

Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2004

C. R. Müntener^{1,2}, B. Gassner², D. C. Demuth¹, F. R. Althaus¹, R. Zwahlen²

¹ Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, ² Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern

Zusammenfassung

Im Jahr 2004 wurden in der Schweiz 62 Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) eingereicht. Die Anzahl und die Verteilung der verschiedenen Meldungen nach Tierart und Wirkstoff sind mit dem vorangehenden Jahr vergleichbar. Die meisten Meldungen wurden von Vertriebsfirmen übermittelt, aber erfreulicherweise stieg die Anzahl der Meldungen von Praktikern. Kleintiere (Hunde und Katzen) bilden die am stärksten repräsentierte Gruppe mit 72% aller gemeldeten UAWs, gefolgt von Rindern und Pferden. Präparate, die am häufigsten erwähnt wurden, sind Antiparasitika, Entzündungshemmer und Immunbiologika. Alle Präparate werden nach der internationalen ATCvet-Klassifizierung eingeteilt. Ein im Ausland aufgetretener tödlicher Zwischenfall nach Verabreichung eines Antibiotikums, welches auch in der Schweiz für Nutztiere zugelassen ist, veranlasste Swissmedic die Anwendersicherheit kritisch zu prüfen. Verschiedene Massnahmen zur Gewährung der Anwendersicherheit wurden angeordnet und verfügt. Wir sind zuversichtlich, dass das Pharmacovigilance System in Zukunft eine wachsende Beachtung bei praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten finden wird.

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, ATCvet, Penicillinallergie, Tilmicosin, Anwendersicherheit

Suspected adverse drug reactions in 2004

We received 62 reports of suspected adverse events (SARs) for the year 2004. Their number and repartition according to affected animals and active substances were comparable with the previous year. The distributors or manufacturers submitted most of the declarations, but the proportion submitted by practicing veterinarians is slowly growing. 72% of the declarations dealt with adverse reactions in small animals (cats and dogs), followed by cattle and horses. Antiparasitics, anti-inflammatory drugs and immunologicals were the most frequently mentioned therapeutic classes, which are listed here according to the international ATCvet classification. A report from abroad about a fatality following injection of an antibiotic preparation for cattle prompted Swissmedic to review the security of this medication also sold on the Swiss market. It was decided to modify the package insert to warn about the danger of inadvertent self-injection in humans, to reduce the risk of similar accidents in Switzerland. We hope that the pharmacovigilance system will enjoy an increasing awareness by the practicing veterinarians.

Keywords: pharmacovigilance, ATCvet, penicillin allergy, tilmicosin, user safety

Einleitung

Ziele eines Pharmacovigilance-Systems beinhalten die laufende Anpassung und Verbesserung der Tierarzneimittelsicherheit sowohl für Patienten wie auch für Anwender durch kontinuierliche Erfassung und Auswertung von beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs). Die Organisation und die gesetzlichen Grundlagen des schweizerischen Pharmacovigilance-Systems für Tierarzneimittel sind in einer früheren Publikation vorgestellt worden (Müntener et al., 2004). Diese Arbeit beschreibt, wie die genannten Ziele erreicht werden können. Zu diesem

Zweck werden die aus verschiedenen Quellen gesammelten Meldungen in Bezug auf deren Kausalzusammenhang mit den beobachteten Effekten nach international anerkannten Kriterien überprüft (sog. ABON-System; EudraLex, 2001; EMEA, 2003). Wird ein Signal erkannt, das heisst liegen neue Informationen über einen bisher nicht beschriebenen Zusammenhang zwischen einer beobachteten UAW und einem Heilmittel vor, können verschiedene Massnahmen angeordnet werden, die von verschärfter Überwachung bis zum Chargenrückruf oder Sistierung der

Zulassung reichen können. Nachfolgend möchten wir eine Übersicht über die 62 Meldungen geben, die im Jahr 2004 eingegangen sind. Zudem sollen zwei detaillierte Beispiele verschiedene Aspekte der Pharmacovigilance illustrieren.

