

12 Originalarbeiten

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2007

C.R. Müntener^{1,2}, L. Bruckner³, A. Stürer⁴, F.R. Althaus¹, A. Schneider²

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

Zusammenfassung

Im Jahr 2007 wurden 163 unerwünschte Wirkungen bei Tierarzneimitteln gemeldet: 111 für pharmakologisch aktive und 52 für immunologische Arzneimittel. Die Hälfte der eingegangenen Meldungen für pharmakologisch aktive Arzneimittel betraf entweder ein Antiparasitikum (26%) oder ein Antibiotikum (24%). Die umgewidmeten Präparate bildeten mit 11 Meldungen die dritte Gruppe: Diese Präparate wurden für eine andere Zielspezies oder eine andere Indikation als zugelassen angewendet. Bei immunologischen Arzneimitteln betraf die Hälfte der Meldungen eine unerwünschte Reaktion bei Hunden. Als häufigste Manifestation wurde bei Hunden und Katzen von allergischen Reaktionen berichtet. Zusätzlich gingen 272 Anfragen beim Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) in Zürich ein. Die Mehrheit dieser Anfragen betraf Hunde (73%) und deren Häufigkeit betreffend Tierarzneimittel korrelierte mit den am häufigsten angewendeten Mitteln (Antiparasitika, 47%, Entzündungshemmer, 23%). Die Problematik der unerwarteten Rückstände nach Ablauf der vorgeschriebenen Absetzfrist, welche zu 8 Meldungen führte, wird anschliessend detailliert vorgestellt. Allgemein zeigt sich das Jahr 2007 als Konsolidierung des sich etablierenden Systems mit einer Tendenz zur Zunahme von komplex aufzuarbeitenden Fällen.

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, Vaccinovigilance, Umwidmung, Rückstände, Delvo-Test

Vigilance for veterinary medicinal products: Declarations of suspected adverse reactions in the year 2007

163 reports of suspected adverse reactions were received in the year 2007: 111 for veterinary medicinal (VMPs) and 52 for immunologic products. Half of the reported reactions for VMPs concerned either an antiparasitic drug (26%) or an antibiotic (24%). Re-conversions (use in another target species or for another indication as registered) made the third most frequently mentioned group with 11 reports. For immunologicals, half of the declarations were related to an adverse reaction in dogs, the most frequently reported reaction in companion animals being allergies. Moreover, 272 enquiries were received by the Swiss Toxicological Information Center in Zürich. Most of these were related to dogs (73%) and the number of enquiries regarding VMPs correlated positively with the most frequently used therapeutic classes like antiparasitics (47%) and anti-inflammatory drugs (23%). The complexity of processing reports regarding the detection of residues in milk after prescribed withdrawal times is discussed in detail. In conclusion, the year 2007 is seen as a consolidation of the established system with a tendency towards increase in the number of complex cases.

Keywords: pharmacovigilance, vaccinovigilance, re-conversion, residues, Delvo test

Einleitung

Mit dem Heilmittelgesetz wurde am 1. Januar 2002 in der Schweiz ein Vigilance-System für Tierarzneimittel eingeführt. Seitdem gilt eine Meldepflicht für alle Fachpersonen, welche Medikamente abgeben (Tierärzte und Apotheker) oder anwenden (Tierärzte; HMG Art. 59, Anonym 2000). Das Ziel eines solchen Systems ist eine

Risiko-basierte Überwachung der zugelassenen Präparate mit besonderem Schwerpunkt auf deren Anwendungssicherheit in Bezug auf unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen und Interaktionen sowie Qualität. Für Tierarzneimittel können die Meldungen zu unerwünschten Wirkungen oder Qualitätsproblemen entweder an das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich oder an Swissmedic,

das Schweizerische Heilmittelinstitut adressiert werden. Bei unerwünschten Wirkungen (UAW) von immunologischen Arzneimitteln wie Impfstoffen und Seren soll das Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI, Mittelhäusern) als zuständige Behörde benachrichtigt werden (Müntener et al, 2004). Für jede gemeldete Reaktion wird, gestützt unter anderem auf frühere Meldungen und Publikationen, der Kausalzusammenhang mit der Applikation untersucht und nach internationalen Kriterien evaluiert (ABON-System; EMEA, 2003). Wird ein vermutetes Signal bestätigt, werden Massnahmen unter Einbezug der betroffenen Akteure wie Vertreiber, Hersteller und andere Ämter von der zuständigen Behörde (Swissmedic resp. IVI) erarbeitet und verfügt.

Das Ziel ist die Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit, sowohl für die Patienten, als auch für Anwender, Besitzer und, im Nutztierbereich, Konsumenten. Die am häufigsten getroffenen Massnahmen sind Anpassungen der Arzneimittelinformation in den Rubriken „Kontraindikationen“, „Interaktionen“ oder „UAWs“. In schwerwiegenden Fällen können die Massnahmen bis zur Sistierung der Zulassung gehen, bis die aufgedeckten Mängel behoben werden.

In dieser Arbeit präsentieren wir die Auswertung der im Jahr 2007 eingegangenen Meldungen und diskutieren als ausgewählter Schwerpunkt die komplexe Problematik der unerwarteten Rückstände in der Milch behandelte Kühe. Insgesamt wurden 163 Ereignisse gemeldet, wovon 111 Swissmedic und 52 dem IVI zugeschickt wurden. Zusätzlich gingen 272 Anfragen beim Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ, Zürich) ein. Diese betrafen in der Regel irrtümliche Anwendungen von Tierarzneimitteln bei Tieren oder Menschen sowie einige Vergiftungsfälle und der ‚off-label‘ Einsatz von Humanarzneimitteln bei Tieren.

