Schweiz. Arch. Tierheilk.
© 2012 Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern
C. R. Müntener, L. Bruckner, A. Stürer, F. R. Althaus, P. Caduff-Janosa, Band 154, Heft 2, Februar 2012, 57–65
DOI 10.1024/0036-7281/a000297

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2010

C. R. Müntener[1,2], L. Bruckner[3], A. Stürer[4], F. R. Althaus[1], P. Caduff-Janosa[2]

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

Zusammenfassung

Im Jahr 2010 verzeichnete die Tierarzneimittel-Vigilance eine Zunahme der gemeldeten Ereignisse auf ein Total von 160. Die Verteilung der eingegangenen Meldungen blieb sowohl bezüglich betroffener Tierarten als auch für die Medikamentenklassen wie in früheren Jahren: am häufigsten wurden Reaktionen zu Antiparasitika oder Antiinfektiva bei Hunden oder Katzen eingereicht. Über Umwidmungen und allergische Manifestationen von Amoxicillin-Clavulansäure bei Hunden wurde auch berichtet. Zusätzlich wurden 80 Anfragen zu vermuteten unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln vom Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) bearbeitet. Einige dieser Anfragen betrafen eine übermässige Aufnahme von Kautabletten mit entzündungshemmenden Wirkstoffen durch Hunde und einige Katzen. Bei der Vaccinovigilance Stelle des IVI gingen 179 Meldungen zu Reaktionen nach Impfung gegen die Blauzungenkrankheit und 82 Meldungen nach Anwendungen von anderen Impfstoffen ein. Die Vigilance erhöht die Chance, seltene Ereignisse und seltene Interaktionen zu entdecken und trägt somit wesentlich zur Sicherheit der zugelassenen Tierarzneimittel bei.

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, Umwidmung, Kautabletten, Vaccinovigilance, Blauzungenkrankheit

Vigilance for veterinary medicinal products: Declarations of adverse reactions in the year 2010

In 2010, we observed again an increase in the number of declarations reported to the vigilance system for veterinary medicinal products up to a total of 160. The species and drug classes reported remained the same as in previous years: the majority of adverse drug reactions (ADRs) concerned either dogs or cats and the most frequently involved drugs were either antiparasitic products or antiinfectives. Adverse reactions following reconversions and 8 cases of suspected allergic reactions following the use of amoxicillin-clavulanic acid combinations in dogs were reported. Additional enquiries were processed by the Swiss Toxicological Information Centre and transmitted to Swissmedic. 11 of these reported accidental ingestions of flavoured tablets in overdose by dogs and some cats. The vaccinovigilance program received 179 declarations following immunization against blue tongue disease as well as 82 declarations following the application of other vaccines. The vigilance system increases the chance to identify rare reactions or interactions and thereby contributes to the security of veterinary medicinal products.

Keywords: pharmacovigilance, reconversion, flavoured tablets, vaccinovigilance, blue tongue disease

Einleitung

Seit Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes im Januar 2002 werden in der Schweiz Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln von Swissmedic und dem Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) entgegengenommen und ausgewertet. Die Meldungen werden hauptsächlich von praktizierenden Tierärzten und Vertreibern bzw. Herstellern übermittelt, beides Gruppen, für welche das Heilmittelgesetz eine Meldepflicht vorsieht (HMG Art. 59 Abs. 1 für Hersteller und Vertreiber und HMG Art. 59 Abs. 3 für Tierärzte und

© 2012 Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

Apotheker; Anonym, 2002). Ziel der behördlichen Überwachung zugelassener Präparate ist eine kontinuierliche Verbesserung der Arzneimittelsicherheit unter anderem durch die Entdeckung seltener Ereignisse und Interkationen sowie von Qualitätsmängeln. Die gesammelten Meldungen werden nach international normierten Evaluationskriterien begutachtet (ABON-System; EMEA, 2003a) um allfällige neue Arzneimittelrisiken zu identifizieren und zu bestätigen (Edwards und Aronson, 2000). Daraus ergeben sich risikomindernde Massnahmen wie z. B. die Anpassung der Arzneimittelinformation in Bezug auf unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen oder Interaktionen. Weitergehende Massnahmen wie Sistierung oder Widerruf der Zulassung können bei Bedarf ebenfalls verfügt werden.

Das Meldesystem in der Schweiz sieht das Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich und das STIZ (Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Zürich) als periphere Meldezentren vor, wobei Meldungen auch direkt an Swissmedic adressiert werden können. Während Hersteller und Vertreiber primär den letzten Weg wählen, wenden sich Fachpersonen und Tierbesitzer primär an die jeweiligen Vertreiber oder an die peripheren Meldezentren. In ca. 25 % der letzten Fälle wurden Meldungen direkt über die Vetvigilance Webseite (www.vetvigilance.ch) erstattet. Die Begutachtung der unerwünschten Wirkungen für Tierarzneimittel erfolgt bei Swissmedic, für die Auswertung der Reaktionen nach Anwendung von Impfstoffen und Seren ist die Vaccinovigilance Stelle des IVI in Mittelhäusern zuständig (Müntener et al., 2004), die über die speziell notwendige Expertise auf diesem Gebiet verfügt.

