

Gemeldete unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2005

C. R. Müntener^{1,2}, L. Bruckner³, B. Gassner², D.C. Demuth¹, F. R. Althaus¹, R. Zwahlen²

¹Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, Zürich, ²Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern, ³Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI), Mittelhäusern

Zusammenfassung

Im Jahr 2005 wurden 105 Meldungen über unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) von pharmakologisch aktiven Substanzen und immunologischen Arzneimitteln eingereicht. Dies entspricht eine Zunahme von über 35% gegenüber dem Jahr 2004. Eine Mehrzahl der Meldungen wurde durch praktizierende Tierärzte eingesandt. Wie in früheren Jahren wurden hauptsächlich unerwünschte Wirkungen nach Anwendung von Tierarzneimitteln bei Kleintieren gemeldet (73%). Die am häufigsten betroffene Klasse ist wiederum diejenige der Antiparasitika (48%), welche hauptsächlich extern bei Kleintieren angewendet wurden. Danach folgten, der Häufigkeit nach, Präparate zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen (11%) und die heterogene Gruppe der umgewidmeten Präparate (14%; Anwendung bei einer anderen Tierart oder für eine andere Indikation). Zum ersten Mal wurden 2 Meldungen über die irrtümliche Anwendung von Permethrin-haltigen Spot-on Präparaten bei Katzen übermittelt. Die Auswertung von 20 Meldungen über unerwünschte Wirkungen nach Anwendung von Impfstoffen wird mit dem Schwerpunkt Fibrosarkome bei Katzen präsentiert. Wir freuen uns über die wachsende Beachtung des Vigilanzsystems bei praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten und hoffen, diese Zusammenarbeit weiter entwickeln zu können.

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, Antiparasitika, Permethrin Spot-on, Impfstoffe, Fibrosarkom

Declaration of suspected adverse reactions for veterinary drugs and vaccines in 2005

We received 105 reports of suspected adverse events (SARs) following the use of veterinary drugs for the year 2005. This corresponds to a 35% increase compared to 2004. Practicing veterinarians sent most of these declarations. 73% of these concerned drugs used on companion animals. Antiparasitic drugs approved for topical use were the most frequently represented group with 48%, followed by drugs used to treat gastrointestinal disorders (11%) and drugs used off-label (14%; other target species or other indication). For the first time 2 declarations concerning the application of permethrin containing spot-on preparations used by mistake on cats were received. An overview of 20 declarations about adverse reactions following application of different vaccines is also presented with emphasis on the problem of fibrosarcoma in cats. We are pleased by the growing interest shown by practicing veterinarians for the vigilance system and hope to further develop this collaboration in the future.

Keywords: Pharmacovigilance, Antiparasitics, Permethrin Spot-on, vaccines, fibrosarcoma

Einleitung

Seit der Einführung des neuen Heilmittelgesetzes am 1. Januar 2002 werden Tierärzte, Apotheker und Vertriebsfirmen verpflichtet, unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln zu melden (HMG Art. 59, Anonym 2000). Diese Meldungen werden im Institut für Veterinärpharmakologie der Universität Zürich bearbeitet, bevor sie in anonymisierter Form an Swissmedic weitergeleitet werden (Müntener et al, 2004). Das

Ziel jedes Pharmacovigilance Systems ist die ständige Verbesserung der Tierarzneimittelsicherheit, sowohl für die Patienten, als auch für die verschiedenen Anwender (Tierärzte und Besitzer in erster Linie). Zu diesem Zweck wird für jede Meldung der Kausalzusammenhang zwischen beobachteter Reaktion und applizierten Präparaten nach international normierten Kriterien (sog. ABON-System; EudraLex, 2001; EMEA, 2003) überprüft. Liegen mehrere Berichte

mit einem plausiblen Zusammenhang vor, wird dies als Pharmakovigilanzsignal eingestuft. Treten Signale auf, ordnet die Swissmedic unter Einbezug der betroffenen Instanzen (wie z. B. Vertreiber, Hersteller und ausländische Behörden) Massnahmen zur Verbesserung der Heilmittelsicherheit an, die von einer verschärften Überwachung des betroffenen Arzneimittels bis hin zum Chargenrückruf oder zur Sistierung der Zulassung reichen können. Zusätzlich werden Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln von der Kontrollstelle für immunologische Arzneimittel am Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe, Mittelhäusern erfasst. Wir geben nachfolgend einen Überblick über die 105 (85 Pharmaco-, 20 Vaccinovigilance) im Jahr 2005 gemeldeten unerwünschten Wirkungen. Einige aktuelle Themen werden anschliessend detaillierter vorgestellt.