Was passiert mit einer Meldung?

Analog zum etablierten System für Humanarzneimittel stehen für die Meldung von UAWs spezifische, den Bedürfnissen angepasste Formulare zur Verfügung. Diese sind sowohl auf Deutsch als auch auf Französisch unter www.vetvigilance.ch verfügbar. Sie entsprechen internationalen Musterformularen wie sie zB in der Europäischen Richtlinie EMEA/CVMP/893/04 beschrieben sind (EMEA, 2004). Es wurde dabei versucht, die Formulare möglichst kurz zu halten bei gleichzeitigem Erwähnen aller benötigten Informationen, da die Auswertung immer nur so gut wie die gelieferten Daten sein kann. Als Alternative können Meldungen auch telefonisch (zB an das Institut für Veterinärpharmakologie) oder via Mail (uaw@vetvigilance.ch) erstattet werden. Allerdings sind in solchen Fällen häufiger Rückfragen nötig. Wichtige Informationen sind insbesondere Alter, Gewicht und Applikationsart. Bei vermuteten Qualitätsproblemen, welche zB bei allergischen Reaktionen nach Anwendung von

bestimmten Antibiotika wie Penicilline vermutet werden können, sind zusätzlich Lagerungsbedingungen (insbesondere Temperatur), Chargennummer und Verfalldatum entscheidend. Eine Besonderheit bilden Meldungen über Therapieversagen bei Antibiotika oder Antiparasitika sowie bei Therapien zur Beeinflussung von Hormonspiegeln. In solchen Fällen ist eine Beurteilung bezüglich Unwirksamkeit für einen eventuellen Präparatwechsel von entscheidender Bedeutung. Insbesondere bei Hormonersatzbehandlungen, welche immer individuell angepasst werden müssen, bilden die gemessenen Blutspiegel wichtige Entscheidungsgrundlagen. Alle Meldenden erhalten ein Feedback, welches die Reaktion kurz kommentiert und über die weiteren Abläufe informiert.

Nach Überprüfung auf Vollständigkeit der benötigten Informationen wird der mögliche Zusammenhang zwischen Applikation und beobachteter Reaktion beurteilt. Dabei kommt ein international anerkanntes System, das so genannte ABON-System zur Anwendung. Dieses teilt den Zusammenhang in die Kategorien „wahrscheinlich“ (A), „möglich“ (B), „zuwenig Informationen“ (O) oder „kein Zusammenhang“ (N) ein (EMEA, 2003). Bei der Kategorie A kann keine andere Ursache eruiert werden, bei der Kategorie B gibt es entweder eine andere mögliche Ursache oder ein Parameter (zeitliche oder pharmakologische Korrelation) wird als unpassend beurteilt. Trotz Nachfragen ist es relativ häufig, dass eine Meldung mit der Beurteilung „zuwenig Informationen“ abgelegt werden muss. Dies liegt meistens an die Natur des Falles: Ein klassisches Beispiel ist die fehlende Sektion eines Tieres nach plötzlichem Tod, insbesondere wenn zunächst das Risikoprofil des Präparates keine medikamentöse Ursache vermuten lässt. Während eine Sektion im Nutztierbereich ohnehin nur sehr selten möglich oder erwünscht ist, kommt es auch vor, dass Kleintierbesitzer sich dagegen aussprechen. In einem solchen Fall können krankheitsbedingte Todesursachen wie mechanische Darmobstruktionen, Herzpathologien oder sogar Tumoren nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Bestehen trotzdem Hinweise auf eine UAW, wird der Zusammenhang mit der Therapie als „möglich“ beurteilt, andernfalls wird die Meldung mit der Beurteilung „zuwenig Informationen“ abgelegt. Zulassungsunterlagen werden zur weiteren Abklärung konsultiert. Es werden zudem Erfahrungen aus früheren Meldungen, aus periodischen Berichten der Hersteller und aus Publikationen und Fachbüchern beigezogen. Kontakte mit ausländischen Zentren, welche häufig über grössere Datenbanken verfügen, können auch wichtige Informationen liefern. Nach abgeschlossener Beurteilung werden die Meldungen in anonymisierter Form abgelegt. Eine Kopie wird jeweils an die zuständige ZulassungsinhaberIn zur Stellungnahme weitergeleitet. Dies verfolgt gleich mehrere Ziele: Da sehr viele in der Schweiz tätige Firmen auch internationale Zulassungen für die betroffenen Präparate besitzen, werden über diesen Weg die ausländischen Behörden informiert. Umgekehrt werden in den Pharmacovigilance-Datenbanken der Hersteller

14 Originalarbeiten

und Vertreter weltweit auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst, was zu einer genaueren Einschätzung der Inzidenz und der Kausalität führen kann. Für Meldungen, welche direkt bei den Vertreterfirmen eingereicht wurden, gilt die gesetzliche Verpflichtung, diese innerhalb definierter Fristen an Swissmedic weiterzuleiten (Art. 35, VAM; Anonym, 2001). Als Beispiel gilt für schwerwiegende Ereignisse eine Meldefrist von 15 Tagen nach Erhalt der Information (Art. 36 VAM, Anonym, 2001). In ihrer Stellungnahme sollen die zuständigen Firmen zusätzlich kommentieren, ob eine ähnliche Reaktion bereits bekannt ist und ob Massnahmen zur Risikominderung vorgesehen sind (Art. 35 VAM, Anonym 2001). Obwohl die Stellungnahmen der Vertreter oder Hersteller immer miteinbezogen werden, ist es möglich, dass Swissmedic zu einer abweichenden Kausalitätsbeurteilung gelangt.