Methoden: Die Einteilung nach ATCvet Codes

Das ATCvet-System (Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products) basiert auf denselben Grundsätzen wie das ATC-System für Humanpräparate und erlaubt eine eindeutige Zuordnung aller Präparate, die in der Veterinärmedizin eingesetzt werden. Das Ziel der Klassierung ist die Identifizierung aller Präparate, die aufgrund der chemischen Charakteristika ihrer Wirkstoffe und ihrer Einsatzmöglichkeit vergleichbar sind. Jedes in der Schweiz zugelassene Tierarzneimittel besitzt einen Code entsprechend den von der WHO publizierten Richtlinien (WHO, 2004). Er lehnt sich an den ATC-Code an, der für Präparate der Humanmedizin verwendet wird. Für die Bezeichnung von Tierarzneimitteln wird der Code mit dem zusätzlichen Anfangsbuchstaben «Q» ergänzt. Zusätzlich werden in der Veterinärmedizin Substanzen oder galenische Formen eingesetzt, die keine humanmedizinische Anwendung finden. Als Beispiele können intramammäre Injektoren, gewisse alpha-2 Agonisten (Xylazin, Detomidin, ...) oder Avermectine erwähnt werden. Für diese Substanzen und Applikationsarten mussten neue Codes und neue Klassen geschaffen werden, die in der humanmedizinischen ATC-Liste keine Äquivalenz aufweisen.

Die Einteilung der Wirkstoffe basiert primär auf der therapeutischen Anwendung. Jeder Code setzt sich aus fünf Ebenen zusammen. Zuerst wird nach Organsystem unterschieden (anatomische Einteilung, 1. Ebene, s. Tabelle 1). Es werden dann eine Haupt- und 2 Untergruppen definiert, welche die therapeutischen und pharmakologischen Eigenschaften eines Präparates erfassen (2., 3. und 4. Ebene). Die fünfte und letzte Ebene definiert den Wirkstoff des Präparates. Diese Einteilung wird anhand des Beispiels eines intramammären Injektors mit dem Wirkstoff Cefquinom (ein Cephalosporin-Antibiotikum) illustriert. Der Wirkstoff wird zuerst unter «Antibakterielle Mittel» (1. Ebene: QJ) «zur intramammären Anwendung» (2. Ebene: 51) eingeteilt. Cefquinom gehört weiterhin zu den «Anderen Betalaktamantibiotika zur intramammären Anwendung» (3. Ebene: D) und zur Gruppe der Cephalosporine (4. Ebene: A). Zuletzt erfolgt die eindeutige chemische Bezeichnung der Substanz (5. Ebene: 92). Zusätzlich erkennt man, dass der Wirkstoff nur in der Veterinärmedizin eingesetzt wird: Der Bereich 90–99 des ATCvet-Codes ist reser-

ATCvet	Gruppe	ATC
QA	Verdauungstrakt und Stoffwechsel	A
QB	Blut und blutbildende Organe	B
QC	Herzkreislaufsystem	C
QD	Dermatologika	D
QG	Urogenitaltrakt und Sexualhormone	G
QH	Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	H
QI	Immunologika	--
QJ	Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	J
QL	Antineoplastika, Immunmodulatoren	L
QM	Muskel- und Skelettsystem	M
QN	Nervensystem	N
QP	Antiparasitika, Insektizide, Repellentien	P
QR	Respirationstrakt	R
QS	Sinnesorgane	S
QV	Varia	V

Tabelle 1: Erste Ebene der ATCvet-Klassierung mit Gruppen nach anatomischen Kriterien. Die Einteilung entspricht weitgehend den ATC-Gruppen, die in der Humanmedizin gebraucht werden. Tierarzneimittel werden jedoch mit dem Zusatzbuchstaben «Q» gekennzeichnet.

viert für solche Substanzen. Der komplette Code für ein Präparat mit Cefquinom zur intramammären Anwendung ist somit QJ51DA92. Als Vergleich weist eine Injektionslösung mit demselben Wirkstoff den Code QJ01DE90 auf. Die Einteilung ist somit gleichzeitig anatomisch, therapeutisch und chemisch. Aus diesen Gründen und zwecks Standardisierung werden die im Jahr 2004 erhaltenen Meldungen nach ATCvet-Code sortiert vorgestellt.