Nachfolgend präsentieren wir eine Übersicht über die 160 im Jahr 2010 eingegangenen Meldungen für Swissmedic zugelassene Tierarzneimittel sowie deren Auswertung in Bezug auf betroffene Tierarten, Medikamentenklassen und Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion. Die beim IVI eingegangenen 261 Reaktionen zu Impfstoffapplikationen werden anschliessend vorgestellt.

Übersicht über bei Swissmedic eingegangene Meldungen

Im Jahr 2010 wurden 160 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln eingereicht. Nach einer Zunahme von 26 % in den Jahren 2008 und 2009 (108 resp. 134 Meldungen) verzeichnet die Tierarzneimittel-Vigilance erneut einen Zuwachs von beinahe 20 %. Diese Zunahme ist primär auf die erhöhte Bekanntheit des Systems und die zunehmende Beteiligung der Praktiker zurückzuführen. Gleichzeitig stieg im letzten Jahr die Zahl der vom STIZ übermittelten Meldungen. Im Gegensatz zu 2009 trugen die Neuzulassungen von Präparaten mit neuen Wirkstoffen nur unwesentlich zur Gesamtzahl bei. Die Verteilung der Primärmelder und der Meldewege zeigt sich im Vergleich zu den Vorjahren unverändert: 52 % (83) der Meldungen wurden von Tierärzten über Hersteller bzw. Vertreiber übermittelt, 25 % (40) direkt von praktizierenden Tierärzten an die regionalen Zentren oder Swissmedic, 17 % der Fälle (27) aus Beratungen des STIZ und die restlichen 6 % wurden von Besitzern oder Vollzugsbehörden übermittelt (je 3 % oder 5 Fälle).

Eine Übersicht der eingegangenen Meldungen nach Tierarten zeigt, dass die Gruppe der Kleintiere mit Hunden (88, 55 % der Gesamtzahl) und Katzen (33, 20,6 %) mit insgesamt 121 Meldungen (45,6 % der Gesamtzahl) wie in den Vorjahren den grössten Anteil bildet (Müntener et al., 2010). Die starke Vertretung der Kleintiere ist eine Konstante aller Vigilance-Systeme für Tierarzneimittel (wie z. B. in Grossbritannien, Dyer et al., 2011) und wird auf die hohe Kontaktintensität zwischen Besitzern und deren Tieren zurückgeführt. Die zweithäufigste Gruppe wird von Rindern und Kälbern mit 27 Meldungen (16,9 % der Gesamtzahl) gebildet. Zu dieser Gruppe sind 11 Meldungen zu unerwünschten Rückständen nach Einhaltung der vorgeschriebenen Absetzfrist bei Anwendung von diversen Euterinjektoren eingegangen. In 7 von 11 Fällen lag ein positiver Delvo-Test vor. Dieser Test, welcher auf die Wachstumsinhibition eines Testkeimes basiert, weist eine tiefe Spezifität, so dass seine Anwendung bei Einzeltieren häufig zu falsch-positiven Resultaten führt und somit eine definitive Kausalitätsbeurteilung unmöglich macht (Müntener et al., 2009). 5 Meldungen betrafen Schweine während für alle übrigen Tierspezies im ganzen Jahr 2010 weniger als 5 Meldungen vorlagen.

Tabelle 1 sortiert die Meldungen nach ATCvet Klassen der betroffenen Präparate. Diese Verteilung entspricht ebenfalls derjenigen der Vorjahre: am besten repräsentiert sind Antiparasitika mit 48 Meldungen (30 % des Totals). Unerwünschte Wirkungen wurden in erster Linie bei Kleintieren beobachtet und die am häufigsten gemeldeten Symptome waren lokale Reaktionen wie Juckreiz oder Hautrötung bei topisch angewendeten Präparaten, und selten Koordinationsstörungen oder Verhaltensänderungen nach Applikation von systemischen aber auch topischen Mitteln gegen Flöhe und Zecken. In einigen Fällen wurde über Unwirksamkeit, am häufigsten gegen Zecken, berichtet. In den meisten Fällen verschwanden die Symptome ohne besondere Behandlung nach Absetzen der jeweiligen Präparate. Reaktionen nach Anwendung von Antiinfektiva bilden die zweitstärkste Gruppe mit 29 Meldungen (18,1 %). Neben den bereits erwähnten 11 Meldungen von unerwünschten Rückständen, erhielten wir eine Meldung einer starken Überdosierung mit fatalen Folgen bei 45 Hühnern infolge eines Druckfehlers in der Arzneimittelinformation. Dieser Qualitätsmangel wurde von der zuständigen Abteilung bei Swissmedic umgehend angegangen und der Mangel behoben. Einige Meldungen betrafen verschiedene allergische Manifestationen, zum Teil mit tödlichem Ausgang. Neu traten 2010 die nicht-steroidalen Entzündungshemmer an dritter Stelle auf mit 23 Meldungen (14,4 %): diese Klasse besprechen wir separat weiter unten.

