	tödlich	mangelnde Wirksamkeit	A (wahrscheinlich)	B (möglich)	O (nicht klassifizierbar)	N (unwahrscheinlich)	Tierarzt	Firma	Tierhalter	Kantonales Veterinäramt	Bluetongue	Piroplasmose	Staupe/Hcc/Lepto	Katzenseuche/-schnupfen	Influenza	andere
Hund	26	7	3	4	11	0	0	2	0	4	11	10	1	4	10	15	1	0	0	5	15	0	0	2
Katze	20	2	3	1	3	0	0	7	10	9	3	8	5	4	8	12	0	0	0	0	0	16	0	4
Pferd	5	1	4	0	1	0	0	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	5	0
Rind	232	6	2	0	20	24	154	9	16	0	1	88	75	68	183	4	39	6	230	0	0	0	0	2
Schaf/Ziege	22	0	3	1	4	0	5	0	6	1	0	14	5	3	20	2	0	0	20	0	0	0	0	2
Schwein	5	1	0	0	0	0	0	3	3	3	0	2	3	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	5
	310	17	15	6	39	24	159	21	35	17	19	123	89	79	229	35	40	6						