Ergebnisse: Das Jahr 2004 im Rückblick

Für das ganze Jahr 2004 sind 62 Meldungen über unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln und veterinärmedizinischen immunologischen Produkten eingegangen (Meldeformulare können unter www.tierarzneimittel.ch, «Pharmacovigilance», heruntergeladen werden). Der grösste Teil (33 Meldungen, entspricht 53%) wurde durch Vertriebsfirmen oder Hersteller übermittelt. Die restlichen 47% setzen sich aus 18 Meldungen (29%) von praktizierenden Kolleginnen und Kollegen, 6 Meldungen von Tierbesitzern (10%) und schliesslich 5 Meldungen (8%), die vom Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI, Mittelhäusern) im Rahmen der Vaccinovigilance übermittelt wurden. Die Zahlen sind mit jenen aus dem Jahr 2003 vergleichbar. Am häufigsten wird aus der Gruppe der Vertreiber und Hersteller gemeldet, da diese Gruppe gesetzlich verpflichtet ist, ein Pharmacovigilance-Meldesystem zu

unterhalten (VAM, Art. 36 Abs. 2; Anonym, 2001). Es freut uns, dass rund ein Drittel der Meldungen von praktizierenden Kolleginnen und Kollegen übermittelt wurde und wir hoffen, dass der Anteil dieser Meldungen in Zukunft noch wachsen wird.

Die Tabellen 2 und 3 präsentieren die Meldungen sortiert nach Tierarten und ATCvet-Code. Die Mehrzahl bilden, wie schon im Jahr 2003 Meldungen, die Kleintiere betreffen: 44 eingereichten Meldungen betrafen Hunde und Katzen mit einer ausgewogenen Verteilung (24 Hunde, 20 Katzen). Danach folgen, der Häufigkeit nach, Rind (und Kälber, 9 Meldungen) und Pferde (6 Meldungen). Diese Verteilung ist mit jener des Jahres 2003 vergleichbar. Auch in anderen Ländern zeigt sich eine ähnliche Verteilung (Keck, 2003). Die Anzahl der Meldungen korreliert positiv mit der Intensität der Menschen-Tier-Kontakte und mit der Anzahl der zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten. Je intensiver der Kontakt, sei es durch beinahe permanentes Zusammenleben (Hund, Katze) oder regelmässige Pflege (Rind, Pferd), desto eher werden dank intensiver Beobachtung der Patienten UAWs einer Pharmakotherapie wahrgenommen.

Tierart	Anzahl	% Total
Hund	24	40%
Katze	20	32%
Pferd/ Esel	6	10%
Rind/ Kalb	9	15%
Schaf	1	1%
Ziege	0	0%
Schwein	1	1%
Heimtiere	0	0%
Zootiere	0	0%
Mensch	1	1%
Total	62	100%

Tabelle 2: Anzahl der im Jahr 2004 eingereichten Meldungen sortiert nach Tierarten. Mehr als 70% der eingegangenen Meldungen betreffen Hunde und Katzen.

Auch die Verteilung der Meldungen nach Medikamentengruppe (Tabelle 3) zeigt Ähnlichkeiten mit dem Jahr 2003, mit der Ausnahme der Antiinfektiva, die 2003 deutlich häufiger vertreten waren (13 UAW-Meldungen für das Jahr 2003). Die grösste Gruppe bilden Meldungen nach Anwendung von Antiparasitika (28 Meldungen, 45%). Bei Hunden machen Meldungen über UAWs, verursacht durch meist extern anzuwendende Antiparasitika, sogar mehr als die Hälfte der Gesamtzahl der Meldungen für diese Tierart aus. Hier wurde vor allem über lokalen Reaktionen (Hautrötungen, Pruritus) oder Unwirksamkeit berichtet. Die zweithäufigste Klasse bilden die Immunbiologika (10 Meldungen, 16%). Hier ist zu

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% des Totals)		
	Alle Spezies	Hund	Katze
QA: Gastrointestinaltrakt	2 (3%)	1 (4%)	0
QC: Kardiovaskuläres System	2 (3%)	1 (4%)	1 (5%)
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	4 (6%)	2 (8%)	0
QI: Immunbiologika	10 (16%)	1 (4%)	7 (35%)
QJ: Antiinfektiva	5 (7%)	0	0
QM: Muskel- und Skelettsystem	4 (6%)	2 (8%)	1 (5%)
QN: Nervensystem	3 (5%)	1 (4%)	1 (5%)
QP: Antiparasitika	28 (45%)	14 (58%)	8 (40%)
QR: Reproduktionssystem	1 (1%)	0	0
«QZ»: Umgewidmete Präparate	4 (6%)	2 (8%)	2 (10%)
Total	62	24	20