Tabelle 1: Aufteilung der im Jahr 2010 gemeldeten unerwünschten Wirkungen, sortiert nach ATCvet Code, mit spezifischer Darstellung für Hunde und Katzen. Der Code QZ ist fiktiv und erlaubt Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei umgewidmeten Präparaten (d.h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) spezifisch zu gruppieren.

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% des jeweiligen Totals)		
	Alle Spezies	Hund	Katze
QA: Gastrointestinaltrakt	10 (6.3 %)	3 (3.4 %)	0
QB: Blut und blutbildende Organe	1 (0.6 %)	0	0
QC: Kardiovaskuläres System	3 (1.9 %)	1 (1.1 %)	2 (6 %)
QD: Dermatologika	1 (0.6 %)	0	0
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	3 (1.9 %)	2 (2.2 %)	0
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	12 (7.5 %)	12 (13.6 %)	0
QI: Immunbiologika	Siehe Tabellen 3 und 4		
QJ: Antiinfektiva	29 (18.1 %)	5 (5.7 %)	3 (9 %)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	4 (2.5 %)	2 (2.2 %)	2 (6 %)
QM: Muskel- und Skelettsystem	23 (14.4 %)	19 (21.6 %)	4 (12.1 %)
QN: Nervensystem	5 (3.1 %)	4 (4.5 %)	1 (3 %)
QP: Antiparasitika	48 (30 %)	29 (33 %)	12 (36.4 %)
QR: Respirationstrakt	3 (1.9 %)	1 (1.1 %)	0
QS: Sinnesorgane	1 (0.6 %)	0	1 (3 %)
QV: Varia	1 (0.6 %)	1 (1.1 %)	0
«QZ»: Umgewidmete Präparate	15 (10 %)	8 (9 %)	6 (18.2 %)
ALP registriert, Tierpflegeprodukte,...	1 (0.6 %)	0	1 (3 %)
Total	**160**	**88**	**33**

In 25 Fällen (15,7 %) konnten für die beobachtete Reaktion andere Ursache als die Medikamentenapplikation ausgeschlossen werden und in weiteren 53 Fällen (33,3 %) war die Applikation nur eine der möglichen Ursachen. Bei 65 (40,9 %) Meldungen lagen zu wenig Informationen vor und in 16 Fällen (10,1 %) konnte ein Kausalzusammenhang eindeutig ausgeschlossen werden.

Unerwünschte Wirkungen nach Umwidmungen

2010 gingen 15 Meldungen (10 %) zu unerwünschten Wirkungen nach Umwidmungen bei Swissmedic ein. Dabei wurden Arzneimittel bei einer anderen Spezies oder für eine andere Indikation als zugelassen angewendet. 8 Fälle wurden vom Tierspital Zürich gemeldet und beschrieben allergische Reaktionen nach intravenöser Anwendung von Amoxicillin-Clavulansäure-Kombinationspräparaten bei Hunden. In allen Fällen wurden Präparate zur Anwendung bei Menschen appliziert, da kein vergleichbares Tierarzneimittel für die intravenöse Applikationsart zugelassen ist. In allen Fällen wurden Urtikaria, Lidödem, Gesichtsschwellung, Tachypnoe und Tachykardie mit einer Latenzzeit von 2 bis 30 Minuten beobachtet. Diese Symptome können als allergischen Manifestationen interpretiert werden. Nach Beobachtung einiger solcher Fälle, entschied man sich in der Klinik, das Präparat zu wechseln, in der Hoffnung, die Inzidenz der Reaktionen zu reduzieren. Der Wechsel brachte aber keine Verbesserung: Beide Präparate bestehen ausschliesslich aus Trockensubstanz zur Rekonstitution mit Wasser,