Ergebnisse

Im Jahr 2007 wurden total 163 Meldungen eingereicht: 111 für die Pharmaco- und 52 für die Vaccinovigilance. Somit wird 2007 nach einer beträchtlichen Zunahme von 39% in den Jahren 2005 und 2006 als Konsolidierung des etablierten Meldesystems angesehen. Die Verteilung nach Meldenden im Bereich Pharmacovigilance zeigt, dass 55% der Meldungen durch Vertreter oder Hersteller und 39% direkt von Praktikern eingereicht wurden. Bei

Tabelle 1: Anzahl der im Jahr 2007 eingereichten Meldungen von unerwünschten Wirkungen bei pharmakologisch aktiven Tierarzneimitteln, sortiert nach Tierart.

Tierart	Anzahl	% Total
Hund	48	43%
Katze	21	19%
Pferd / Esel	5	5%
Rind / Kalb	29	26%
Schwein	4	4%
Ziege	1	1%
Heim-, Zootiere	3	2%
Total	111	100%

den restlichen 6% handelt es sich um Reaktionen, welche von anderen Institutionen wie das STIZ in Zürich oder Veterinärämter gemeldet wurden. Im Vergleich zum Jahr 2006 nahm die Zahl der von Tierärzten direkt eingereichten Meldungen leicht ab. Meldungen durch Fachpersonen an Zulassungsinhaberinnen werden aber durch deren gesetzliche Verpflichtung, UAWs zu melden (Art. 35 VAM; Anonym, 2001) ebenfalls im System erfasst. Eine Übersicht über die eingegangenen Pharmacovigilance Meldungen ist in Tabellen 1 und 2 präsentiert. Im Einklang mit früheren Jahren (Müntener et al., 2007b) und mit dem Ausland (Dyer et al., 2007; AFSSA, 2007)

Tabelle 2: Aufteilung der im Jahr 2007 eingegangenen Meldungen, sortiert nach ATCvet Code, mit spezifischer Auflistung der Meldungen unerwünschter Wirkungen bei Hunden und Katzen. Der Code QZ ist fiktiv und erlaubt Meldungen über UAWs 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	9 (8%)	4 (8%)	2 (10%)
QB: Blut und blutbildende Organe	2 (2%)	0	0
QC: Kardiovaskuläres System	1 (1%)	1 (2%)	0
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	4 (4%)	1 (2%)	1 (5%)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	4 (4%)	4 (8%)	0
QI: Immunbiologika	Siehe Tabelle 3		
QJ: Antiinfektiva	27 (24%)	2 (4%)	2 (10%)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	1 (1%)	1 (2%)	0
QM: Muskel- und Skelettsystem	4 (4%)	1 (2%)	0
QN: Nervensystem	10 (9%)	5 (11%)	5 (23%)
QP: Antiparasitika	29 (26%)	20 (42%)	7 (33%)
QR: Respirationssystem	2 (2%)	2 (4%)	0
QV: Varia	2 (2%)	0	1 (5%)
„QZ“: Umgewidmete Präparate	11 (9%)	4 (8%)	3 (14%)
Keine Heilmittel: ALP registriert, Tierpflegeprodukte,...	5 (4%)	3 (7%)	0
Total	111	48	21

wurden am häufigsten unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kleintieren gemeldet. 69% der Meldungen betrafen Hunde (n=48) oder Katzen (n=21). Betrachtet man die Verteilung nach Tierarten wurden am häufigsten Reaktionen bei Hunden (48), gefolgt von Rindern/Kälbern (29) und Katzen (21) gemeldet. Diese Verhältnisse sind mit früheren Jahren vergleichbar (Müntener et al., 2005; Müntener et al., 2007b). Die Verteilung wird auf die unterschiedliche Kontaktintensität zum betroffenen Tier zurückgeführt: Kleintiere leben häufig mit ihren Besitzern den ganzen Tag eng zusammen, während Nutztiere vor allem zu Fütterungs- oder Melkzeiten genauer beobachtet werden.