Tabelle 3: Anzahl der inländischen Meldungen, sortiert nach ATCvet-Code. Meldungen für Hunde und Katzen werden spezifisch aufgelistet. Der Code QZ ist im ATCvet-System nicht vorgesehen und wurde hier benutzt, um Meldungen über UAWs bei umgewidmeten Präparaten (d.h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) zu klassieren.

vermerken, dass Meldungen nach unerwünschten Wirkungen von Immunbiologika ein spezielles Meldformular erfordern, da diese Präparate chargenweise freigegeben werden. Die Lotnummer ist darum von grösster Bedeutung. Zudem sollten die Meldungen direkt an das IVI adressiert werden (Formular und Adresse unter www.ivi.ch). Die meisten UAWs bei Immunbiologika betrafen auch lokale oder vereinzelt generalisierte allergische Reaktionen. Die dritthäufigste Gruppe bilden die Präparate zur Behandlung von Erkrankungen des Muskuloskelettsystems (4 Meldungen, 6%). Unter diese Gruppe gemäss ATCvet-System fallen nicht-steroidale Entzündungshemmer. Für diese Präparate wurden hauptsächlich gastrointestinale Nebenwirkungen gemeldet, die sich als Blutungen bis hin zur Ulkuserkrankung manifestierten. Bei zwei Hunden verliefen die Nebenwirkungen nach einer Magenwandperforation tödlich. In diesem Zusammenhang sollte noch zusätzlich bemerkt werden, dass die zum Teil hohe Selektivität der Wirkstoffe für die COX-2 Isoform des Enzyms Cyclooxygenase in solchen Präparaten keine Garantie gegen schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen bietet (Swissmedic, 2004). Daher müssen die Entzündungshemmer immer präzise nach Körpergewicht dosiert werden.

Die Beurteilung der Meldungen bezüglich Kausalität ergab, dass 40% (25 Meldungen) nach dem ABON-System als «Möglich» eingestuft wurden, das heisst, die Applikation des Präparates war eine der möglichen Ur-

sachen für die beobachteten unerwünschten Wirkungen (EMEA, 2003). 19 Meldungen (31%) wurden als «Wahrscheinlich» eingestuft, weil einzig die Applikation des Präparates als Auslöser der beobachteten Symptome eruiert werden konnte. Diese Verteilung ist wiederum mit dem Jahr 2003 vergleichbar, entspricht aber nicht genau den im Ausland beobachteten Trends (Keck, 2003). Hier ist zu vermerken, dass das System in der Schweiz noch sehr jung ist. Deshalb werden schwerwiegende, eindeutige UAWs häufiger gemeldet, was möglicherweise zu einem hohen Anteil der Kategorien «Möglich (B)» und «Wahrscheinlich (A)» führt.

Diskussion: Fallbeispiele

Nachfolgend werden zwei Fälle präsentiert, die Einblick in das breite Spektrum ermöglichen, mit dem sich die Pharmacovigilance befasst. Diese sind praxisrelevant und repräsentativ für die Gesamtheit der eingegangenen Meldungen. Der erste Fall betrifft ein Pferd. Eine sechsjährige Stute wurde mit Apathie und Fieber vorgestellt und anschliessend mit Procain-Penicillin intramuskulär behandelt. Nach einigen Minuten stürzte das Pferd zu Boden, atmete noch einige Minuten und starb trotz Injektion von Kortikoiden. Es stellte sich schnell die Frage, ob eine intramuskuläre Injektion eines Penicillins einen solchen perakuten anaphylaktoiden Verlauf auslösen kann. Das Auslösen eines anaphylaktischen Schocks nach intramuskulärer Anwendung von Procain-Penicillin bei Pferden ist tatsächlich in der Fachliteratur mehrmals dokumentiert. In einem Bericht aus Australien (Nielsen et al., 1988) werden elf Fälle von Pferden beschrieben, die unerwünschte Arzneimittelwirkungen innerhalb Sekunden (20 Sek.) bis Minuten (15 Min.) nach Applikation zeigten. In allen Fällen konnte eine intravenöse Injektion ausgeschlossen werden. Fünf Pferde starben in Folge der Reaktion. Die beobachteten Symptome waren eine initiale Schreckreaktion gefolgt von Kollaps, Apnoe, Herzstillstand und schliesslich Tod. Ein einziges Tier wurde seziiert und die beschriebenen Veränderungen (oedematöse Lunge, Blutstauung in Gefässen des Gastrointestinaltrakts und der Milz sowie dilatierte Glomeruli in den Nieren) deuteten auf ein anaphylaktoides Geschehen hin. Eine zweite Publikation aus Schweden (Tjälve, 1997) beschreibt 24 Fälle von UAWs nach intramuskulärer Anwendung von Procain-Penicillin bei Pferden. Sieben Tiere starben aufgrund der Reaktion. Auch diese Fälle ereigneten sich innerhalb von wenigen Minuten nach Applikation des Präparates, und in jedem Fall konnte eine intravenöse Injektion ausgeschlossen werden. Die Anzahl früherer Applikationen desselben Wirkstoffs bis zum Auftreten der Reaktion schwankte zwischen einer einzigen und zehn. Die beobachteten Symptome waren Taumeln,