Die Beurteilung der Meldungen in der Vaccinovigilance

Im Gegensatz zu den Meldungen zur Pharmacovigilance werden Meldungen über unerwünschte Wirkungen nach der Anwendung von immunologischen Arzneimitteln (Vaccinovigilance) von der Kontrollstelle am Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe in Mittelhäusern erfasst. Die Beurteilungen der Meldungen erfolgen grundsätzlich nach den gleichen Gesichtspunkten wie bei der Pharmacovigilance. Die Klassifizierung der Meldungen erfolgt auch nach dem ABON System (EMEA, 2003; Müntener et al., 2004). Dabei werden Meldungen in die folgenden Kategorien betreffs Zusammenhang zwischen Behandlung und unerwünschter Wirkung eingeteilt: «wahrscheinlich» (A), «möglich» (B), «unklassifizierbar» (O) und «kein Zusammenhang» (N).

Immunologische Arzneimittel enthalten abgetötete oder in ihrer Pathogenität abgeschwächte Mikroorganismen. Abgesehen von besonderen Anwendungen, werden sie parenteral verabreicht. Eine milde Fieberreaktion, als Zeichen einer Entzündung, muss als normale, eigentlich aber unerwünschte, Wirkung angesehen werden. Ein besonderes Augenmerk gilt den Gewebsreaktionen an der Injektionsstelle und allergischen Reaktionen. Als Auslöser für die Reaktionen kommen das Antigen (mit den unvermeidlichen Rückständen aus der Herstellung) und allfällige weitere in der Zusammensetzung deklarierte Substanzen (Adjuvantien, Konservierungsmittel) in Frage.

Eine Besonderheit immunologischer Arzneimittel ist die Herstellung in biologischen Systemen (Zellkulturen, embryonierte Hühnereier, Nährböden für Bakterien etc.). Diese schwierig standardisierbare Herstellung verleiht jeder Herstellungsladung spezifische Eigenschaften. Im Falle von Kontaminationen ist es

möglich dass diese nur eine einzige Herstellungsladung betreffen. Die Zuordnung der Meldungen zu Produktionschargen ist deshalb essentiell.

Ergebnisse

Im Jahr 2005 wurde eine deutliche Zunahme von Meldungen verzeichnet. Für das ganze Jahr 2005 sind 85 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln oder nicht-zulassungspflichtigen Produkten eingegangen. Hinzu kommen 20 Meldungen über unerwünschte Wirkungen nach Applikation von immunologischen Arzneimitteln (Impfstoffen), die direkt beim IVI eingegangen sind. Gegenüber dem Total der gemeldeten unerwünschten Wirkungen im Jahr 2004 (62 Meldungen) war somit allein bei den pharmakologisch aktiven Tierarzneimitteln eine Zunahme von über 35% zu verzeichnen. Auf die Umstände, die zu dieser Zunahme geführt haben, wird weiter unten eingegangen. Der zweite Unterschied betrifft die Verteilung der meldenden Personen: Im Jahr 2005 sind 51% der Meldungen (43) von praktizierenden Kolleginnen und Kollegen übermittelt worden, 46% der Meldungen (39 Meldungen) wurden durch Vertriebsfirmen oder Hersteller übermittelt. Die restlichen 3 Reaktionen wurden durch Besitzer gemeldet. Bei den unerwünschten Wirkungen nach Anwendung von immunologischen Arzneimitteln wurden 16 Meldungen von Tierärzten und 4 Meldungen von Vertreiberfirmen eingereicht. Diese Zahlen unterscheiden sich von jenen früherer Jahre insofern, dass zum ersten Mal unerwünschte Tierarzneimittelreaktionen öfters von praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten als von den Vertreibern der Tierarzneimittel gemeldet wurden. Dies zeigt, dass die Information der betroffenen Kreise beim Aufbau eines solchen Systems sehr wichtig ist und Resultate zeigt. So wurden im Jahre 2005 System und Inhalt der Pharmacovigilance an mehreren tierärztlichen Veranstaltungen und Weiterbildungskursen (darunter auch FTVP-Kurs) vorgestellt. Rückmeldungen, die in diesem Rahmen erhalten wurden, zeigen, dass das System zwar bekannt ist, dass aber die Hürde zum einreichen einer Meldung als recht hoch betrachtet wird. Deshalb möchten wir an dieser Stelle betonen, dass obwohl das Ausfüllen eines Formulars die bestmögliche Einschätzung des Falls garantiert, dieser Weg keinesfalls die einzige Möglichkeit darstellt eine UAW-Meldung zu übermitteln. Meldungen sind über alle üblichen Kommunikationswege wie Telefon, Fax, Brief oder E-Mail möglich. Das Meldeformular wurde mit einem entsprechenden Hinweis ergänzt. Nachfolgend wird zuerst in Tabellen 1 und 2 die Auswertung der Meldungen nach Anwendung von Tierarzneimitteln vorgestellt. In der Tabelle 1 werden diese sortiert nach Tierarten dargestellt. Die meisten