© 2012 Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

Hilfsstoffe sind in dieser galenischen Form keine vorhanden. Somit waren die zwei Präparate (das Originalpräparat und ein Generikum) absolut identisch und alle Reaktionen wurden auf eine Allergie entweder auf Amoxicillin oder Clavulansäure zurückgeführt. Allergische Reaktionen auf Penicilline wie Amoxicillin sind in der Fachliteratur ausführlich beschrieben (z. B. in Sadaghiani et al., 2005; Artunez et al., 2006; Gruchalla und Pirmohamed, 2006; Torres und Blanca, 2010). Spezifische Publikationen für die Veterinärmedizin sind jedoch seltener, auch wenn das allergisierende Potential von Amoxicillin in Referenzwerken erwähnt wird (Plumb, 2008; Kroker et al., 2010). Die Arzneimittelinformationen der relevanten Präparate erwähnen die allergischen Manifestationen (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2011). Als Auslöser der unmittelbaren Reaktionen steht ein IgE-vermittelter Mechanismus, welcher je nach Penicillinderivat andere Strukturen erkennt (Blanca Gomez et al., 2004) im Vordergrund. Die Variabilität der Epitope wurde auch für mögliche Kreuzreaktionen bzw. deren Fehlen (z. B. mit Cephalosporinen) verantwortlich gemacht (Torres und Blanca, 2010). Zudem zeigten ältere Studien beim Menschen eine mit der Applikationsart variierende Inzidenz der Reaktionen: 0,3 % nach oraler, 2,5 % nach intravenöser und 5 % nach intramuskulärer Applikation (Weinstein und Weinstein, 1974). Vergleichbare Zahlen liegen für die Veterinärmedizin nicht vor und es werden lediglich Inzidenzen von 2 bis 2.5 % erwähnt (Kroker et al., 2010). Entgegen früherer Publikationen (Edwards et al., 1988) wurde in den letzten Jahren gezeigt, dass Clavulansäure, bei Menschen ebenfalls allergische Reaktionen auslösen kann (Cahen und Wüthrich, 1997; Raison-Peyron et al., 2003; Sanchez-Morillas et al., 2010; Torres et al., 2010). Für diesen Wirkstoff fehlen Inzidenzangaben in der Veterinärmedizin. Auf Grund des zeitlichen Zusammenhangs sowie der Angaben in der Fachliteratur wurde die Kausalität bei allen Fällen als «möglich» beurteilt und die Kombination Amoxicillin-Clavulansäure gegen eine Ampicillin-Sulbactam-Kombination ausgetauscht. Zurzeit liegen uns keine Informationen zu weiteren ähnlichen Fällen vor, weder mit Amoxicillin-Clavulansäure noch mit Ampicillin-Sulbactam. Angaben zur Häufigkeit der Anwendung der letzten Kombination fehlen ebenfalls.

Anfragen an das STIZ und akzidentelle Aufnahmen von Kautabletten

Im Jahr 2010 erhielt das STIZ insgesamt 80 Anfragen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln bei Tieren. Alle Fälle wurden im Rahmen telefonischer Beratungen aufgenommen und gemäss vertraglicher Vereinbarung innerhalb von 15 Tagen an Swissmedic weitergeleitet. Die Zahl entspricht 0,2 % der insgesamt 30761 bearbeiteten Anfragen des Jahres. Die meisten der 80 Fälle bezogen sich auf Antiparasitika (36,3 %). Weitere betroffene Klassen waren Mittel zu Behandlung des Muskelapparates (v.a. als nicht-steroidale Entzündungshemmer, 31,3 %) Antiinfektiva (8,8 %) und Herztherapeutika (5 %). In diesem Zusammenhang ist wichtig zu bemerken, dass nicht alle weitergeleiteten Anfragen als Meldungen in die Vigilance Datenbank aufgenommen werden, insbesondere wenn zur Zeit der Beratung Symptome fehlen. Insgesamt betrafen im Jahr 2010 23 Meldungen nicht-steroidale Entzündungshemmer (ATCvet QM), wovon 11 vom STIZ übermittelt wurden. Diese beschrieben akzidentelle Aufnahmen in Überdosis durch Hunde und einige Katzen. Diese übermässigen Aufnahmen sind im Zusammenhang mit verschiedenen Anstrengungen der Hersteller zu verstehen, die Akzeptanz der Tabletten bei Kleintieren zu verbessern. Dies wird in der Regel durch Zusatz von Aromastoffen erreicht. Neben dem Begriff «Aromatica» in der Deklaration sind solche Tabletten an Bezeichnungen wie «Kautabletten», «flavour» oder «Hefetabletten» zu erkennen. Mit den zugefügten Aromastoffen wurde die Akzeptanz aber derart verbessert, dass viele Hunde (und neulich sogar einige Katzen) die Tabletten mit einer Belohnung assoziieren und anschliessend selber aufsuchen. Einige Präparate mit Entzündungshemmern sind zudem auf Grund der nötigen Langzeitverabreichung bei chronischen Zuständen in grossen Packungen von bis zu 100 Tabletten erhältlich. Gelingt es einem Hund, die Packung aufzuspüren und aufzumachen bzw. zu zerbeissen, oder liegen die Tabletten ausserhalb der Packungen oder des Blisters, so können sie in potentiell sehr grossen Mengen aufgenommen werden. Exemplarisch präsentiert Tabelle 2 eine Übersicht für Präparate mit dem Wirkstoff Carprofen. Der extremste Fall betraf einen 6 kg schweren Chihuahua, welcher 20 Tabletten à 100 mg aufnahm, was einer 83 fachen Überdosierung gegenüber der empfohlenen Dosierung von 4 mg/kg entspricht! In einem anderen Fall nahmen zwei Hunde zusammen insgesamt 70 Tabletten à 50 mg auf. Solche Meldungen sind häufig wenig detailliert, weil sie im Rahmen einer telefonischen Beratung aufgenommen wurden. Da die Besitzer in vielen Fällen einige Minuten bis Stunden nach der Aufnahme das STIZ kontaktierten, waren die meisten Tiere zur Zeit der Beratung symptomfrei und hatten in einigen Fällen die aufgenommenen Tabletten sogar bereits erbrochen. Der weitere Verlauf der Fälle ist ebenfalls nur in sehr seltenen Fällen bekannt. Aus Erfahrungen des STIZ geht aber hervor, dass einmalige Überdosierungen, wenn auch massiv, eher gut vertragen werden. Die Therapie ist symptomatisch: wurden die Tabletten vor kurzer Zeit aufgenommen und erbricht der Hund nicht, so kann dies mit Apomorphin ausgelöst werden. Zusätzlich kann Aktivkohle verabreicht werden und es sollte zudem auf eine adäquate Hydrierung und eventuelle Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes geachtet werden. Zum Schutz der Magenschleimhaut kann Misoprostol, ein Prostaglandin E2-Analog eingesetzt werden. Auf die Problematik der akzidentellen Aufnahme von Kautabletten mit Entzündungshemmern wurde schon mehrmals hingewiesen (Robinson und Simon, 2004; Robinson und Simon, 2005).

