

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2012

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

Im Jahr 2012 wurden 197 Meldungen zu Reaktionen nach Anwendung von Swissmedic zugelassenen Tierarzneimitteln eingereicht (2011: 167). Die Verteilung dieser Meldungen bezüglich betroffener Tierarten und Medikamentenklassen ist im Vergleich zu früheren Jahren unverändert: am häufigsten wurde über Reaktionen zu Antiparasitika (37.6%), Antiinfektiva (15.7%) oder Entzündungshemmern (11.7%) bei Kleintieren (94 Meldungen betrafen Hunde, 53 Katzen) gefolgt von Rindern/Kälbern (29 Meldungen) berichtet. Zusätzlich wurden 45 vom Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) in Zürich im Rahmen seiner Beratungstätigkeit aufgenommene Fälle weiterbearbeitet. Eine paradoxe aggressive Reaktion unter dem möglichen Einfluss von Acepromazin und ein modifiziertes Protokoll zur Behandlung von Permethrinvergiftungen bei Katzen werden vorgestellt. Bei der Vaccinovigilance Stelle des IVI gingen 95 Meldungen zu Reaktionen nach Anwendungen von diversen Impfstoffen, vor allem bei Hunden und Katzen, ein.

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, Vaccinovigilance, Acepromazin, Aggression, Permethrinvergiftung

Vigilance for veterinary medicinal products: Reports of adverse reactions in the year 2012

197 adverse reactions of Swissmedic-authorized veterinary medicinal products were reported during the year 2012 (2011: 167). Species and drug classes remain unchanged over the years: most of the reports related to reactions following the use of antiparasitic products (37.6%), anti-infectives (15.7%) or non-steroidal anti-inflammatory drugs (11.7%) in companion animals (94 dogs and 53 cats) followed by cattle/calves (29). Additionally, 45 cases transmitted by the Swiss Toxicological Information Centre in Zürich were processed. We discuss a paradoxical reaction under the potential influence of acepromazine as well as a modified protocol for treating permethrin intoxication in cats. Finally, the vaccinovigilance program received 95 declarations following the application of various vaccines, mainly to dogs or cats.

Keywords: pharmacovigilance, vaccinovigilance, acepromazine, aggression, permethrin intoxication

Einleitung

Seit der Einführung einer obligatorischen Vigilance im Jahr 2002 werden in der Schweiz Meldungen zu unerwünschten Wirkungen nach Anwendung von Tierarzneimitteln oder Impfstoffen von Swissmedic und dem Institut für Virologie und Immunologie (IVI, Mittelhäusern) entgegengenommen und ausgewertet. Die Mehrheit dieser Meldungen wird von praktizierenden Tierärzten an die zuständigen Vertriebsfirmen eingereicht. Andere mögliche Meldestellen sind die zuständige Behörde (Swissmedic und IVI) oder das periphere Meldezentrum,

das Institut für Veterinärpharmakologie der Universität Zürich. Ein Teil der Meldungen werden auch bei telefonischen Beratungen des STIZ (Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Zürich) erfasst. Für Tierärzte und Apotheker, sowie für die zuständigen Firmen, gilt eine Meldepflicht (Heilmittelgesetz, HMG Art. 59 Abs. 1 für Hersteller und Vertreiber und HMG Art. 59 Abs. 3 für Tierärzte und Apotheker; HMG, 2002). Die Auswertung der Meldungen nach international normierten Kriterien (ABON-System; EMEA, 2003a) können zur Identifikation eines Signals und zu Massnahmen führen, wie zum Beispiel Anpassungen in den Rubriken «Unerwünschte

614 Originalarbeiten/Original contributions

Wirkungen» oder «Kontraindikationen». Das Ziel dieser risikomindernden Massnahmen ist die laufende Verbesserung der Sicherheit für die Patienten, die Anwender (Landwirte, Tierbesitzer) und, spezifisch bei Arzneimitteln für Nutztiere, der Schutz der Konsumenten vor unerwünschten Lebensmittlrückständen. 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). Eine Webseite zur Information über die Tierarzneimittel-Vigilance wurde 2010 aufgeschaltet (www.vetvigilance.ch): Diese wird in zwei Drittel der Fälle über eine Verlinkung aus dem Tierarzneimittelkompendium erreicht und sehr häufig wird nach Informationen über die Permethrinvergiftungen bei Katzen gesucht.