Eine Aufteilung aller Meldungen nach Medikamentenklassen (ATCvet Code) ist in Tabelle 2 vorgestellt. Am häufigsten wurden Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Antiparasitika (ATCvet Klasse „QP“) eingereicht. Diese Gruppe bildet mit 29 Meldungen ein Viertel der Gesamtzahl. Die gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren in erster Linie lokale Reaktionen wie Hautrötung oder Juckreiz. In einigen Fällen wurde auch über eine Unwirksamkeit gegen Zecken und seltener gegen Flöhe berichtet. Bei den Antiparasitika zeichnet sich im Vergleich mit dem vorherigen Jahr (2006: 57 Meldungen) ein deutlicher Rückgang ab. Eine Suche nach einer Erklärung zeigt, dass die Präparate, welche 2006 am häufigsten zur Meldung veranlassten im Jahr 2007 immer noch erhältlich waren. Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, dass die erwähnten bekannten Reaktionen im Jahr 2007 mit der gleichen Häufigkeit wie früher auftraten, wegen ihrer Bekanntheit aber deutlich weniger häufig gemeldet wurden. Die Häufigkeit dieses Phänomens, welches als „underreporting“ bezeichnet wird, lässt sich nicht genau abschätzen. Eine Meta-Analyse drei französischer Studien aus den Jahren 1996 bis 1998 ergab, dass bei schwerwiegenden UAWs im Humanbereich nicht mehr als 5% der Ereignisse spontan gemeldet werden (Bégaud et al., 2002). Erfahrungsgemäss werden unerwünschte Wirkungen auch häufiger bei der Neueinführung eines Präparates oder nach besonderen Ereignissen wie Pressemitteilungen, Umteilung in eine neue Abgabekategorie oder bei neuen Anwendungseinschränkungen gemeldet.

Antiinfektiva (ATCvet Klasse „QJ“) bilden mit 24% (27 Meldungen) die nächst häufigste Gruppe. Zu dieser Kategorie gehören auch 8 Meldungen positiver Rückstände trotz eingehaltener Absetzfrist, eine Problematik auf welche wir noch später eingehen (siehe Diskussion). Erwähnenswert bei den Antiinfektiva sind auch einige Meldungen von tot aufgefundenen Kälbern. Die Kausalitätsbeurteilung solcher Fälle erweist sich immer als besonders schwierig, da die Tiere häufig in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit mehreren Wirkstoffen, darunter auch Entzündungshemmer, behandelt wurden. Zudem werden tot aufgefundene Nutztiere nur in den seltensten Fällen seziiert und somit können auch eventuell wichtige Hinweise fehlen. Da sich zwischen den gemeldeten Fällen kein gemeinsamer Nenner eruieren liess, mussten sie

alle mit der Beurteilung „zuwenig Informationen für eine schlüssige Abklärung“ abgelegt werden. Die dritthäufigste Gruppe bilden 11 gemeldete Reaktionen nach Anwendung umgewidmeter Präparate. Die Anwendung fand in solchen Fällen bei einer anderen Zieltierart oder für eine andere Indikation als zugelassen statt. Eine dieser Umwidmungen betraf die Applikation eines Präparates mit dem Wirkstoff Amitraz bei einem Pony. Dies stellt eine klar deklarierte Kontraindikation des Präparates dar: Die alpha-2-Adrenozeptor Restwirkung des Wirkstoffes kann bei Equiden zu Ileus und Koliksymptomen führen (Roberts und Argenzio, 1986). Eine zusätzliche toxische Wirkung von Zersetzungsprodukten wird zusätzlich in der Literatur diskutiert (Auer et al., 1984). Im vorliegenden Fall wurde eine Impaktionskolik im Colon ascendens des Tieres diagnostiziert. Nach Behandlung mit Infusionen, Paraffinöl, Spasmolytika und einem spezifischen alpha-2 Antagonist erholte sich das Tier vollständig. Die Meldung wurde mit der Kausalität „wahrscheinlich“ versehen. Bereits im Jahr 2004 erhielten wir eine ähnliche Meldung über zwei irrtümlich mit Amitraz behandelten Eseln. Ein Tier zeigte Kolik und das zweite, eine Eselstute, abortierte wahrscheinlich infolge Kolik, da für den Wirkstoff selber keine Einwirkung auf die Trächtigkeit bekannt ist (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2008). In diesem Zusammenhang sollte nochmals betont werden, dass bei Umwidmungen die Information des Präparates sorgfältig konsultiert werden sollte, da sie insbesondere unter der Rubrik „Kontraindikationen“ wichtige Hinweise liefern kann.

Bei 10% der Meldungen (11) wurde die Kausalität als „wahrscheinlich (A)“ und bei 44% (49) als „möglich (B)“ eingestuft. Für die restlichen 51 Meldungen lagen entweder zu wenig Informationen (O) vor (44 Meldungen) oder ein Zusammenhang konnte eindeutig ausgeschlossen werden (7 Meldungen). Im Vergleich zu den früheren Jahren wurden mehr Meldungen in die Kategorie O eingeteilt. Ein Grund dafür sind die bereits erwähnten gemeldeten plötzlichen Todesfällen bei Nutztieren ohne eindeutige Kausalität sowie Meldungen zu positiven Rückständen in Milch oder Fleisch. Ob es sich aber um einen Trend handelt, kann vorläufig nicht beurteilt werden.

Vaccinovigilance (IVI)

Die eingegangenen Meldungen werden in Tabelle 3 zusammengefasst. Es wurden dem IVI 52 Meldungen eingereicht: 24 von Tierärzten und 28 von Firmen, welche immunologische Arzneimittel vertreiben. Die Meldungen wurden bezüglich deren Kausalität nach dem bereits erwähnten „ABON“ System eingeteilt: 13 Meldungen wurden als „wahrscheinlich“ und 30 als „möglich“ beurteilt. In 7 weiteren Fällen war ein Zusammenhang zwischen der Impfung und der Reaktion „unwahrscheinlich“ und in 2 Fällen lagen nicht genügend Angaben vor, um die

16 Originalarbeiten

Tabelle 3: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln im Jahr 2007.