Kollaps, Konvulsionen/Krämpfe und Tod. Die Anzahl der vorherigen Applikationen, die nötig sind, um später eine anaphylaktische Reaktion auszulösen, lässt sich nicht direkt abschätzen. Die erwähnte Publikation aus Schweden beschreibt mindestens einen Fall, in dem Procain-Penicillin nachweislich zum ersten Mal bei dem betroffenen Tier angewendet wurde. Diese Tatsache lässt sich anhand verschiedener Faktoren erklären. Wird die Reaktion durch die Penicillin-Komponente nach erster Anwendung ausgelöst, kann ein vorheriger Kontakt mit natürlichen Allergenen aus verschiedenen *Penicillium*-Arten in schimmeligem Heu oder mit Antigenen der Pilzart *Trichophyton* als sensibilisierendes Ereignis in Frage kommen (Stewart, 1973; Smith und Marples, 1964). Als zweite Möglichkeit bietet sich ein allergisches Geschehen an, das durch Kreuzreaktion mit anderen Antibiotika der Familie der Beta-Laktame (Penicilline und Cephalosporine) ausgelöst wurde (Blanca et al., 1989; Shepherd, 1991). In der Humanmedizin werden die Inzidenzen für solche Kreuzreaktionen mit 5 bis 16,5% angegeben (Saxon, 1988). An dieser Stelle sei auch auf das erhebliche Allergisierungspotential der Penicillinabbauprodukte hingewiesen. Viele Studien deuten darauf hin, dass solche Produkte für die meisten der bekannten allergischen Reaktionen der Penicilline verantwortlich sind (Stewart, 1967). Die Fachliteratur enthält zusätzlich verschiedene Hinweise, die das allergisierende Potential des Wirkstoffs Procain beschreiben. Procain und Penicillin liegen in den kommerziell erhältlichen Lösungen equimolar vor (EMEA, 1997). Die Europäische Arzneimittelbehörde stuft das Allergisierungspotential des Wirkstoffs Procain als «bekannt» ein und weist auf das Abbauprodukt *para*-Aminobenzoesäure als Auslöser der Reaktion hin. Verschiedene Berichte über anaphylaktische Reaktionen nach lokaler Anwendung von Procain (Synonym: Novocaine) finden sich auch in der Fachliteratur (Stuzak-Wysokinska, 1976; Ruzicka et al., 1987). Obwohl die Reaktion nicht mit Sicherheit einer der beiden Komponenten zuzuordnen ist, wurde sie eindeutig durch die Applikation hervorgerufen und konnte somit mit der Kausalität «Wahrscheinlich (A)» bewertet werden.

Das zweite Beispiel befasst sich mit Anwendersicherheit. Im April 2004 wurde auf einer Internetseite folgende Nachricht publiziert: «Cow drug kills man» (AberdeenNews.com, 2004). Die entsprechende Pharmacovigilance-Meldung erreichte uns später über die international tätige Vertriebsfirma. Der für das fatale Ereignis verantwortliche Wirkstoff ist das Antibiotikum Tilmicosin, ein Makrolid zur Behandlung respiratorischer Krankheiten bei Rindern, das auch über in der Schweiz zugelassene Präparate verfügbar ist. Der Unfall ereignete sich in den USA, als ein Landwirt sich das Medikament versehentlich