In der nachfolgenden Übersicht werden die im Jahr 2012 eingegangenen Meldungen zu Tierarzneimitteln, die von Swissmedic zugelassen sind, sowie deren Auswertung in Bezug auf betroffene Tierarten, Medikamentenklassen und Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion vorgestellt. Auf interessante Fälle und ein alternatives Protokoll zur Behandlung von Permethrinvergiftungen bei Katzen gehen wir spezifisch ein. Die beim IVI eingegangenen Meldungen zu Reaktionen nach Impfstoffanwendungen und einige Beratungsfälle des STIZ werden ebenfalls vorgestellt.

Meldungen zu von Swissmedic zugelassenen Tierarzneimitteln

Die Zahl der im Jahr 2012 gemeldeten unerwünschten Wirkungen nahm im Vergleich zu 2011 (167 Meldungen) mit 197 um 18% zu. Analog zu früheren Jahren, wurde ungefähr die Hälfte aller Meldungen von Vertreibern oder Herstellern (52.8%, 104 Meldungen) eingereicht. Fast alle dieser Meldungen stammen ursprünglich von praktizierenden Tierärzten. 35 Meldungen wurden von Praktikern direkt der Behörde oder dem peripheren Zentrum eingereicht (17.8%). Zusätzlich stammen 45 Meldungen (22.8%) aus Beratungen des STIZ in Zürich. Die restlichen Meldungen stammen entweder von Tierbesitzern (7 Meldungen, 3.5%) oder anderen Amtsstellen (6 Meldungen, 3%). Am häufigsten wurde, wie in früheren Jahren (Müntener et al., 2012a), über Reaktionen nach Anwendung von Tierarzneimitteln bei Hunden (94 oder 47.7%) und Katzen (53 oder 26.9%) berichtet. Bei den Nutztieren bilden Rinder, Kühe und Kälber mit 29 Meldungen die wichtigste Gruppe. Für alle anderen Tierarten lagen mit Ausnahme der Pferde (8) und der Schafe (6) weniger als 5 Meldungen für das ganze Jahr vor.

Die Verteilung nach Medikamentenklassen, sortiert nach ATCvet Code, wird in Tabelle 1 präsentiert. Meldungen zu unerwünschten Wirkungen bei Hunden und Katzen werden getrennt präsentiert. Hier zeigt sich ebenfalls eine über die Jahre konstante Verteilung, bei welcher An-

tiparasitika (74, 37.6%), gefolgt von Antiinfektiva (31, 15.7%) und nicht-steroidalen Entzündungshemmern (ATC vet Code QM, 23, 11.7%) die wichtigsten Gruppen bilden. Diese drei Klassen gehören ebenfalls zu den am häufigsten eingesetzten Tierarzneimitteln sowohl bei Klein- als auch bei Nutztieren. Im Jahr 2012 wurden sie von den umgewidmeten Präparaten (Anwendung für eine andere Indikation oder bei einer anderen Zieltierart) mit 18 Meldungen (9.1%) gefolgt. Bei den letzten Meldungen wurden wie in letzten Jahren einige Meldungen zur Anwendung von Insektizidpräparaten für Hunde bei Katzen eingereicht. Auf die Behandlung solcher Fälle möchten wir später noch zurückkommen. Bei 23.9% der Meldungen (47) konnte ein Kausalzusammenhang zwischen Applikation und Reaktion nachgewiesen werden («wahrscheinlich») und bei 21.8% (43) existierte mindestens eine Alternativursache («möglich»). Bei den meisten Meldungen (91, 46.2%) lagen zu wenig Informationen vor und für die restlichen 8.1% (16 Meldungen) konnte der Zusammenhang eindeutig widerlegt werden.