Species	total	Allergische Reaktion	Reaktion an Impfstelle	verschlechterter AZ	Fieber	Kolik/Diarrhoe	tödlich	mangelnde Wirksamkeit	A (wahrscheinlich)	B (möglich)	O (nicht klassifizierbar)	N (unwahrscheinlich)	TA	Firma	Tollwut	Piroplasmose	Staupe/Hcc/Lepto	Katzenseuche/-schnupfen	Trichophytie	Clostridien	andere
Hund	26	8	5	10	4	3	1	2	9	14	0	3	11	15	6	10	7				3
Katze	13	2		10	1	9	6	7	2	10	0	1	11	2	2			11			
Rind	7	1		3				5	2	3	1	1	1	6					3		4
Schaf/Ziege	1		1						0	1	0	0		1						1	
Schwein	5	3		1	1		1		0	2	1	2	1	4							5
	52	14	6	21	6	12	8	14	13	30	2	7	24	28							

Meldung zu klassifizieren. Die Hälfte der Meldungen (26) betraf Ereignisse bei Hunden. Meldungen wurden erstattet, weil die Tiere im Anschluss an die Applikation verschiedener Impfstoffe lokale Reaktionen an der Impfstelle wie Schwellungen und Schmerz, oder schlechten Allgemeinzustand, Fieber, Diarrhoe bzw. Kolik zeigten. In 2 Fällen kam es im Anschluss an Impfungen zu Todesfällen, ohne dass ein kausaler Zusammenhang bewiesen werden konnte.

Am häufigsten wurde eine Meldung erstattet, weil es zu allergischen Reaktionen kam, insbesondere im Anschluss an eine Impfung gegen Tollwut bei Hund und Katze. Neben Schocksymptomen wurden regelmässig ödematöse Schwellungen, insbesondere am Kopf, genannt. 10 Meldungen wurden nach Impfung von Hunden gegen Piroplasmose erstattet. Auf die erhöhte Inzidenz von unerwünschten Reaktionen nach dieser Impfung wird im Beipackzettel ausdrücklich aufmerksam gemacht.

Sechs Todesfälle betrafen Katzen, welche trotz vorhergehender Impfung an Parvovirose erkrankten. Der klinische Befund „Parvovirose“ wurde durch Schnelltests und/oder Sektion bestätigt. Es konnten aber keine weiteren Untersuchungen, insbesondere keinen Virusnachweis durchgeführt werden. Es ist durchaus denkbar, dass in der Katzenpopulation eine Variante des Katzenseuchevirus zirkulierte, welches durch die verwendeten Impfstoffe nicht abgedeckt wurde. In weiteren 7 Fällen wurde über vermutete mangelnde Wirksamkeit berichtet. Beim Hund betraf ein Fall Leptospirose, ein anderer Zwingerhusten. Beim Rind bestand in 3 Fällen der Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit der Impfung gegen Trichophytie, in 2 Fällen mangelnde Wirksamkeit einer Impfung gegen Lungenwürmer.

Anfragen an das Toxzentrum, Zürich (STIZ)

Im Jahr 2007 sind beim STIZ 272 Anfragen zu Tieren oder Tiererzneimitteln eingegangen: 198 Anfragen we-

gen Expositionen mit Humanarzneimitteln bei Tieren und 74 betreffend Vergiftungen mit Tierarzneimitteln bei Tieren. Diese zwei Gruppen bilden 0.6 bzw. 0.2% aller Anfragen an das Toxzentrum für das betroffene Jahr (insgesamt 31'928 Anfragen). Es waren hauptsächlich Hunde (73%) und Katzen (22%) betroffen. Bei den Humanarzneimitteln widerspiegelten die Anfragen die am häufigsten bei Menschen angewendeten Klassen: 34% der Anfragen betrafen Expositionen mit Mitteln für das Nervensystem gefolgt von Entzündungshemmern (13%) und Arzneimitteln für das kardiovaskuläre System (13%). Bei den Tierarzneimitteln wurden in erster Linie Probleme nach Anwendung von Antiparasitika (47%) und Entzündungshemmern gemeldet (23%). Es stellte sich heraus, dass mindestens 4 Fälle von irrtümlicher Anwendung von für Hunde zugelassenen Permethrin-enthaltenden Spot-On Präparaten bei Katzen gemeldet wurden. Auf diese Problematik wurde schon einmal detailliert eingegangen (Müntener et al., 2007a). Alle in der Schweiz erhältlichen Präparate sind mit eindeutigen Warnhinweisen versehen: Beispielsweise ein auf der Packung aufgebrachtes Piktogramm einer durchgestrichenen Katze und ein auf jedem einzelnen Blister gedruckter Warnhinweis „Nicht bei Katzen anwenden“ auf Deutsch und Französisch. Die relevanten Arzneimittelinformationen enthalten sowohl Warnhinweise als auch eine Auflistung der zu treffenden Sofortmassnahmen nach irrtümlicher Anwendung (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2008). Durch diese neuen Fälle und die entsprechenden vom STIZ entgegengenommenen Kommentare zeigt sich aber, dass alle bisher getroffene Massnahmen zur Verhinderung solcher irrtümlichen Anwendungen nur beschränkte Wirkung zeigen.