Tabelle 1: Anzahl der im Jahr 2005 eingereichten Meldungen sortiert nach Tierarten. Die Mehrheit (73%) der Meldungen betrifft Präparate, die bei Kleintieren angewendet wurden.

Tierart	Anzahl	Total %
Hund	45	53 %
Katze	17	20 %
Pferd/Esel	3	4 %
Rind/Kalb	11	13 %
Schaf	1	1 %
Schwein	3	4 %
Heimtiere	4	4 %
Mensch	1	1 %
Total	85	100 %

gemeldeten UAWs ereigneten sich bei Kleintieren (73%, 62 Meldungen), mit Schwerpunkt bei Hunden (45 von diesen 62 Meldungen). Danach folgen mit absteigender Häufigkeit Rinder (und Kälber, 11 Meldungen) gefolgt von Pferden und Schweinen (je 3 Meldungen). Wiederum zeigt sich hier eine Verteilung zugunsten der Kleintiere, die mit den bisherigen Jahren (Müntener et al., 2004; Müntener et al., 2005) und den im Ausland gemachten Erfahrungen (Keck, 2003a) übereinstimmt. In diesem Rahmen spielten sowohl die grosse Anzahl der für Kleintiere zugelassene Präparate wie auch die neue Regelung für die Umwidmung von Präparaten (Verordnung über die Tierarzneimittel, Anonym, 2004) eine bedeutende Rolle. Die Verteilung der Meldungen nach betroffenen Medikamentenklassen wird in der Tabelle 2 präsentiert. Am häufigsten waren, wie schon in den Jahren 2003 und 2004, die Antiparasitika mit 41 Meldungen (48%) vertreten. Die meisten Meldungen dieser Kategorie betrafen Präparate, die zur externen Anwendung zugelassen sind. Ein im Jahre 2005 in

dieser Kategorie zugelassenes Präparat, das in Form einer Lösung zum aufträufeln (Spot-on-Verfahren) zur Anwendung bei Hunden auf dem Markt gebracht wurde, führte dazu, dass die Melderate für dieses Präparatekategorie überdurchschnittlich hoch war. Die gemeldeten Nebenwirkungen waren bekannt (in der Packungsbeilage beschrieben), meistens harmlos (in Form von Juckreiz, Hautrötung,) und verschwanden dementsprechend fast immer ohne spezifische Behandlung. Im Gegenteil dazu sind Meldungen über schwere UAW nach Anwendung von Spot-on Präparaten bei 2 Katzen eingegangen. Da es sich hier um Präparate handelte, die ausschliesslich für Hunde zugelassen sind, und die für Katzen sehr toxisch sind, verstarb eine der 2 irrtümlich behandelten Katzen nach Exposition mit dem Präparat. Auf die entsprechende Problematik wird unten eingegangen.