Paradoxe Reaktion unter Acepromazin

Dieser Fall wurde von einem kantonalen Veterinäramt gemeldet. Einem 36 kg schweren, 9 Monate alten Rottweiler Rüden wurden zwecks Kastration um 8 Uhr morgens zunächst Butorphanol und 0.08 mg/kg Acepromazin intramuskulär als Prämedikation verabreicht. Die anschliessende Operation erfolgte unter Vollnarkose mit Isofluran nach Einleitung mit Ketamin und Diazepam. Der Hund verliess um 13.30 Uhr die Praxis in gehfähigem, aber noch sediertem Zustand. Um 18.00 Uhr erkundigte sich die Besitzerin telefonisch, ob es normal sei, dass der Hund immer noch «sediert» wirke und erhielt als Antwort, dass die Effekte des Acepromazins bis zum nächsten Morgen dauern könnten und der Hund zu überwachen sei. Eine Stunde später reagierte der Hund auf den Versuch eines Kindes einen Apfel von seinem Maul zurückzunehmen mit Beuteaggression und biss das Kind mehrmals in die Füsse bis zur Freilegung der Achillessehne. Es stellte sich deshalb die Frage der Kausalität mit den verwendeten Präparaten. Acepromazin ist das stärkste Neuroleptikum aus der Gruppe der Phenothiazine (Löscher, 2010), welches neben der Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen auch zur Sedation vor Untersuchungen oder Beruhigung von widersetzlichen Tieren eingesetzt wird (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2013). Zu den unerwünschten Wirkungen des Wirkstoffes zählen die Ausschaltung der pressorischen Kreislaufregulation, sowie parasympatholytische Wirkungen, Photosensibilisierung und Hypothermie. Bei erregten Tieren besteht zudem die Gefahr paradoxer Reaktionen (Löscher, 2010). Solche Fälle sind in der Fachliteratur beschrieben: In einem Fall attackierte ein Deutscher Schäferhund unter Einfluss von Acepromazin einen anderen Hund mit dem

Tabelle 1: Aufteilung der im Jahr 2012 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	6 (3%)	1 (1.1%)	2 (3.8%)
QB: Blut und blutbildende Organe	1 (0.5%)	0	0
QD: Dermatologika	2 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.9%)
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	5 (2.5%)	3 (3.2%)	2 (3.8%)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	15 (7.6%)	13 (13.8%)	2 (3.8%)
QI: Immunbiologika	Siehe Tabelle 2		
QJ: Antiinfektiva	31 (15.7%)	4 (4.3%)	5 (9.4%)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)
QM: Muskel- und Skelettsystem	23 (11.7%)	18 (19.1%)	5 (9.4%)
QN: Nervensystem	16 (8.1%)	7 (7.4%)	4 (7.5%)
QP: Antiparasitika	74 (37.6%)	46 (48.9%)	15 (28.3%)
QR: Respirationstrakt	1 (0.5%)	0	0
QS: Sinnesorgane	1 (0.5%)	1 (1.1%)	0
«QZ»: Umgewidmete Präparate	18 (9.1%)	0	17 (32.1%)
ALP registriert, Tierpflegeprodukte,...	3 (1.5%)	0	0
Total	197	94	53

er aufgewachsen war und seit Jahren friedlich zusammenlebte (Meyer, 1997). In einem anderen Fall wurde über einen 3-jährigen Terrier berichtet, welcher den behandelnden Tierarzt ca. 15 Minuten nach einer Injektion von 1.1 mg/kg Acepromazin attackierte und dessen Hände schwer verletzte (Waechter, 1982). Derselbe Tierarzt hatte schon Aggressionen bei einem Chihuahua circa 15 Minuten nach intramuskulärer Injektion erlebt. Keiner der zwei Hunde hatte zuvor ein ähnliches Verhalten gezeigt. Meyer erwähnt noch zwei zusätzliche Fälle, welche 1993 der FDA gemeldet wurden: ein Sharpei mit Aggression 30 Minuten nach intramuskulärer Injektion von 0.1 mg/kg und ein 36 kg schwerer Chow Chow, welcher eine Babysitterin 8 Stunden nach der letzten oraler Verabreichung von 50 mg Acepromazin biss (Meyer, 1997). In unserem gemeldeten Fall wurden neben Acepromazin zusätzliche Wirkstoffe verabreicht, die einen Einfluss auf das Zentralnervensystem ausüben. Für Butorphanol ist die verwendete Dosis im niedrigen Bereich und nur Nervosität, nicht aber Aggression, wird in der Fachliteratur als unerwünschte Wirkung erwähnt (Plumb, 2008a). Wegen seiner kurzen Serumhalbwertszeit von 2.5 bis 3.2 Stunden beim Hund kommt Diazepam kaum in Frage (Plumb, 2008b). Als letzte Alternative käme noch Ketamin in Frage. Obwohl die Halbwertszeit nach intravenöser Verabreichung auch zu kurz erscheint (94+/-36 Minuten unter Isofluran-Anästhesie, mit starken individuellen Variationen (Pypendop und Ilkiw, 2005)), wurden Fälle von Verhaltensänderungen erwähnt. Auf dem Forum des American College of Veterinary Anesthetists