während einer brusken Abwehrbewegung des zu behandelnden Tieres selbst intramuskulär in das Bein injizierte. Nach fünf Minuten kollabierte er und wurde sofort ins Spital gebracht. Die anschliessenden auftretenden Symptome waren persistentes, «projektilartiges» Erbrechen und verschiedene Formen von Herzarrhythmien, insbesondere ventrikuläre fibrilläre Sinustachykardie, die zu einem kardiogenen Schock führten (vertrauliche Firmenmitteilung). Trotz intensiver Behandlung starb der Patient ungefähr 4 Stunden nach der Injektion. Der Tod wurde auf einen Herzstillstand infolge Myokardinfarkts zurückgeführt (vertrauliche Firmenmitteilung). Mehrere Zwischenfälle nach versehentlicher Injektion von Tilmicosin sind in der Fachliteratur beschrieben. Das Antibiotikum wurde auch mehrmals missbraucht, um Suizid zu begehen (Carroll County Review, 1998; Mueller und Bottei, 2003). Die beschriebenen Symptome reichen von schlechtem metallischem Mundgeschmack, Verwirrtheit, Stupor, Erbrechen, Brustschmerzen, Blutdruckabfall bis hin zum kardiogenen Schock mit Sinustachykardie und reduziertem Auswurfvolumen (Jordan et al., 1993; Coste et al., 1997; Crown und Smith, 1999; Von Essen et al., 2003). In den meisten Fällen waren keine spezifischen histologischen Veränderungen post mortem feststellbar (Jordan et al., 1993).

Die Toxizität von Tilmicosin (ein Derivat des Tylosins) beruht auf dessen kardiodepressiver Wirkung. Der Wirkstoff wirkt sowohl negativ inotrop, wie auch positiv chronotrop (Main et al., 1996). Es wurde gezeigt, dass β -Blocker (in der vorliegenden Studie Propranolol) die Tachykardie nicht aufzuheben vermögen und die negative Inotropie zusätzlich verschlimmern. Einzig Dobutamin wirkt der negativen Inotropie dosisabhängig entgegen und verbessert das Auswurfvolumen (Main et al., 1996). Die der toxischen Wirkung zugrunde liegenden Mechanismen sind nur teilweise bekannt. Es wird vermutet, dass eine Störung des intrazellulären Kalziumspiegels dabei eine wesentliche Rolle spielt, vermutlich infolge von Interferenzen mit dem Kalziuminflux in die Zelle (Tamargo et al., 1982). Zudem sind Antibiotika aus der Klasse der Makrolide, darunter Erythromycin und Clarithromycin, für ihr Potential bekannt ventrikuläre Arrhythmien auszulösen (Iannini, 2002; Kundu et al., 1997). Sie haben ein grösseres arrhythmogenes Potential als Azithromycin oder Roxithromycin (Ohtani et al., 2000). Die letale Dosis von Tilmicosin ist speziesabhängig. Bei Schweinen beträgt sie 20 mg/kg und bei Rhesusaffen 30 mg/kg nach intramuskulärer Injektion. Bei Rinder sind schon 5 mg/kg letal, wenn sie irrtümlicherweise intravenös injiziert werden (das Präparat muss **strikte subkutan** appliziert werden; Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2005). Zur Toxizität beim Menschen liegen keine definitiven

Angaben vor. In einer Publikation wird erwähnt, dass die meisten beobachteten Zwischenfällen ab einem Volumen von 0.5 ml Micotil 300 beobachtet wurden. (Crown und Smith, 1999). Das Präparat enthält 300 mg Tilmicosin pro Milliliter. Somit wären schon 150 mg des Antibiotikums für den Menschen toxisch.

Aufgrund des erwähnten Zwischenfalls wurde die Sicherheit des Präparates von Swissmedic nochmals kritisch beurteilt. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde als weiterhin positiv bewertet. Es wurde aber beschlossen, die Warnhinweise in den Packungstexten zu verstärken. Zusätzlich wurden die Sicherheitshinweise durch Einrahmung aus dem restlichen Packungstext hervorgehoben. Neu wird auf das Gefährpotential des Präparates eindeutig hingewiesen («Die versehentliche Injektion dieses Präparates hat beim Menschen zu Todesfällen geführt», Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2005) und die nötigen ärztlichen Sofortmassnahmen bei einem unerwünschten Zwischenfall werden zusätzlich in einer aufklappbaren Etikette aufgelistet: «Bei der Behandlung von betroffenen Menschen keine β -Blocker oder Adrenalin verwenden» und «Diese Effekte wurden teilweise durch Dobutamin ausgeglichen» (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2005). Zusätzlich wird auf der Packung erwähnt, dass das Präparat nur durch den Tierarzt verabreicht werden darf. Somit soll sichergestellt werden, dass dieses Antibiotikum nur von Personen angewendet wird, die sich über dessen erhebliches Gefährpotential bewusst sind. Die Massnahmen wurden Ende Jahr verfügt und werden hoffentlich künftig weiterhelfen, ähnliche Zwischenfälle in der Schweiz zu verhindern.