Die zweithäufigst vertretene Klasse ist diejenige der umgewidmeten Präparate. Unter dieser Bezeichnung (mit einem fiktiven ATCvet Code «QZ» in Tabelle 2 zusammengefasst) werden alle Reaktionen gesammelt, die nach Anwendung eines Präparates bei einer nicht zugelassenen Zieltierart (oder für eine nicht zugelassene Indikation) auftraten. Es lassen sich aufgrund der grossen Heterogenität dieser Gruppe keine Trends erkennen. Es zeigt sich aber, dass eine sorgfältige Überwachung der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Umwidmung von Arzneimitteln einen wichtigen Bestandteil der Pharmacovigilance darstellt. Die gesammelten Erfahrungen können zur Verbesserung der Sicherheit solcher Einsätze wesentlich beitragen. Die dritthäufigste Gruppe bilden im Jahr 2005 Präparate, die zur Behandlung von Verdauungsstörungen eingesetzt werden. Bei diesen Meldungen handelt es sich meistens um Meldungen zur Unwirksamkeit eines Präparates, welches zur symptomati-

Tabelle 2: Anzahl der Meldungen sortiert nach ATCvet Code. Meldungen unerwünschter Wirkungen bei Hunden und Katzen werden spezifisch aufgelistet. Der Code QZ ist ein fiktiver Code, um Meldungen über UAWs bei umgewidmeten Präparaten (d.h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) zu gruppieren.

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% des Totals)		
	Alle Spezies	Hund	Katze
QA: Gastrointestinaltrakt	9 (11%)	6 (13%)	2 (12%)
QD: Dermatologika	1 (1%)	0	0
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	4 (5%)	1 (2%)	0
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	2 (2%)	2 (4%)	0
QI: Immunbiologika	Siehe Tabelle 3		
QJ: Antiinfektiva	7 (8%)	1 (2%)	0
QM: Muskel- und Skelettsystem	2 (2%)	1 (2%)	0
QN: Nervensystem	3 (4%)	1 (2%)	0
QP: Antiparasitika	41 (48%)	28 (64%)	11 (65%)
QS: Sinnesorgane	1 (1%)	0	0
«QZ»: Umgewidmete Präparate	11 (14%)	3 (7%)	3 (17%)
Nicht-zulassungspflichtige Präparate (ALP registriert, Tierpflegeprodukte)	3 (4%)	1 (2%)	1 (6%)
Total	85	45	17

schen Therapie von Durchfallerkrankungen eingesetzt wird. Angesichts der sehr unterschiedlichen Ätiologie des klinischen Symptoms «Durchfall» muss bei einem solchen Einsatz ohne spezifische, ätiologische Diagnose mit therapeutischen Misserfolgen gerechnet werden. Zusätzlich erhielten wir noch eine Meldung über defektive intravaginale Spiralen bei denen sich der Kunststoffüberzug von der darunter gelegenen Stahllamelle gelöst hatte. Die so über mehrere Zentimeter frei gelegene Kante verursachte beim Herausziehen bei zwei Kühen Vulvaverletzungen, die mit starken Blutungen einhergingen. Der Kausalitätszusammenhang war in diesem Fall eindeutig und die Meldung wurde mit der entsprechenden Beurteilung «A wahrscheinlich» beurteilt.

Die gesamte Kausalitätsbeurteilung der Meldungen ergab, dass 31% (27 Meldungen) nach dem ABON-System als «Möglich» eingestuft wurden, das heisst, die Applikation des Präparates war eine der möglichen Ursachen für die beobachteten unerwünschten Wirkungen (EMA, 2003). Bei 24 Meldungen (28%) konnte sogar die Kausalität als «Wahrscheinlich» betrachtet werden, weil keine andere Ursache als die Applikation des Präparates als Auslöser der Reaktion eruiert werden konnte. In 25% der Fälle lagen zu wenige Informationen vor um einen Entscheid über den Zusammenhang treffen zu können. Diese 22 Meldungen wurden entsprechend in die Kategorie «O Unklassifizierbar» eingestuft.