(www.acva.org, letzter Zugang am 29. August 2012) erwähnte ein Tierarzt der Missouri State University, dass die US Army Ketamin zur totalen intravenösen Anästhesie bei Militärhunden nicht mehr einsetzt, weil diese Verhaltensänderungen zeigen würden. Solche Änderungen würden sogar mehrere Wochen andauern, werden aber in Referenzwerken nicht erwähnt. Das Sicherheitsprofil von Ketamin weist primär kardiovaskuläre Wirkungen, Hypersalivation sowie Erregungserscheinungen bis Konvulsionen als unerwünschte Wirkungen auf. Auf Grund der existierenden Berichte in der Fachliteratur, sowie der plausiblen Kinetik (die Wirkungsdauer von Acepromazin nach einer intramuskulärer Injektion von 0.15 mg/kg beträgt ca. 24 Std (Ungemach, 2010)) wurde die Kausalität zwischen der Anwendung von Acepromazin und die Aggression als möglich beurteilt. Dass die minimalen Sicherheitsmassnahmen wie die Trennung des sedierten Hundes von den Kindern und, dass dieser Rüde Zeichen einer nicht kompletten Sozialisierung zeigte, dürften aber zweifellos eine zusätzliche Rolle gespielt haben. In diesem Zusammenhang möchten wir nochmals die Wichtigkeit der Besitzerinformation nach dem Einsatz von Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem betonen.

Anfragen an das STIZ

Im Jahr 2012 wurden vom STIZ insgesamt 111 Anfragen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln bei Tieren entgegengenommen. Gemäss einer vertraglichen

616 Originalarbeiten/Original contributions

Abmachung werden solche Fälle innerhalb von 15 Tagen an Swissmedic weitergeleitet. Die Zahl entspricht 0.3 % der insgesamt 36'837 bearbeiteten Anfragen des Jahres. Nicht alle dieser Meldungen konnten in das System aufgenommen werden: nur 45 entsprachen den nötigen Minimalkriterien. Wie in früheren Jahren betrafen die meisten Anfragen Antiparasitika (51.1 %), Entzündungshemmer (21.7 %) und Antiinfektiva (9.7 %). 17 Fälle betrafen akzidentelle Aufnahme von Tierarzneimitteln, 5mal durch Katzen und 12mal durch Hunde. In 9 Fällen wurden aromatisierte Tabletten in Überdosis aufgenommen. Ein Hund nahm gleichzeitig 650 mg Carprofen (eine 162fache Überdosierung) und 100 mg Acepromazin auf. Zur Zeit der Meldung war das Tier symptomlos. In einem anderen Fall berichtete die Besitzerin über die Aufnahme von insgesamt 29.25 g Cefalexin, ebenfalls ohne Symptome zur Zeit der Beratung. Auf die Problematik der aromatisierten Tabletten sind wir bereits mehrmals eingegangen (z.B. Müntener et al., 2012a). Im Jahr 2012 zeigte sich aber deutlich, dass durch den breiteren Einsatz von Aromastoffen nicht nur Entzündungshemmer, sondern auch Antibiotika (6 Fälle) und Antiparasitika (2 Fälle) betroffen werden.

Alternatives Behandlungsprotokoll zur Behandlung von Permethrinvergiftungen bei Katzen

Wie in früheren Jahren, erreichten uns entweder direkt oder über Beratungen des STIZ mehrere Meldungen über irrtümlich mit Permethrin enthaltende Spot-On Präparaten behandelten Katzen. Insgesamt 10 Meldungen zu 14 behandelten Katzen wurden eingereicht. Die Symptome waren Tremor, Ataxie, Stehufähigkeit, Hypersalivation und Mydriase. Fast alle Katzen wurden von Tierärzten behandelt, aber Informationen zum weiteren Verlauf waren nur selten verfügbar. Wir möchten spezifisch auf einen dieser Fälle eingehen. Eine 3 Monate alte, 1.8 kg schwere, weibliche Katze wurde mit ca. 370 mg Permethrin in Spot-On Form behandelt. Drei Stunden nach Applikation zeigten sich progressiv verschlimmernde Symptome in Form von Unruhe, verstärkte und beschleunigte Atmung und progrediente Stehufähigkeit. Sieben Stunden nach Behandlung kamen Zittern, Schreien und Herumtorkeln dazu (im Originalwortlaut). Das Tier wurde circa 12 Stunden nach Applikation dem Tierarzt vorgestellt. Der Praktiker entschied sich für die Anwendung einer intravenösen Lipidemulsion nach einem modifizierten publizierten Protokoll (Bruenisholz et al., 2012): Anstatt einer kontinuierlichen Infusion wurden 8 Boli von je 2 ml/kg Körpergewicht einer 20 % intravenösen Lipidemulsion in Abständen von 30 Minuten verabreicht. Zusätzlich wurde einmalig 27.8 mg solubles Prednisolon sowie Ringerlaktatlösung im Dauertropf (7.2 ml/h) verabreicht. Die Katze zeigte schon circa 30 Minuten nach der ersten Bolusinjektion