Schlussfolgerungen

Die Pharmacovigilance erlaubt die Zuordnung und Einschätzung unerwünschter Wirkungen, die vor und während des Zulassungsverfahrens bei einem Arzneimittel nicht oder nur teilweise erkannt werden. Im Bereich der unerwünschten Interaktion mehrerer Wirkstoffe und mit Blick auf die Anwendersicherheit ist sie von besonderer Bedeutung. Die Ergebnisse aus dem Jahr 2004 zeigen, dass die zur Verfügung stehende Meldestruktur (Müntener et al., 2004) sich für die Schweiz etabliert hat und gute Resultate liefert. Zusätzlich unterstreicht das vorgestellte Beispiel des Antibiotikums Tilmicosin sowohl die Wichtigkeit der ausländischen Meldungen, wie auch die notwendige Ausdehnung des Spektrums der Pharmacovigilance auf Bereiche wie die Anwendersicherheit. Die Pharmacovigilance ist deshalb ein sehr wichtiges Werkzeug zur Überwachung und Garantie der sicheren Anwendung von Tierarzneimitteln in der Schweiz.

Dank

Wir möchten uns hier nochmals herzlich für die Mitarbeit von allen Beteiligten bedanken und hoffen, dass unsere Kolleginnen und Kollegen in der

tierärztlichen Praxis in Zukunft die Möglichkeiten der Pharmacovigilance noch intensiver nutzen werden.

Announce d'effets indésirables de médicaments vétérinaires en 2004

Au cours de l'année 2004, on a enregistré en Suisse 62 annonces d'effets indésirables de médicaments vétérinaires. Le nombre et la répartition des diverses annonces, selon les espèces animales et les substances actives sont comparables avec l'année précédente. La majorité des annonces a été transmise par les firmes pharmaceutiques mais on constate avec plaisir une augmentation des annonces par les praticiens. Les petits animaux (chiens et chats) constituent le groupe le plus important avec 72% de tous les cas, suivi par les bovins et les chevaux. Les produits les plus souvent cités sont les anti-parasitaires, les anti-inflammatoires et les immunobiologiques. Tous les produits ont été répartis selon la classification internationale ATCvet. Un cas mortel survenu à l'étranger après l'application d'un antibiotique, également autorisé en Suisse, a conduit Swissmedic à examiner de façon critique la sécurité de l'utilisateur. Diverses mesures pour assurer cette sécurité ont été ordonnées. Nous sommes certains que le système de pharmacovigilance acquerra à l'avenir une considération croissante auprès des vétérinaires praticiens.

Notifiche di effetti indesiderati di medicinali veterinari nell'anno 2004

Nell'anno 2004 sono state inoltrate 62 notifiche di medicinali con effetti indesiderati. Il numero e la ripartizione a seconda della specie animale e delle sostanze attive delle varie notifiche sono paragonabili all'anno precedente. La maggioranza delle notifiche sono state trasmesse dalla ditte distributrici ma per fortuna aumenta il numero di notifiche da parte dei veterinari. Piccoli animali (cani e gatti) formano il gruppo maggiormente rappresentato con il 72% di notifiche, seguono manzi e cavalli. I preparati che vengono citati più frequentemente sono gli antiparassitari, gli antiinfiammatori e gli immunobiologici. Tutti i preparati sono suddivisi secondo la classificazione internazionale ATCvet. Un caso di morte all'estero dopo somministrazione di un antibiotico, permesso anche in Svizzera per animali di allevamento, ha indotto Swissmedic ad esaminarne la sicurezza di utilizzazione. Di conseguenza sono state ordinate e messe a disposizione diverse misure per assicurare la sicurezza di applicazione. In futuro siamo fiduciosi che il sistema Pharmacovigilance troverà maggiore considerazione da parte dei veterinari.

Literatur

AberdeenNews.com: Cow drug kills man. <http://www.aberdeennews.com>, 27. April 2004.

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

Blanca M., Fernandez J., Miranda A., Terrados S., Torres M.J., Vega J.M., Avila M.J., Perez E., Garcia J.J., Suau R.: Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1989, 83: 381–385.