Anpassungen der relevanten Arzneimittelinformationen in der Schweiz wurden ebenfalls veranlasst (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2011).
In 3 weiteren ähnlichen Fällen wurden Cefalexin, Marbofloxacin, oder Ivermectin durch Hunde sowie einmal Benazepril durch eine Katze in Überdosis aufgenommen. Auf die Risiken der Aufnahme von Entwurmungsmitteln für Pferde mit Ivermectin durch Hunde wird ebenfalls in den Arzneimittelinformationen aufmerksam gemacht (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2011). Zudem hat im Jahr 2010 das zuständige Deutsche Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit über die Risiken solcher Aufnahmen gewarnt (BVL, 2010): Die betroffenen Hunde suchten die Tabletten selber auf und frassen sie in einigen Fällen samt Packung. Auf Grund der hohen Dosierung von zum Teil über 20 mg Ivermectin pro Tablette besteht das Vergiftungsrisiko sogar bei Hunden ohne MDR1-Gendefekt. Die toxischen Effekte können bei Hunden ab einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht auftreten (BVL, 2010). In diesem Zusammenhang möchten wir nochmals auf wichtige Informationen an die Besitzer hinweisen: Tabletten sollten generell immer direkt vor der Verabreichung aus der Packung genommen und dem Tier direkt verabreicht werden. Nicht aufgenommene Tabletten sollten entsorgt werden.

IVI, Vaccinovigilance: Impfungen gegen die Blauzungenkrankheit

Auch 2010 wurde die obligatorische Impfung von Rindern und Schafen gegen die Blauzungenkrankheit (BT) angeordnet. Dazu wurde als einziger Impfstoff Bovilis BTV8 (Intervet) verwendet. Im Gegensatz zu früheren Jahren konnten Tierhalter auf Gesuch hin von der Impfpflicht dispensiert werden. Dies führte zu einem markanten Rückgang der Meldungen über unerwünschte Wirkungen: 2009 erfolgten noch 1000 Meldungen, 2010 waren es nur noch 179 bei einer nur geringfügig kleineren Anzahl von Impfungen. Die Inzidenz der Berichte über unerwünschte Wirkungen ging von 1 pro 1393 Impfungen im Jahr 2009 auf 1 pro 6088 Impfungen im Jahr 2010 zurück. Auch wenn nur Meldungen berücksichtigt werden, welche als wahrscheinlich oder möglich beurteilt wurden, hat sich die Inzidenz von ca. 1:12‘000 auf ca. 1:24‘000 Impfungen etwa halbiert. Es wird vermutet, dass das Impfobligatorium per se zu vermehrter Aufmerksamkeit und zur einer erhöhten Melderate geführt hatte .
Eine Übersicht über die Herkunft der Meldungen, die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen und die Beurteilung der Kausalität findet sich in Tabelle 3. Ähnlich zum Vorjahr (Müntener et al., 2010) wurden 64 % der Meldungen von Tierärzten, 4 % von Tierhaltern und 32 %

Tabelle 2: Vom STIZ gemeldete akzidentelle Aufnahmen in Überdosis für Carprofen-haltige Präparate. Überdosierung anhand der empfohlenen Dosierung von 4 mg/kg.
(*) Vorbehandlung mit Injektionslösung mit anschliessender akzidentellen Aufnahme.
(**) Durchschnitt: 2 Hunde nahmen 70 x 50mg auf.
(***) Basierend auf Dosierung der Injektionslösung (4 mg/kg).

Tier	Gewicht (kg)	Aufnahme (mg)	mg/kg	Überdosierung
Hund	26	750	28.85	7.21
Hund, Chihuahua	6	2000	333.33	83.33
Hund	10.5	240	22.86	5.71
Hund, Jack Russel Mix	8	400	50	12.5
Hund, Border Collie	25	500	20	5
Hund	23	900	39.13	9.78
Hund, Husky	23	3000	130.43	32.61
Hund	12.5	248 (*)	19.84	4.96
Hund, Jagdhund Mix	25	600	24	6
Hund, Labrador Mix	38	1750 (**)	46.05	11.51
Hund, Labrador Mix	17	1750 (**)	102.94	25.74
Katze	3.1	1000	322.58	80.65 (***)
Katze	1.6	40	25	6.25 (***)