weniger Tremor und nach einer Stunde die ersten erfolgreichen Versuche aus der Seitenlage aufzusitzen und aufzustehen. Zeitgleich begann sie mit der Futteraufnahme. Nach circa 4 Stunden war nur noch ein leichter, generalisierter Tremor zu erkennen. Sieben Stunden nach der Notfallaufnahme (19–20 Std. nach Applikation) wurde beim Tier ohne weitere erkennbare neurologische Defizite auf Wunsch der Tierhalter die Dauer-Ringerlactat-Infusion gestoppt und die Katze im stabilen Zustand nach Hause entlassen. Gemäss Rücksprache mit den Tierhaltern verhielt sich die Katze am nächsten Tag wieder völlig normal und wurde im weiteren Verlauf nicht mehr vorgestellt.

Intravenöse Lipidemulsionen werden seit einigen Jahren für die Behandlung von Vergiftungen in der Humanmedizin (Cave et al., 2011; Presley und Chyka, 2013) und neuerdings auch in der Veterinärmedizin (Fernandez et al., 2011) eingesetzt. Vergiftungen mit Avermectinen bei Hunden (Bates et al. 2013), Katzen (Pritchard, 2010) und Pferden (Bruenisholz et al., 2012) wurden schon mit Lipidemulsionen erfolgreich behandelt. Solche Therapien können bei Vergiftungen mit lipophilen Wirkstoffen besonders wirksam sein: je höher die Lipophilie, desto wirksamer die Therapie. Die Lipophilie eines Wirkstoffs wird mit dem Wasser/Oktanol-Verhältnis ($\log P$) angegeben und Permethrin ist mit einem $\log P$ von 6.5 noch lipophiler als zum Beispiel Ivermectin mit 5.4 (Sangster, 1997). Zur Zeit wird die Wirkung einer intravenösen Lipidverabreichung primär dem sogenannten «Lipid sink»-Effekt zugeschrieben, nach welchem der Wirkstoff in die durch die Infusion stark vergrösserte Lipidfraktion des Blutes durch Verlagerung des Equilibriums transferiert wird (Weinberg et al., 1998; Fernandez et al., 2011). Die Behandlung von Permethrinvergiftungen bei Katzen ist etwas neuer (Brückner und Schwedes, 2012; Haworth und Smart, 2012). Haworth und Smart beschreiben drei Fällen von Katzen, welche dem hier beschriebenen sehr ähnlich im Verlauf sind: die klinischen Symptome wurden zwischen 3 und 9 Stunden nach Applikation des Permethrin-Präparates beobachtet, die Tiere 8–9 Stunden nach Applikation hospitalisiert und die Symptome verschwanden zwischen 20 und 80 Stunden nach Permethrinapplikation. Der Vorteil der hier beschriebenen Protokollmodifikation liegt im Einsatz von Boli, welche in regelmässigen Abständen appliziert werden, und somit in einer wesentlichen Vereinfachung gegenüber einer Dauertropftherapie resultiert. Mindestens im vorliegenden Fall wurde damit eine erfolgreiche Wirkung erzielt. Die Hauptrisiken einer Anwendung von intravenösen Lipiden sind aus Erfahrungen in der Humanmedizin bekannt und schliessen potentielle allergische Reaktionen, welche von der genauen Zusammensetzung der Emulsion abhängig sein können (z.B. Sojabohnenöl, Fischöl, usw.), «fat overload syndrome» (mit der Leber als besonderem Zielorgan, dazu Fettembolien, Thrombozytopenien und Verlängerung der Gerin-

nungszeit; Driscoll, 2006), und eventuell zentralnervöse Erscheinungen ein (Haworth und Smart, 2012). Durch die Anwendung von Prednisolon wurde im vorliegenden Fall das Risiko einer allergischen Reaktion minimiert. Es traten keine unerwünschten Wirkungen auf. Obwohl diese Reaktionen sehr selten auftreten, ist dennoch eine Information der Besitzer besonders wichtig.