Diskussion

Wir möchten spezifisch auf die komplexe Problematik der gemeldeten positiven Rückstände in der Milch trotz eingehaltener Absetzfrist eingehen. Gesetzlich wurde die

Meldepflicht nur für unbekannte und schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sowie bei vermuteten Qualitätsmängeln definiert (VAM, Art. 37, Anonym, 2002). Bei der Etablierung des Meldesystems wurde aber das Spektrum der Tierarzneimittel-Vigilance in Anlehnung an ausländische Systeme (Grossbritannien und Frankreich) unter anderen auf unerwartete Rückstände ausgedehnt (Müntener et al., 2004). Da sich positive Testresultate trotz eingehaltener Absetzfristen unter anderen durch eine individuelle Eliminationskinetik erklären lassen, können aus solchen Meldungen wichtige Signale und entsprechende Anpassungen generiert werden. In sechs der im Jahr 2007 eingereichten Meldungen wurde über einen positiven Delvo-Test berichtet. Die Plausibilität des Testresultates ist bei solchen Meldungen entscheidend: Fällt es innerhalb der Absetzfrist, kurz danach oder nach einer Dosiserhöhung positiv aus, kann dies als plausibel oder sogar als zu erwarten angesehen werden. Passiert es hingegen 10 Tagen nach Absetzfrist bei eingehaltener Dosierung und Applikationsart, sollte eine gründliche Abklärung vorgenommen werden. Somit musste bei den eingegangenen Meldungen zuerst zwischen vorgeschriebener und ‚off-label‘ Anwendung unterschieden werden. 2 Applikationen fanden ‚off-label‘ statt. In einer der Fälle wurde ein Penicillin-Aminoglykosid-Kombinationspräparat intraperitoneal einer Kuh der Rasse Red Holstein nach Kaiserschnitt verabreicht. Da das Präparat für diese Applikation nicht zugelassen ist, stehen keine Daten bezüglich Kinetik und insbesondere einzuhaltender Absetzfrist zur Verfügung. Dieser Fall musste deshalb mit der Beurteilung „zu wenig Informationen“ abgelegt werden. Im Rahmen solcher ‚off-label‘ Anwendungen, welche ein Recht jedes Tierarztes darstellen, ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass keine einfache mathematische Funktion die Absetzfrist aus einer angepassten Dosierung oder nach einer nicht zugelassenen Applikationsart zu berechnen vermag. Dies im Kontrast zur Umwidmung (andere Indikation oder andere Tierart), bei welcher die einzuhaltenden Absetzfristen gesetzlich definiert werden (TAMV Art. 13; Anonym, 2004). Das Fehlen einer mathematischen Berechnung bei ‚off-label‘ Anwendung ergibt sich aus der verwendeten Methodik zur Definition der Absetzfristen. Vor der Einreichung eines Zulassungsdossiers werden durch die zuständige Behörde (zur Zeit Bundesamt für Gesundheitswesen) für jeden Wirkstoff zur Anwendung bei Nutztieren Höchstkonzentrationen festgelegt. Diese stellen maximale Konzentrationen dar, welche zum Zeitpunkt der Abgabe an die Konsumenten im Lebensmittel vorhanden sein dürfen (FIV, Art. 3; Anonym, 1995). Die Höchstkonzentrationen dienen als Ausgangspunkt für die Festsetzung der Absetzfristen, welche im Rahmen von Studien mit den geplanten, verwendungsfertigen Präparaten nach harmonisierten Prozeduren festgelegt werden (siehe als Beispiel EMEA, 2000). Die Europäische Arzneimittelbehörde legt zum Beispiel fest, dass 19 Tiere die absolut minimale Anzahl für die Etablierung von Milchabsetzfristen darstellen. Mittels stati-