© 2012 Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

von kantonalen Veterinärämtern eingereicht. Beim Rind wurde die Impfung in erster Linie mit Aborten (61 %) in Zusammenhang gebracht und in 16 Fällen wurde die Impfung als mögliche Ursache betrachtet. Dabei trat der Abort innert 2 bis 14 Tagen nach der Impfung gegen BT auf und infektiöse Ursachen konnten ausgeschlossen werden. In diesen Fällen ist es möglich, dass die Impfung oder der durch den Impfakt hervorgerufene Stress zum Abort führte. In 35 Fällen mussten andere Ursachen wie Infektionen oder Zwillingsträchtigkeiten als wahrscheinlichere Ursache für den Abort angenommen werden. In 48 Fällen liess die Meldung auf Grund fehlender Angaben keine ursächliche Beurteilung zu. Zweithäufigste vermutete unerwünschte Wirkungen nach BT-Impfung waren Mastitiden und Veränderungen in der Milch wie zum Beispiel erhöhte Zellzahlen. Bei einem Drittel dieser Meldungen erscheint ein Zusammenhang möglich aber in über 50 % der Fälle waren die Angaben derart summarisch, dass es nicht möglich war Rückschlüsse zu ziehen. Bei den restlichen Fällen konnte ein Kausalzusammenhang ausgeschlossen werden. Tschuor et al. (2009) kamen in der Begleitstudie zur BT-Impfung zum Schluss, dass die Impfung keine nachhaltigen Effekte auf die Herdengesundheit hatte.

7 Meldungen betrafen vermutete allergische Reaktionen nach der Impfung. Allergische Schockreaktionen treten innerhalb Minuten oder weniger Stunden nach Verabreichung auf; sie äussern sich durch Unruhe, Zittern, erhöhte Atemfrequenz, Fieber. In sehr seltenen Fällen kann ein Kreislaufversagen mit tödlichem Ausgang eintreten. Aus

Tabelle 3: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen nach BT-Impfung Jahr 2010. In einer Meldung können mehrere Symptome enthalten sein.

Spezies	total	Meldung durch				Gemeldete Symptome							Beurteilung nach Kausalität				Impfungen total	Impfungen/Meldung
		Tierarzt	Firma	Tierhalter	Kantonales Veterinäramt	Abort	Mastitis, erhöhte Zellzahl in der Milch	tödlich	Reaktion an Impfstelle	Allergische Reaktion	Fieber	verschlechterter AZ	**A** (wahrscheinlich)	**B** (möglich)	**O** (nicht klassifizierbar)	**N** (unwahrscheinlich)		
Rind	168	105	1	5	57								3	39	71	55	1‘022‘833	6‘088
						109								16	48	35		
							16							5	9	2		
								1								1		
									8					8				
										7			2	4	1			
											11		1	6	2	2		
												8		5	2	1		
Schaf	7	6		1											6	1	223‘032	31‘862
								2							2			
						4									4			
Ziegen	3	2			1	1					1	1		1	2		5‘038	1‘679
Alpaca	1	1									1			1				
total	179	114	1	6	58								3	41	79	56		

der Schweiz liegen jedoch keine Meldungen mit tödlichen Ausgang vor. In fast allen Fällen wurde ein Zusammenhang zwischen Impfung und den beobachteten Symptomen als wahrscheinlich oder möglich beurteilt. 7 Meldungen (gegenüber 86 im Jahr 2009) wurden nach der Impfung von Schafen eingereicht. Bei allen diesen Meldungen waren die Angaben für eine definitive Beurteilung nicht ausreichend.

Tabelle 4: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln im Jahr 2010. In einer Meldung können mehrere Symptome enthalten sein.

Spezies		total	Gemeldete Symptome											Beurteilung nach Kausalität			Meldung durch		Impfstoffantigen										Immunserum
			Allergische Reaktion	Reaktion an Impfstelle	Schmerz	verschlechterter AZ	Fibrosarkom	Abort	Tod	mangelnde Wirksamkeit		A (wahrscheinlich)	B (möglich)	O (nicht klassifizierbar)	N (unwahrscheinlich)	Tierarzt	Firma	Kantonales Veterinäramt	Piroplasmose	Staupe/Hcc/Lepto	Katzenseuche/-schnupfen	Tollwut	PCV-2	E. coli	Trichophyton spp.	andere	
Hund		33	16	2		6			1	4		13	10	9	1	24	9		3	24		5				1	
Katze		20	1	1	2	9	5			2		2	11	7		6	14				13	4				1	2
Pferd		1								1			1			1											
Rind		9		1		2			4	2			5	4		5	3	1							5	4	
Schwein		18	1		1			3	12	1		1	4	11	2	6	12						12	3		2	1
Ziege		1								1				1		1										1	
Total		82	18	4	3	17	5	3	17	11		16	31	32	3	43	38	1	3	24	13	9	12	3	6	9	3