Bei den immunologischen Arzneimitteln (Tab. 3) betraf die Mehrheit der Meldungen vermutete unerwünschte Wirkungen bei kleinen Haustieren (5 Hunde, 9 Katzen). Meldungen bei diesen Tieren be-

trafen allergische Reaktionen, an der Impfstelle wie auch oedematöse Schwellungen am Kopf, schlechter Allgemeinzustand, ZNS-Störungen, Fibrosarkom und Todesfälle im Anschluss an eine Impfung. In einem Fall wurde über mangelnde Wirksamkeit berichtet. Bei Meldungen von unerwünschten Wirkungen bei Nutztieren standen Fälle von vermuteter mangelnder Wirksamkeit im Vordergrund. Die Meldungen über mangelnde Wirksamkeit bei Schweinen betrafen Durchfallerkrankungen bei Ferkeln, welche trotz einer Impfung der Muttersauen mit einem kombinierten E. coli/Clostridien-Impfstoff, aufgetreten sind. Eine ätiologische Diagnose der Diarrhöe bei den Ferkeln lag allerdings nicht vor. Die Meldungen wurden bezüglich der Kausalität nach dem «ABON» System eingeteilt (EMA, 2003; Müntener et al., 2004). 10 Meldungen wurden als «möglich», 4 als «wahrscheinlich» beurteilt. In 4 Fällen war ein Zusammenhang zwischen Impfung und unerwünschter Wirkung «unwahrscheinlich» und in 2 Fällen lagen nicht genügend Angaben vor, um die Wirkung zu klassifizieren.

Diskussion (Fallbeispiele)

Der erste Fall betrifft die immer wieder vorkommende irrtümliche Anwendung von Spot-on Präparaten auf Permethrin-Basis bei Katzen. Diese Präparate sind ausschliesslich zur Anwendung bei Hunden zugelassen, da sie Permethrin hochdosiert im Bereich von 500 bis über 700 mg pro Milliliter enthalten. Pyrethroide verfügen bei den meisten Säugetieren über eine grosse Sicherheitsmarge. Permethrin ist die am

Tabelle 3: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln im Jahr 2005.

	Unschädlichkeit												mitgeteilt durch		
	Allergische Reaktion	Reaktion an Impfstelle	Ödem (Kopf)	Fibrosarkom	ZNS Störungen	schlechter Allgemeinzustand	ZNS Störungen	tödlicher Ausgang	mangelnde Wirksamkeit	A wahrscheinlich	B möglich	O nicht klassifizierbar	N unwahrscheinlich	TA	Firma
Hund (5)	5	1	4							4	1			5	
Katze (9)	1	2		2	1	2	1	2	1		6	2	1	8	1
Rind (2)								1	1		2			2	
Ziege (1)						1					1			1	
Schwein (3)									3				3		3
Total	6	3	4	2	1	3	1	3	5	4	10	2	4	16	4

häufigsten in Tierarzneimitteln angewendete Substanz dieser Stoffklasse. Der Wirkstoff liegt in den Präparaten in der Regel als Razemat vor. Bezüglich der Geschwindigkeit der Biotransformation und der toxischen Potenz unterscheiden sich die Isomere. Das *trans*-Isomer wird schneller eliminiert und ist unter anderem deshalb weniger toxisch als das *cis*-Isomer (IPCS/INCHEM, 1996; EMEA, 2000). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass das *cis/trans*-Verhältnis die letale Dosis beeinflusst. Bei Mäusen ist nach peroraler Verabreichung einer 75/25 *cis/trans* Mischung mehr als fünf Mal letaler als eine Mischung mit dem umgekehrten 25/75 Isomerenverhältnis. (LD₅₀ 310 mg/kg KGW vs. 1620 mg/kg KGW; IPCS/INCHEM, 1996). Bei den in der Schweiz als Spot-on zugelassenen Präparaten liegt das Verhältnis mit 40/60 zugunsten des *trans*-Isomers vor (Herstellerangaben). Eine solche Mischung weist eine LD₅₀ von 400 mg/kg nach einer oralen Applikation an Ratten auf (EMEA, 2000). Permethrin wird von Warmblütern nach oraler Aufnahme kaum resorbiert und schnell durch Hydrolyse gespalten (Kühnert, 1991). Die dermale LD₅₀ liegt im Bereich von 1 bis 1,5 g/kg (Ungemach, 2003). Die Entgiftung der Pyrethroide im Säugetierkörper erfolgt über Hydrolyse und Oxydierung (Meyer, 1999). Die Moleküle werden anschliessend durch Sulfatierung oder Glukuronidierung wasserlöslich gemacht (IPCS/INCHEM, 1996; Meyer, 1999) und vom Körper eliminiert. In diesem letzten Schritt liegt eine mögliche Erklärung für die erhöhte Empfindlichkeit der Katzen gegenüber Permethrin. Aufgrund ihres Glukuronidierungsdefektes sind Katzen sehr schlecht in der Lage den Wirkstoff über den Stoffwechselweg der Glukuronidierung zu eliminieren (Richardson, 2000). Zusätzlich führt bei Katzen das intensive Pflegeverhalten zu einer repetitiven, oralen Aufnahme und spielt dadurch eine entscheidende Rolle.