stischer Methoden, und unter Einbezug von Sicherheitsfaktoren werden anschliessend aus den Studienergebnisse die einzuhaltenden Absetzfristen berechnet. Wie bei den „klassischen“ UAWs können mit dem Modell nicht alle Faktoren miteinbezogen werden. Die Studien zur Kinetik werden zudem meistens mit gesunden Tieren durchgeführt und der Einbezug von Interaktionen würde den Rahmen sprengen. Die Meldungen von unerwarteten positiven Resultaten liefern demzufolge einen wichtigen Beitrag, ob die festgelegte Absetzfrist angepasst werden sollte. Entscheidend bei einer Meldung ist aber ein eindeutiger Nachweis des Antibiotikums in der untersuchten Milch. Verschiedene Tests mit unterschiedlicher Spezifität und Sensitivität stehen zur Verfügung. Nach der Verordnung des EVD über die Hygiene bei der Milchproduktion (VhyMP; Anonym, 2005a) sollen Hemmstoffe in der gelieferten Milch nicht nachweisbar sein (Art. 8). Der dafür anzuwendende Test ist laut Anhang 1 der „Technischen Weisung für die Durchführung der Qualitätskontrolle der Milch“ des Bundesamtes für Veterinärwesen (Anonym, 2005b) der Delvo-Test. Dieser bietet verschiedene Vorteile: Einfachheit, schnelle, selten falsch-negative Resultate und tiefer Preis. Er basiert auf dem Wachstum eines Indikatorkeimes (*Bac. stearothermophilus* var. *calidolactis*), und die Keimvermehrung bewirkt einen Farbumschlag (www.delvotest.com). Bleibt dieser aus, wird der Test als positiv bewertet und die Milch darf nicht ausgeliefert werden. Durch die gewählte Methode basierend auf Keimwachstum ergibt sich der grösste Nachteil dieses Tests, nämlich seine niedrige Spezifität, welche zu einer hohen Rate falsch-positiver Resultate führt. In einer Studie aus dem Jahr 1993 wurde die Spezifität des Delvo-Tests auf nur 38% berechnet (Van Eenennaam et al., 1993). Dies bedeutet, dass bis zu 62% der als positiv anfallenden Proben eigentlich kein Antibiotikum enthalten. In einer neueren Publikation wurden Faktoren untersucht, welche die Zuverlässigkeit des Tests beeinflussen (Hässig, 2003). Unter anderen können folgende Parameter ein positives Resultat ohne Antibiotika verursachen: Anwesenheit von Bakterien oder Leukozyten in der Testflüssigkeit (auch nach Erhitzung oder Ultraschallbehandlung), 1% Äthanol (als Lösung oder auf „Zitzentuch“) sowie Reste von Zitzentauchmitteln. Der Delvo-Test kann zudem nach Cullor (1993) bei Mastitis ohne Behandlung in 25% und im Kolostrum in 16% der Fälle positiv ausfallen, bedingt durch den Gehalt an Zellen bzw. an Antikörper. Der Delvo-Test ist auch wesentlich anfälliger für falsch-positive Resultate, wenn er bei einzelnen Kühen oder bei Gemelken einzelner Viertel angewendet wird (Kang und Kondo, 2001; Hässig, 2003). Nach Kang und Kondo waren die Proben einzelner Viertel bzw. einzelner Kühe 3 bzw. 4mal häufiger falsch-positiv im Vergleich mit Sammeltankmilch. Diese niedrige Spezifität ist für die Lebensmittelsicherheit wenig problematisch, da vor allem falsch-negative Ergebnisse vermieden werden müssen. Für eine Abklärung sowohl aus der Sicht der Pharmaco-vigilance/Arzneimittelsicherheit als auch für die Wirt-

18 Originalarbeiten

schaftlichkeit in der Milchproduktion (Hässig, 2003) ist sie hingegen problematisch. Ein exemplarischer Fall betraf im Jahr 2007 eine Kuh, welche auf Grund akuter Mastitis mit Cefalexin in intramammären Injektoren behandelt wurde. Das Präparat wurde nach vorgeschriebenem Behandlungsschema 4mal im Abstand von 12 Stunden appliziert. Nach der vorgeschriebenen Absetzfrist von 2 Tagen und sogar eine Woche danach (!) fiel der Delvo-Test positiv aus. Eine Analyse der Milch war nicht mehr möglich, weil danach der Delvo-Test vom Tierbesitzer als negativ gemeldet wurde. Die Meldung musste mit dem Vermerk „zu wenig Informationen“ abgelegt werden. In einem anderen Fall wurde einer Kuh ein Trockensteller mit Ampicillin/Cloxacillin appliziert. Zur Zeit des Abkalbens 50 Tage nach Applikation erwies sich die Milch mit dem Delvo-Test als positiv. Dies erschien durch die vorgeschriebene Absetzfrist von 56 Tagen plausibel. Hingegen war das positive Resultat am 83. Tag nach Behandlung nicht mehr zu erklären. Die Milch wurde analytisch mittels Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie (LC-MS) untersucht und sowohl Cloxacillin (unter dem Grenzwert von 30 µg/kg) und Ampicillin (über dem Grenzwert von 4 µg/kg) nachgewiesen. Obwohl dieser Fall bezüglich Präsenz der Antibiotika eindeutig geklärt war, liess sich nicht herausfinden, warum diese so lange in der Milch persistierten. Aus diesen Fällen lässt sich ableiten, dass bei mangelnder Plausibilität eines positiven Delvo-Tests (lange Zeit nach vorgeschriebener Absetzfrist, „nicht behandelte“ Kuh, ...) wenn immer möglich ein alternativer spezifischerer Test angewendet werden sollte. Dabei ist es nützlich zu wissen, dass mengenmässig

98% der verkauften Antibiotika zur intramammären Anwendung aus den Klassen der beta-Laktame (2006: 86%) und der Aminoglykoside (2006: 12%) stammten (Antibiotika Vertriebsstatistik, Swissmedic, 2007). Ein auf immunologischen Methoden basierender Test wie der SNAP-Test für Beta-Laktame (www.idexx.com) stellt deshalb die nächst günstigere und spezifischere Alternative dar.

Schlussfolgerungen

Nach zwei Jahren mit deutlicher Zunahme der Melderate wurde im Jahr 2007 ein Plateau erreicht. Dabei wurden in diesem Jahr zunehmend spezifischere komplexe Fälle gemeldet, wie die Fälle von positiven Rückständen trotz eingehaltener Absetzfrist zeigen. Meldungen unterliegen einem besonderen „Werbe-Effekt“ bei der Einführung neuerer Präparate oder Wirkstoffe. Nach einiger Zeit werden die Reaktionen als bekannt eingestuft und nicht mehr gemeldet. Deshalb möchten wir hier nochmals betonen, dass jede unerwünschte Reaktion wichtige Hinweise liefern kann und einer Meldung Wert ist, auch nur in ihrer kürzesten Form.

Dank

Wir bedanken uns bei allen beteiligten Personen welche im Laufe der letzten Jahre Meldungen erstattet haben und hoffen auf eine weitere konstruktive Zusammenarbeit.