IVI, Vaccinovigilance: andere Impfungen

Eine Zusammenfassung der Meldungen nach der Anwendung von anderen immunologischen Arzneimitteln als BTV findet sich in Tabelle 4. Im Jahr 2010 wurden dem IVI 82 Meldungen eingereicht, welche Hund, Katze, Pferd, Rind, Ziege und Schwein betrafen. Keine Meldungen erfolgten nach der Impfung von Schafen, Geflügel oder Kaninchen. Auffällig ist die hohe Anzahl allergischer Reaktionen nach Impfungen beim Hund (meist bei kombinierten Impfungen gegen Staupe, Hepatitis, Parvovirose, Parainfluenza und Leptospirose, sowie Tollwutimpfungen). Kardinalsymptome waren Juckreiz und Oedembildung (insbesondere am Kopf: «Nilpferdkopf»). Bei Katzen wurde nach Impfungen verschiedentlich Erbrechen beobachtet, gelegentlich verbunden mit Juckreiz. Möglicherweise handelt es sich dabei um allergische Reaktionen. Fibrosarkome werden mit Injektionen und Adjuvantien in Verbindung gebracht (EMEA, 2003b); aus der Schweiz wurde im Jahr 2010 über 5 Fälle berichtet. Wiederum gingen Meldungen zu Reaktionen bei Rindern ein, welche innerhalb weniger Stunden nach der Impfung mit einem Lebendimpfstoff gegen Trychophytie gestorben sind. In 2 Fällen wurde der Impfstoff, entgegen den Empfehlungen in der Arzneimittelinformation, nach dem Auflösen über mehrere Tage gelagert. Es liegen keine Daten vor zu den Konsequenzen einer solchen Lagerung bezüglich Abbauprozesse und deren mögliche toxische Wirkungen. Die Impfung gegen das porcine Circovirus führte in 10 Fällen zum Tod einzelner geimpfter

© 2012 Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

Ferkel. Todesfälle ereigneten sich unabhängig vom verwendeten Produkt. Eine Sektion der umgestandenen Ferkel ist aber essentiell zur Beurteilung eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Impfung und Tod. Insbesondere können dadurch andere Ursachen ausgeschlossen werden: In allen 3 Fällen in denen eine Sektion durchgeführt wurde, konnte eine Sepsis diagnostiziert werden. Die Tatsache, dass verschiedene Produkte für die gleiche Symptomatik verantwortlich sind, lässt einen Zusammenhang zwischen Impfstoff und Tod eher unwahrscheinlich erscheinen. Naheliegender ist, dass der Tod eine Folge von Stress durch das Impfen ist.

Schlussfolgerung

Durch die zunehmende Bekanntheit des Vigilance-Systems und dank der Mitwirkung der praktizierenden Tierärzte stieg in den letzten drei Jahren die Anzahl der gemeldeten Fälle kontinuierlich. Dies erhöht die Chance, seltene Ereignisse und seltene Interaktionen zu entdecken und trägt somit wesentlich zur Sicherheit der zugelassenen Tierarzneimittel bei. Die Zusammenarbeit mit dem STIZ erlaubt zudem Probleme zu entdecken, die nicht direkt auf pharmakologische Eigenschaften eines Wirkstoffes sondern auch auf die Anwendung zurückzuführen sind, wie die übermässigen Aufnahmen von Kautabletten zeigen. Wie in früheren Jahren zeigt sich eine Tendenz, eher Reaktionen mit vermuteter Kausalität zu melden. Deshalb möchten wir hier nochmals betonen, dass jede beobachtete Reaktion einer Meldung Wert ist, insbesondere, wenn der Zusammenhang zur Applikation unklar erscheint.

Dank

Wir möchten uns hier bei allen beteiligten Personen bedanken, welche im Laufe des Jahres sich die Zeit nahmen, Meldungen zu erstatten.

Pharmacovigilance des médicaments vétérinaires : annonces d'effets indésirables en 2010

En 2010, la pharmacovigilance vétérinaire a vu augmenter le nombre de cas annoncé à 160. La répartition des annonces est restée similaire aux années précédentes, qu'il s'agisse des espèces concernées ou des classes de médicaments. Ce sont les réactions dûes à des antiparasitaires ou à des anti-infectieux chez les chiens et les chats qui ont été annoncées le plus souvent. On a également rapporté des cas de reconversions et de manifestations allergiques à l'amoxicilline – acide clavulanique chez des chiens. D'autre part, 80 questions relatives à d'éventuels effets indésirables de médicaments vétérinaires ont été traitées par le Centre Suisse d'Information Toxicologique. Certaines de ces questions concernaient une prise exagérée de comprimés à mâcher contenant des substance anti-inflammatoires par des chiens et quelques chats. La vaccinovigilance de l'IVI a enregistré 179 annonces de réactions après des vaccinations contre la fièvre catarrhale ovine et 82 annonces après d'autres vaccinations. La pharmacovigilance augmente les chances de découvrir des cas ou des interactions rares et contribue ainsi de façon décisive à la sécurité des médicaments vétérinaires autorisés.