Obwohl diese Problematik den praktizierenden Tierärzten bestens bekannt ist, kommt es weltweit regelmässig zu Vergiftungen von Katzen, weil die betroffenen Präparate in der Regel nicht von den Tierärzten, sondern von den Tierbesitzern appliziert werden. Die betroffenen Produkte sind ausnahmslos mit deutlichen Warnhinweisen gekennzeichnet, die sowohl in Form von Warntexten als auch als Piktogramme auf die Gefahr hinweisen (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2006). Dennoch scheinen viele Katzenbesitzer anzunehmen, dass Katzen und kleine Hunde mit denselben Arzneimitteln behandelt werden können. Als Symptome nach der Applikation der Präparate bei Katzen traten unter anderem Muskeltremor, Hyperexzitabilität, Hypersalivation, Erbrechen, Depression, Ataxie, epileptische Anfälle, Anorexie und Tod auf (Meyer, 1999). Die Latenzzeit bis zur Entwicklung von Symptomen kann zwischen einigen Minuten und 3 Tagen schwanken (ASPCA, 2000).

Vergiftungsfälle nach Anwendung solcher Produkte bei Katzen werden mit bedenklicher Regelmässigkeit in Europa und in den USA (ASPCA, 2005) gemeldet. Ein im Jahr 2003 erscheinender Bericht der französischen «Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire» listete zwischen Januar 2001 und September 2002 insgesamt 500 Vergiftungsfälle bei Katzen auf. Davon endeten 8.4% der Zwischenfällen (42 Tiere) tödlich (Keck, 2003b). In Grossbritannien wurde für das Jahr 2003 eine Zunahme solcher Fälle gegenüber dem vorherigen Jahr (18 zusätzliche Fälle) registriert (Dyer, 2004). Im Jahr 2005 sind zum ersten Mal seit Bestehen des Pharmakovigilanz-Projektes 2 entsprechende Meldungen aus der Schweiz eingegangen. Im ersten Fall wurde einer weiblichen 1-jährigen, 4 kg schweren Hauskatze eine volle Pipette mit 744 mg Permethrin als Spot-on Präparat appliziert. Das Tier wurde einem Tierarzt mit «ZNS-Störungen, Zuckungen, Zittern, Salivation und Diarrhoe» (Wortlaut der Meldung) vorgestellt. Nach Waschen des Tieres mit einem Shampoo, einer zusätzlichen Behandlung der Applikationsstelle mit Alkohol sowie eine Behandlung mit Diazepam über 2 Tage konnte sich das Tier erholen und befand sich zur Zeit der Meldung in Genesung. Die Behandlung der zweiten Katze nahm einen gravierenderen Verlauf. Dieses Tier erhielt von seinem Besitzer zwei Pipetten eines Spot-on Präparates. Insgesamt wurden dieser Katze 2.5 g Permethrin appliziert, da es sich um eine Packungsgrösse für Hunde zwischen 10 und 25 kg handelte! Bei der Vorstellung zeigte das Tier «Krämpfe, Apathie, und Salivation» (Wortlaut der Meldung). Eine Sedation mit Diazepam wurde vorgenommen. Der Gesundheitszustand zur Zeit der Meldung war leider nicht mehr zu eruieren. Es ist jedoch fraglich, ob eine Katze die Applikation einer solch hohen Dosis von Permethrin überleben kann. Bei zwei anderen, für Katzen zugelassenen Präparaten, welche Pyrethroide in Kombination mit Piperonylbutoxid enthalten, ist die Pyrethroidkonzentration mindestens 2500 mal geringer als bei den vorher erwähnten Präparaten: Ein Präparat in Form eines Schaumes enthält ungefähr 21 mg Pyrethroide pro 100 ml, ein Spray 13 mg pro g (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2006). Unerwünschte Wirkungen könnten allenfalls durch intensives Ablecken des nassen Felles auftreten; es wird deshalb empfohlen, die Katzen bis zum kompletten Abtrocknen des Felles zu beobachten. Bis jetzt haben wir keine Meldung von unerwünschten Wirkungen nach Anwendung dieser Präparate erhalten.