Vaccinovigilance

Eine Zusammenfassung der Meldungen nach der Anwendung von immunologischen Arzneimitteln findet sich in Tabelle 2. Im Jahr 2012 wurden dem Institut für Virologie und Immunologie (IVI) 95 Meldungen, über die Hälfte mehr als 2011, eingereicht, welche Hunde (45 % der Meldungen), Katzen (21 %), Pferde (3 %), Rinder (12 %), Schafe (1 %), Ziegen (3 %) und Schweine (13 %) betrafen. Keine Meldungen erfolgten nach der Impfung von Geflügel oder Kaninchen. Von Tierärztinnen und Tierärzten erfolgten ein Fünftel der Meldungen, von Firmen gingen nahezu drei Viertel der Meldungen ein. Vereinzelt gingen Meldungen von Tierhaltenden oder einem kantonalen Veterinäramt ein.

Beim Hund betrafen drei Viertel aller Meldungen solche, welche im Anschluss an die kombinierte Impfung gegen Staupe, Hepatitis, Parvovirose, Parainfluenza und Leptospirose auftraten. In der Hälfte dieser Fälle wurden allergische Reaktionen wie Juckreiz und Oedembildung (insbesondere am Kopf «Nilpferdkopf») beobachtet. In der Regel wurden diese Reaktionen mit Antihistaminika und Entzündungshemmern behandelt und sind in-nerhalb einiger Stunden abgeklungen. In sechs Fällen wurde über unerwünschte Wirkungen berichtet, welche im Anschluss an die Impfung mit einem neu zugelassenen Impfstoff zur Verringerung des Risikos einer klinischen Erkrankung an Leishmaniose aufgetreten sind. Die beobachteten Symptome reichten von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Steifheit des Ganges bis zu anaphylaktoiden Reaktionen. Das Muster der Meldungen entspricht etwa demjenigen, wenn auch mit wesentlich geringerer Inzidenz, welches 2006 bei der Neueinführung eines Impfstoffs gegen die Piroplasmose beobachtet wurde (Müntener et al., 2007).

Bei Katzen wurden im Gefolge von Impfungen gegen Katzenseuche/-schnupfen und Leukose über verschiedenste unerwünschte Wirkungen berichtet; in über der Hälfte der Fälle waren die Meldungen ungenügend um eine ätiologische Beurteilung abzugeben. Eine 3-jährige Katze wurde mit einem Immuserum equinen Ursprungs behandelt und zeigte unmittelbar im Anschluss an die Behandlung Hypothermie, Tachypnoe und Tachycardie, was als allergische Reaktion bewertet wurde. Die wiederholte Behandlung mit Immuseren heterologen Ursprungs birgt immer das Risiko einer Serumkrankheit und sollte deshalb nur bei dringender Indikation erfolgen.

Neben Todesfällen nach der Impfung mit einem Lebendimpfstoff gegen Trychophytie (Müntener et al., 2012b) wurde auch über mangelnde Wirksamkeit dieses Impfstoffs berichtet. In beiden Fällen ist nicht klar, ob der Impfstoff korrekt appliziert wurde. Wir verweisen deshalb mit Nachdruck darauf die Informationen in den Beipackzetteln genau zu befolgen. Die Impfung gegen das porcine Circovirus führte in sechs Fällen zum Tod einzelner geimpfter Ferkel. Todesfälle erfolgten unabhängig vom verwendeten Produkt, hingegen scheint eine Häufung bei Wurfgeschwistern aufzutreten. Um in diesen Fällen den ursächlichen Zusammenhang zwischen Impfung und Tod der Ferkel zu beurteilen, ist eine Sektion umgestandener Tiere essentiell. Weil dies in den vorliegenden Fälle nicht realisiert wurde, war es nicht möglich, die Kausalität definitiv zu beurteilen.

Schliesslich betrafen zwei Meldungen Selbstinjektionen bei Anwendern. In einem Fall führte dies zu einer schmerzhaften lokalen Reaktion, welche glücklicherweise ohne weitere Folgen abheilte. Im andern Fall traten Fieber und weitere unspezifische Symptome auf, welche aber nicht in ursächlichen Zusammenhang mit der vermuteten akzidentellen Injektion gebracht werden konnten. 2012 wurden auf Gesuch hin 147 Bewilligungen zur Einzeleinfuhr von immunologischen Arzneimitteln (für Schweine, Kaninchen, Hühner, etc.) erteilt. Es wurden keine Meldungen über unerwünschte Wirkungen nach Anwendung dieser Arzneimittel eingereicht.