Vigilanza dei medicamenti per uso veterinario: notifiche degli effetti indesiderati nel 2010

Nell'anno 2010 la vigilanza dei medicamenti a uso veterinario ha registrato un aumento delle notifiche per un totale di 160. La ripartizione delle notifiche giunte, in relazione alla specie animale e alla classe di farmaci, è rimasta sostanzialmente invariata rispetto agli anni precedenti, mentre le notifiche riguardanti reazioni ad antiparassitari o antiinfettivi nei cani e nei gatti sono state inoltrate più di frequente. Sono stati anche segnalati riclassificazioni e manifestazioni allergiche nei cani all'amoxicillina-acido clavulanico. Al Centro Svizzero di Informazione Tossicologica (STIZ) sono state inoltrate 80 domande per probabili effetti indesiderati dovuti a farmaci ad uso veterinario. Alcune di queste richieste erano associate ad un'eccessiva assunzione, da parte di cani e alcuni gatti, di compresse contenenti sostanze antiinfiammatorie. Il centro di vaccinovigilanza dell' IVI ha ricevuto 179 notifiche di reazioni dovute a vaccinazioni contro la malattia della lingua blu e 82 dopo l'uso di altri vaccini. La vigilanza aumenta le probabilità di scoprire eventi e interazioni rare e contribuisce fondamentalmente alla sicurezza dei medicamenti autorizzati.

Literatur

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

Artunez C., Martin E., Cornejo-Garcia J.A., Blanca-Lopez N., R-Pena R., Mayorga C., Torres M.J., Blanca M.: Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other beta-lactams. Curr. Pharm. Des. 2006, 12: 3327–3333.

Blanca Gomez M., Torres M.J., Mayorga C., Perez-Inestrosa E., Suau R., Montanez M.I., Juarez C.: Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2004, 4: 261–266.

BVL: Vergiftungen bei Hunden durch Vectin 22.75 mg-Kautabletten für Pferde. Deutsches Tierärzteblatt. 2010, 3: 322

Cahen Y.D., Wüthrich B.: Drug allergy to the beta-lactam antibiotics clavulanic acid and amoxicillin. Allergy. 1997, 52: 117–118.

Dyer F., Diesel G., Cooles S., Tait A.: Suspected adverse reactions, 2010. Vet. Rec., 2011, 168: 610–613.

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

Edwards R.G., Dewdney J.M., Dobrzanski R.J., Lee D.: Immunogenicity and allergenicity studies on two beta-lactam structures, a clavam, clavulanic acid, and a carbapenem: structure-activity relationships. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1988, 85: 184–189.

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

EMEA/CVMP/205/03-FINAL: Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP), Advisory Notice to veterinary surgeons regarding the development of fibrosarcomas at sites of injection of veterinary medicinal products, London, 2003b.

Gruchalla R.S., Pirmohamed M.: Antibiotic allergy. N. Engl. J. Med. 2006, 354: 601–609.

Kroker R., Scherkl R., Ungemach F.R.: Chemotherapie bakterieller Infektionen: β-lactam-Antibiotika. In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Hrsg. H.H. Frey und W. Löscher, Enke Verlag, Stuttgart, 2010, 423–431.

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

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

Müntener C.R., Bruckner L., Stürer A., Althaus F.R., Caduff-Janosa P.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2009. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2010, 152: 575–583.

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

Raison-Peyron N., Messaad D., Bousquet J., Demoly P.: Selective immediate hypersensitivity to clavulanic acid. The Annals of pharmacotherapy. 2003, 37: 1146–1147.

Robinson A., Simon T.: Rimadyl palatable tablets. Vet. Rec. 2004, 154: 31.

Robinson A., Simon T.: Rimadyl palatable tablets. Vet. Rec. 2005, 157: 267–268.

Sadaghiani L., Robb N., McAndrew R.: Adverse reaction to prophylactic amoxicillin. Eur. J. Prosthodont. Restor. Dent. 2005, 13: 150–153.

Sánchez-Morillas L., Pérez-Ezquerra P.R., Reaño-Martos M., Laguna-Martínez J.J., Sanz M.L., Morales Martínez L.: Selective allergic reactions to clavulanic acid: a report of 9 cases. J. Allergy Clin. Immunol. 2010, 126: 177–179.

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth, Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich, 2011. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.

Torres M.J., Blanca M.: The complex clinical picture of β-lactam hypersentivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. Med. Clin. N. Am. 2010, 94: 805–820.

Torres M.J., Ariza A., Mayorga C., Doña I., Blanca-Lopez N., Rondon C., Blanca M.: Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. J. Allergy Clin. Immunol. 2010, 125: 502–505.e2.

Tschuor A., Hässig M., Kaufmann T., Strabel D.: Abklärung von Aborten und anderen tiergesundheitlichen Problemen im Zusammenhang mit der Blauzungenvirus-Impfung. 2009. Zugänglich unter www.bvet.admin.ch

Weinstein L., Weinstein A.S.: The pathophysiology and pathoanatomy of reaction to antimicrobial agents. Adv. Intern. Med. 1974, 19: 109–134.

Korrespondenz

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

Manuskripteingang: 24. August 2011
Angenommen: 15. November 2011