Pharmacovigilance des médicaments vétérinaires : annonce d'effets indésirables en 2007

En 2007, 163 effets indésirables de médicaments vétérinaires ont été annoncés : 111 pour des produits pharmacologiquement actifs, et 52 pour des produits immunologiques. La moitié des annonces enregistrées pour des produits pharmacologiquement actifs concernait soit un antiparasitaire (26%) soit un antibiotique (24%). Les produits reconvertis formaient le 3^e groupe avec 11 annonces : ces produits avaient été utilisés pour une autre espèce ou une autre indication que celle pour laquelle ils avaient été enregistrés. Dans les produits immunologiques, la moitié des annonces concernait une réaction indésirable chez les chiens; la manifestation la plus fréquente mentionnée chez les chiens et les chats était une réaction allergique. En outre, 272 questions ont été adressées au Centre suisse d'information toxicologique à Zurich. La majorité de ces questions concernait des chiens (73 %) et la fréquence des médicaments était corrélée avec la fréquence de leur usage (antiparasitaires : 47 %, anti-inflammatoires : 23%). La problématique des résidus encore présents après le délai d'attente prescrit, qui a donné lieu à 8 annonces, sera présenté en détail par la suite. D'une façon générale, l'année 2007 voit la consolidation du système établi avec une tendance à l'augmentation des cas complexes.

Vigilanza per i medicinali veterinari: effetti indesiderati notificati nel 2007

Nel 2007 sono stati notificati 163 effetti indesiderati: 111 per medicinali farmacologicamente attivi e 52 per immunologici. La metà delle notifiche ricevute per medicinali farmacologicamente attivi riguardava un antiparassitario (26%) o un antibiotico (24%). I preparati con uso diverso dalla loro destinazione formano il terzo gruppo con 11 notifiche: questi preparati sono stati utilizzati per un'altra specie di animali o per altre indicazioni. Nel caso di medicinali immunologici la metà delle notifiche portava su una reazione indesiderata nei cani. La manifestazione più frequente è la comparsa di una reazione allergica nei cani e nei gatti. Sono inoltre pervenute 272 domande dal Centro Svizzero d'Informazione Tossicologica (STIZ) di Zurigo. La maggior parte di queste domande concerneva dei cani (73%); questa frequenza è strettamente correlata ai mezzi più frequentemente utilizzati (antiparassitari 47%, antinfiammatori 23%). La problematica delle 8 notifiche dovute a rimanenze indesiderate dopo la scadenza indicata, verrà presentata nei dettagli successivamente. Possiamo concludere che il 2007 può essere definito anno del consolidamento del sistema in vigore con una tendenza all'aumento di casi complessi.

Literatur

AFSSA: Rapport d'activité 2006. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Maisons-Alfort, France, 2007.

Anonym: Verordnung des EDI über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln (Fremd und Inhaltsstoffverordnung, FIV), SR 817.021.23, 1995.

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

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

Anonym: Verordnung über die Tierarzneimittel (Tierarzneimittelverordnung, TAMV), SR 812.212.27, 2004

Anonym: Verordnung des EVD über die Hygiene bei der Milchproduktion (VHyMP), SR 916.351.021.1, 2005a.

Anonym: Technische Weisung für die Durchführung der Qualitätskontrolle der Milch, 2005b.

Auer D.E., Seawright A.A., Pollitt C.C., Williams G.: Illness in

horses following spraying with amitraz. Aust. Vet. J. 1984, 61: 257–259.

Bégaud B., Martin K., Haramburu F., Moore N.: Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. J. Am. Med. Assoc. 2002, 288: 1588.

Cullor J.S.: Antibiotic residue tests for mammary gland secretions. Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract. 1993, 609–620.

Dyer F., Spagnuolo-Weaver M., Cooles S., Tait A.: Suspected adverse reactions, 2006. Vet. Rec. 2007, 160: 748–750.

EMA/CVMP/473/98: Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk, 2000.

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

EMA/CVMP/893/04: Guideline on EU veterinary suspected adverse reaction report form for veterinarians and health professionals, 2005.

Hässig M.: Anwendung und Zuverlässigkeit des Delvo®-P-Tests. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2003, 145: 70–74.

20 Originalarbeiten

Kang J.-H., Kondo F.: Occurrence of false-positive results of inhibitor on milk samples using the delvotest SP assay. *J. Food Prot.* 2001, 64: 1211–1215.

Müntener C.R., Gassner B., Demuth D.C., Althaus F.R., Zwahlen R.: Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2004. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2005, 147: 304–310.

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.

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

Swissmedic: Information für Fachpersonen: Antibiotika für die Veterinärmedizin: Vertriebszahlen der Jahre 2004 bis 2006. 2007. www.swissmedic.ch

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth, Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich, 2008. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.

Van Eenennaam A.L., Cullor J.S., Perani L., Gardner I.A., Smith W.L., Dellinger J., Guterbock W.M., Jensen L.: Evaluation of milk antibiotic residue screening tests in cattle with naturally occurring clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 1993, 3041–3053.

Korrespondenz

Cedric R. Müntener,
Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie,
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich
Fax: 044.635.89.10
E-mail: cedric.muentener@vetpharm.uzh.ch

Manuskripteingang: 14. Juli 2008

Angenommen: 26. September 2008