Bei immunologischen Arzneimitteln betrafen 4 Meldungen allergische Reaktionen bei Hunden, welche innert einer bis 6 Stunden nach Impfung aufgetreten sind. Die Hunde waren 7–8 Jahre alt. In allen Fällen äusserte sich die unerwünschte Wirkung mit oedematösen Schwellungen am Kopf und wurde folgendermassen beschrieben: «Nilpferdkopf, Massives Ge-

sichtsödem, plötzliches Anschwellen des Kopfes, aufgeschwollener Kopf und Nasenrücken». In allen Fällen wurden vorgängig Tollwutimpfstoffe verabreicht. In einem der Fälle wird berichtet, dass «der Hund schon mehrmals mit demselben Impfstoff (andere Batches) geimpft worden war, ohne dass eine Anaphylaxie aufgetreten war». Alle Fälle heilten innert 2 Tagen vollständig ab, alle 4 Hunde wurden mit Kortison und Antihistaminika behandelt. In 3 der 4 Fälle konnten andere Ursachen ausgeschlossen werden. Es ist mit grosser Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Impfung Ursache der Reaktion war. Anaphylaktische Reaktionen nach Injektionen sind ein nicht seltenes Ereignis, erstaunlich sind die 4 Fälle durch das gleichartige Phänomen der ödematösen Schwellung am Kopf. In zwei weiteren Fällen wurde über ein Fibrosarkom bei Katzen berichtet. Seit längerem ist bekannt, dass Impfungen bei Katzen Fibrosarkome induzieren können. In beiden Fällen waren die neoplastischen Veränderungen zwischen den Schulterblättern lokalisiert. Diese Stelle ist nicht unbedingt eine klassische Impfstelle; hingegen ist es die vorgeschriebene Applikationsstelle für Antiparasitika im Spot-on Verfahren.

Effets indésirables dus à des médicaments vétérinaires annoncés en 2005

En 2005, 105 annonces d'effets indésirables dus à des médicaments vétérinaires, qu'ils s'agissent de substances actives pharmacologiquement ou de produits immunologiques, ont été faites. Cela correspond à une augmentation de plus de 35% par rapport à 2004. La majorité des annonces ont été faites par des vétérinaires praticiens. Comme dans les années précédentes, ce sont principalement des effets indésirables après l'application de médicaments chez des animaux de compagnie qui ont été annoncés (73%). La classe la plus concernée était à nouveau celle des antiparasitaires (48%) qui avaient été principalement appliqués par voie externe chez les petits animaux. On trouvait ensuite, par ordre de fréquence, des préparations pour le traitement des troubles gastro-intestinaux (11%) et le groupe hétérogène de préparations reconverties (14% usage pour une autre espèce ou une autre indication). Pour la première fois, deux annonces concernant l'utilisation erronée de spot on contenant de la Permethrine chez des chats ont été transmises. Le dépouillement de 20 annonces relatives à des effets indésirables après l'application de vaccins est présenté avec un accent sur les fibrosarcomes chez les chats. Nous nous réjouissons de la considération croissante que rencontre le système de pharmacovigilance auprès des vétérinaires praticiens et nous espérons par cette collaboration pouvoir continuer à le développer.

Schlussfolgerungen

Die Zunahme der Anzahl Meldungen im Jahr 2005 zeigt, dass die vorgesehene Meldestruktur sich langsam etabliert und eine gute Grundlage zur Verbesserung der Tierarzneimittelsicherheit bietet. Das erwähnte Beispiel der Anwendung von Spot-on Präparaten bei Katzen zeigt aber auch, dass Tierbesitzer besser informiert und in die Meldestruktur noch besser integriert werden müssen, da Tierarzneimittel nach der Abgabe oft mit erheblicher Latenz oder über längere Zeit durch Besitzer zuhause appliziert werden. Die korrekte Information über Heilmittelrisiken bildet deshalb einen Schwerpunkt der Pharmakovigilanz. Er wird dank einer besseren Vernetzung mit der Vaccinovigilance Meldestelle des IVI künftig noch gestärkt werden.