Schlussfolgerung

Im Jahr 2012 wurde eine signifikante Zunahme der gemeldeten unerwünschten Wirkungen beobachtet. Dank der zunehmenden Mitwirkung der praktizierenden Tierärzte erhöht sich die Chance, seltene Ereignisse und seltene Interaktionen zu entdecken. Die Zusammenarbeit mit dem STIZ erlaubt zudem Probleme zu entdecken, die nicht direkt auf pharmakologische Eigenschaften eines Wirkstoffes, sondern auch auf seine Anwendung zurückzuführen sind, wie zum Beispiel die irrtümliche Anwendung von Permethrin Spot-Ons. In dieser Übersichtsarbeit konnten wir auch eine Möglichkeit zur Behandlung solcher schwerwiegenden Fälle präsentieren. Am Ende möchten wir nicht unterlassen zu betonen, dass jede beobachtete Reaktion nach wie vor eine Meldung wert ist, insbesondere, wenn der Zusammenhang zur Applikation unklar erscheint.

Dank

Wir möchten uns sowohl beim Dr. C. Spicher (Animedica Kleintierzentrum, Berikon) für die Übermittlung aller Details zur Behandlung der mit Permethrin vergifteten Katze als auch bei allen Personen bedanken, welche sich im Laufe des Jahres die Zeit nahmen, Meldungen zu erstatten.

618 Originalarbeiten/Original contributions

Tabelle 2: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln im Jahr 2012. In einer Meldung können

Species	total	Gemeldete Symptome										Beurteilung nach Kausalität				Meldung durch				
		Allergische Reaktion	Reaktion an Impfstelle	Schmerz	verschlechterter AZ	Fieber	Durchfall/Erbrechen	Respiratorische Symptome	Abort	Tod	mangelnde Wirksamkeit	A (wahrscheinlich)	B (möglich)	O (nicht klassifizierbar)	N (unwahrscheinlich)	Tierarzt	Firma	Kantonales Veterinäramt	Tierhalter	Leishmaniose
Hund	43	22	5	3	6	2	5			1		24	9	10	0	12	28	0	3	6
Katze	20	2	3	1	11	5	7	1		2		1	3	13	3	6	14	0	0	
Schwein	12		2		2		2	1	1	6	1	3	8	1	0	0	12	0	0	
Rind	11				1			2	1	4	4	1	4	6	0	2	8	1	0	
Pferd	3		3		2	2						0	2	1	0	0	3	0	0	
Ziege	3		3			1				1		1	1	1	0	0	3	0	0	
Mensch	2		1	1		1						1	0	1	0	0	2	0	0	
Schaf	1											0	0	1	0	0	1	0	0	
Total	95											31	27	34	3	20	71	1	3	

Vigilance des médicaments vétérinaires: effets indésirables annoncés en 2012

En 2012, on a enregistré 197 annonces de réactions après application de médicaments vétérinaires autorisés par Swissmedic (2011: 167). La répartition de ces annonces, tant en ce qui concerne les espèces que les classes de médicaments, est inchangée par rapport aux années précédentes: on a annoncé le plus souvent des réactions à des produits antiparasitaires (37.6%), anti-infectieux (15.7%) ou anti-inflammatoires (11.7%) chez les petits animaux (94 annonces concernaient des chiens, 53 des chats) suivis par les bovins (29 annonces). En outre 45 cas annoncés par le Centre suisse d'information toxicologique de Zürich dans le cadre de ses activités de conseil ont été étudiés. Une réaction paradoxale d'agressivité sous l'effet possible de l'acépromazine et un protocole modifié pour le traitement des intoxications à la perméthrine chez le chat sont présentés. Pour ce qui est de la vaccinovigilance effectuée par l'IVI, on a enregistré 95 annonces de réactions après l'application de divers vaccins, principalement chez des chiens et des chats.

Vigilanza dei medicinali per uso veterinario: le notifiche degli effetti indesiderati nel 2012

Nel 2012, sono state presentate a Swissmedic 197 notifiche di reazioni dopo l'utilizzo di farmaci veterinari approvati (2011: 167). La distribuzione delle notifiche riguardanti le specie animali e le classi di farmaci in oggetto è stata rispetto agli anni precedenti invariata: il più delle volte si è riferito per reazioni ad antiparasitari (37.6%), antifettivi (15.7%) o antinfiammatori (11.7%) nei piccoli animali (94 notifiche per cani, 53 per i gatti) seguiti da bovini/vitelli (29 notifiche). Inoltre, sono state elaborate nell'ambito della consulenza 45 notifiche del Centro svizzero d'informazione tossicologica (CSIT) di Zurigo. Sono stati presentati i casi di un effetto paradossale di aggressività sotto la possibile influenza di acepromazina e un protocollo modificato per il trattamento di un avvelenamento da permetrina nei gatti. Infine ci sono state 95 notifiche per l'Istituto di vaccinovigilanza IVI per delle reazioni dopo l'impiego di vaccini diversi, soprattutto in cani e gatti.

mehrere Symptome gemeldet worden sein.