Carroll County Review, Carroll County, Illinois, USA., 3. June 1998.

Coste V., Prevost-Maltas C., Fabre M., Virenque C.: A propos d'un choc cardiogénique d'origine toxique. *Urgences* 1997, XVI: 202–204.

Crown L.A., Smith R.B.: Accidental veterinary antibiotic injection into a farm worker. *Tenn. Med.* 1999, 92: 339–340.

EMEA: Procaine: Summary Report. EMEA/MRL/217/97-FINAL, 1997.

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

EudraLex: EU Pharmacovigilance Rules for Human and Veterinary Medicinal Products. In *EudraLex Volume 9*. Hrsg. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2001.

Iannini P.B.: Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin. Drug Saf.* 2002, 1: 121–128.

Jordan W.H., Byrd R.A., Cochrane R.L., Hanasono G.K., Hoyt J.A., Main B.W., Meyerhoff R.D., Sararzan R.D.: A review of the toxicology of the antibiotic Micotil 300. *Vet. Hum. Toxicol.* 1993, 35: 151–158.

Keck G.: 200 cas d'effets indésirables sont déclarés spontanément tous les mois. *La Semaine Vétérinaire* 2003, 1099:8.

Kundu S., Williams S.R., Nordt S.P., Clark R.F.: Clarithromycin-induced ventricular tachycardia. *Ann. Emerg. Med.* 1997, 30: 542–544.

- Main B.W., Means J.R., Rinkema L.E., Smith W.C., Sarazan R.C.: Cardiovascular effects of the macrolide antibiotic tilmicosin, administered alone and in combination with propranolol or dobutamine, in conscious unrestrained dogs. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 1996, 19: 225–232.
- Mueller C., Bottei E.: Abstracts of the 2003 North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting: Suicide from Tilmicosin Injection: Case report and blood levels. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2003, 41: 649–650.
- 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.
- Nielsen I.L., Jacobs K.A., Huntington P.J., Chapman C.B., Lloyd K.: Adverse reaction to procaine penicilline G in horses. *Aust. Vet. J.* 1988, 65: 181–185.
- Ohtani H., Taninaka C., Hanada E., Kotaki H., Sato H., Sawada Y., Iga T.: Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin and azithromycin in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44: 2630–2637.
- Ruzicka T., Gerstmeier M., Przybilla B., Ring J.: Allergy to local anesthetics: comparison of patch test with prick and intradermal test results. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987, 16: 1202–1208.
- Saxon A.: Antibiotic choices for the penicillin-allergic patient. *Postgrad. Med.* 1988, 83: 135–148.
- Shepherd G.M.: Allergy to B-lactam antibiotics. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 1991, 11: 611–633.
- Smith J.M.P., Marples M.J.: A natural reservoir of penicillin-resistant strains of staphylococcus aureus. *Nature* 1964, 201: 844.
- Stewart G.T.: Allergenic residues in Penicillins, *Lancet* 1967, 289: 1177–1183.
- Stewart G.T.: Allergy to penicillin and related antibiotics: antigenic and immuno-chemical mechanism. *Ann. Rev. Pharmacol.* 1973, 13: 309–324.
- Stuzak-Wysokinska M.: [Anaphylactic shock following procaine hypersensitivity] (article in Polish), *Czas. Stomatol.* 1976, 29: 415–419.
- Swissmedic: Mitteilung für Fachpersonen: Sicherheit der Antirheumatika – aktueller Stand des Wissens. www.swissmedic.ch 2004
- Tamargo J., De Miguel B., Tejerina, M.T.: A comparison of josamycin with macrolides and related antibiotics on isolated rat atria. *Eur. J. Pharmacol.* 1982, 80: 285–293.
- Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der VETSUISSE-Fakultät, Zürich, 2005. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.
- Tjälve H.: Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991–1995. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1997, 20: 105–110.
- Von Essen S., Spencer J., Hass B., List P., Seifert S.A.: Unintentional exposure to Tilmicosin (Micotil® 300). *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2003, 41: 229–233.
- WHO: Guidelines for ATCvet Classification, 6th edition. Hrsg. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norwegen, 2004.

Korrespondenzadresse

Cedric R. Müntener, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich, E-Mail: cedric.muentener@vetpharm.unizh.ch, Fax: 01 635 89 10

Manuskripteingang: 8. März 2005

Angenommen: 18. April 2005