Dank

Wir danken allen beteiligten Personen hier nochmals herzlich für die investierte Zeit. Wir sind auch speziell darüber erfreut, dass praktizierende TierärztInnen zunehmend aktiv an das Pharmacovigilance-Meldesystem teilnehmen.

Effetti indesiderati di medicinali per uso veterinario notificati nell'anno 2005

Nel 2005 sono state inoltrate 105 notifiche di effetti indesiderati su animali (UAWs) provocati da sostanze farmacologiche attive e medicinali immunologici. Questo equivale ad un aumento del 35% rispetto al 2004. Una gran parte delle notifiche sono state inoltrate da veterinari. Come per gli anni passati gli effetti indesiderati dovuti a medicinali si sono avuti maggiormente su piccoli animali (73%). Le classi maggiormente colpite sono come sempre gli antiparassitari (48%) per uso esterno, applicati a piccoli animali. Seguono, per la frequenza, i preparati per la cura di disturbi gastrointestinali (14%) e un gruppo eterogeneo di preparati con cambiamento di destinazione (14%; uso per un'altra specie di animali o per altre indicazioni). Per la prima volta si sono avute 2 notifiche riguardanti dei gatti, de l'utilizzo errato di preparati contenenti permetrina in preparazione spot on. Come punto centrale del risultato delle 20 notifiche die effetti indesiderati per l'utilizzo di vaccini viene presentato il fibrosarcoma nei gatti. Siamo lieti dell'attenzione portata al sistema di sorveglianza da parte dei veterinari e speriamo in una continuata collaborazione.

Literatur

- Anonym*: Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV), SR 812.212.27, 2004.
- ASPCA, American Society for the Prevention of Cruelty to Animals*: National Animal Poison Control Center Case Database: Unpublished Data, Urbana, IL, USA, 1998–2000.
- ASPCA, American Society for the Prevention of Cruelty to Animals*: Don't Use Sparky's Flea Drops on Fluffy - Dog's flea products could be lethal to cats. 3.05.2005, www.aspc.org.
- Dyer F., Mulugeta R., Evans C., Tait A.*: Suspected adverse reactions, 2003. *Vet. Rec.* 2004, 154: 806–808.
- EMA*: Permethrin: Summary Report (2). EMA/MRL/751/00 - FINAL, 2000.
- EMA*: Guideline on causality assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products. EMA/CVMP/552/03, 2003.
- IPCS/INCHEM, International Programme on Chemical Safety*: Data Sheet on Pesticides No. 51: Permethrin, 1996. www.inchem.org
- Keck G.*: 200 cas d'effets indésirables sont déclarés spontanément tous les mois. *La Semaine Vétérinaire* 2003a, 1099:8.
- Keck G.*: Avis CNPV – 01 du 18.03.2003 sur les mesures à prendre pour faire cesser les effets indésirables des spécialités antiparasitaires externes à base de perméthrine utilisées en «spot-on» chez les carnivores domestiques, 2003b.
- Kühnert M.*: Veterinärmedizinische Toxikologie. In: Veterinärmedizinische Toxikologie. Hrsg: M. Kühnert, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, 1991, 102–145.
- Meyer E. K.*: Toxicosis in cats erroneously treated with 45 to 65% permethrin products. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1999, 215: 198–203.
- Müntener C. R., Gassner B., Demuth D. C., Althaus F. R., Zwahlen R.*: Pharmacovigilance für Tierarzneimittel in der Schweiz. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2004, 146: 499–505.
- Müntener C. R., Gassner B., Demuth D. C., Althaus F. R., Zwahlen R.*: Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2004. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2005, 147: 304–310.
- Richardson J. A.*: Permethrin spot-on toxicoses in cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2000, 10(2): 103–106.
- Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, 2006. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.
- Ungemach F. R.*: Antiparasitika. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, Hrsg. W. Löscher, F. R. Ungemach und R. Kroker, Parey Buchverlag, Berlin, 2003

Korrespondenzadresse

Cedric R. Müntener, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich; cedric.muentener@vetpharm.unizh.ch, Fax: 01.635.89.10

Manuskripteingang: 5. April 2006

Angenommen: 8. Mai 2006