Impfstoffantigen											
Staupe/Hcc/Lepto	<i>B. bronchiseptica</i>	Tollwut	Katzenseuche/-schnupfen/Leukose	Influenza/Tetanus	<i>Trichophyton spp.</i>	PCV-2	<i>E. coli</i>	<i>Clostridien spp.</i>	Borreliose	<i>Moraxella bovis</i>	Immunsorum
31	1	4							1		
		1	18								1
						10	2				
					5		3	1		2	
			3								
					1			2			
			1			1					
											1

Literatur

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

Bates N., Chatterton J., Robbins C., Wells K., Hughes J., Stone M., Campbell A.: Lipid infusion in the management of poisoning: a report of 6 canine cases. *Vet. Rec.* 2013, 172: 339–339.

Brückner M., Schwedes C. S.: Successful treatment of permethrin toxicosis in two cats with an intravenous lipid administration. *Tierärztl. Prax.* 2012, 40 (K): 129–134.

Bruenisholz H., Kupper J., Müntener C. R., Dally A., Kraemer T., Naegeli H., Schwarzwald C. C.: Treatment of ivermectin overdose in a miniature Shetland pony using intravenous administration of a lipid emulsion, *J. Vet. Intern. Med.* 2012, 26: 407–411.

Cave G., Harvey M., Gaudins A.: Intravenous lipid emulsion as antidote: A summary of published human experience. *Emerg. Med. Australas.* 2011, 23: 123–141.

Driscoll D. F.: Lipid injectable emulsions: pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res.* 2006; 23: 1959–1969.

Fernandez A. L., Lee J. A., Rahilly L., Hovda L., Brutlag A. G., Engbretsen K.: The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2011, 21: 309–320.

Haworth M. D., Smart L.: Use of intravenous lipid therapy in three cases of feline permethrin toxicosis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2012, 22: 697–702.

Löscher W.: Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Hrsg. W. Löscher, F. R. Ungemach und R. Kroker, Enke Verlag, Stuttgart, 2010, 64–133.

Meyer, E. K.: Rare, idiosyncratic reaction to acepromazine in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997, 210: 1114–1115.

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

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., Caduff-Janosa P.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2010. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2012a, 154: 57–65.

Müntener C., Bruckner L., Kupper J., Althaus F., Caduff-Janosa P.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2011. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2012b, 154: 513–519.

Plumb D. C.: Butorphanol tartrate. In: *Plumb's Veterinary Drug Handbook, Sixth Edition*. Hrsg. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2008a, 156–160.

Plumb D. C.: Diazepam. In: *Plumb's Veterinary Drug Handbook, Sixth Edition*. Hrsg. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2008b, 368–372.

Presley J. D., Chyka P. A.: Intravenous lipid emulsion to reverse acute drug toxicity in pediatric patients. *Ann. Pharmacother.* 2013, 47: 735–743.

Pritchard J.: Treating ivermectin toxicity in cats. *Vet. Rec.* 2010, 166: 766.

Pypendop B. H., Ilkiw J. E.: Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite, norketamine, after intravenous administration of a bolus of ketamine to isoflurane-anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2005, 66: 2034–2038.

Sangster J.: Octanol-Water Partition Coefficients. In: *Fundamentals and Physical Chemistry*. John Wiley and Sons, West Sussex, United Kingdom; 1997, 1–4.

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth & C. Müntener, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxi-

620 Originalarbeiten/Original contributions

kologie der Universität Zürich, 2013. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.

Ungemach, F. R.: Magen-Darm-wirksame Pharmaka. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Hrsg. W. Löscher, F. R. Ungemach und R. Kroker, Enke Verlag, Stuttgart, 2010, 217–243.

Weinberg G. L., VadeBoncouer T., Ramaraju G. A., Garcia-Amaro M. F., Cwik M. J.: Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998, 88: 1071–1075.

Waechter R. A.: Unusual reaction to acepromazine maleate in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1982, 180: 73–74.

Korrespondenz

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

Manuskripteingang: 18. Juni 2013

Angenommen: 26. August 2013