

# Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2014

C. R. Müntener<sup>1, 2</sup>, J. Kupper<sup>3</sup>, H. Naegeli<sup>1</sup>, M. Schäublin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, <sup>2</sup>Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern, <sup>3</sup>Tox Info Suisse, Zürich.

## Zusammenfassung

Im Jahr 2014 sind insgesamt 268 Meldungen zu Reaktionen nach Anwendung von zugelassenen Tierarzneimitteln eingereicht worden, eine Zunahme von 7% gegenüber dem vorherigen Jahr. Ähnlich zu früheren Jahren betrafen die am häufigsten gemeldeten Reaktionen vorwiegend Antiparasitika (47.8%) oder Antiinfektiva (9.3%). In 10.8% der Meldungen waren Präparate mit Wirkungen auf das hormonelle System beteiligt. Die am häufigsten betroffenen Tierarten waren Hunde (182 Meldungen), gefolgt von Katzen (58 Meldungen) und Rindern (16 Meldungen). Zusätzlich wurden 33 Meldungen vom toxikologischen Informationszentrum in Zürich (Tox Info Suisse) im Rahmen seiner Beratungstätigkeit aufgenommen und weiterbearbeitet. Unerwünschte Wirkungen von COX-2 Hemmern, sowie Reaktionen nach Anwendung eines neu zugelassenen Präparates mit dem Wirkstoff Buprenorphin werden eingehend diskutiert. Im Rahmen der Vaccinovigilance gab es 124 Meldungen über Reaktionen nach Anwendungen von Impfstoffen, wobei hierzu keine detaillierte Auswertung vorliegt.

**Schlüsselwörter:** Pharmacovigilance, Vaccinovigilance, Antiparasitika, COX-2 Hemmer, Buprenorphin

## Vigilance for veterinary medicinal products: Reports of adverse reactions in the year 2014

During the year 2014, a total of 268 adverse reactions due to Swissmedic-authorized veterinary medicinal products were reported representing an increase of 7% compared to the previous year. Similar to previous years, most of the reactions reported were linked to the use of antiparasitic products (47.8%) or anti-infectives (9.3%). In 10.8% of the reports, reactions were described after the use of products acting on the hormonal system. The affected animal species were primarily dogs (182 reports), cats (58 reports), and cattle (16 reports). Additionally, 33 reports were provided within the frame of consultations with the toxicological information centre in Zurich (Tox Info Suisse). We present a short overview of the safety of COX-2 inhibitors and a series of reactions following the use of a parenteral buprenorphine solution. Finally, the vaccinovigilance program received 124 declarations following the application of various vaccines, but no detailed analysis of those reports is available.

**Keywords:** Pharmacovigilance, vaccinovigilance, antiparasitic products, COX-2 inhibitors, buprenorphine

DOI 10.17236/sat00039

Eingereicht: 26.08.2015  
Angenommen: 14.09.2015

## Einleitung

Unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln und Veterinärimpfstoffen werden in der Schweiz von Swissmedic und dem Institut für Virologie und Immunologie (IVI, Mittelhäusern) entgegengenommen und ausgewertet. Personen wie Tierärzte und Apotheker, die solche Produkte im Rahmen ihres Berufs anwenden oder abgeben, sind verpflichtet, Meldungen zu unbekanntem oder schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zu erstatten (Verordnung über die Arzneimittel Art. 35 Abs. 1; VAM, 2001). Meldungen sollten durch die Fachpersonen an das Institut für Veterinärpharmakologie

der Universität Zürich oder direkt an die zuständige Behörde (Swissmedic und IVI) adressiert werden. Häufig werden aber zunächst Vertriebsfirmen informiert, welche auch verpflichtet sind, die erhaltenen Informationen an Swissmedic weiterzuleiten. Schliesslich können sich auch Tierbesitzer freiwillig am Meldesystem beteiligen (HMG Art. 59 Abs. 4; HMG, 2000). Erfahrungsgemäss wenden sich diese jedoch entweder an die behandelnden Tierärzte oder an Tox Info Suisse für eine unmittelbare Beratung zu einem aktuellen Ereignis. Alle relevanten UAW-Fälle, bei welchen ein Tier Kontakt mit einem Tierarzneimittel hatte, werden anschliessend an Swissmedic weitergeleitet. Das Ziel dieses Vigilance-System

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2014

C. R. Müntener et al.

tems ist die Evaluation der Meldungen nach normierten Kriterien (ABON-System; EMEA, 2003a), um neue bisher unbekannte Risiken oder Änderungen der Eigenschaften bekannter Risiken zu entdecken und risikominierende Massnahmen, wie Anpassungen der Fachinformation in den Rubriken «Unerwünschte Wirkungen», «Vorsichtsmassnahmen» oder «Kontraindikationen» zu treffen. Die Sicherheit für die behandelten Tiere und die Anwender (Tierärzte, Landwirte, Tierbesitzer) steht primär im Vordergrund. Daneben wird bei Tierarzneimitteln für Nutztiere der Schutz der Verbraucher vor unerwünschten Lebensmittlrückständen berücksichtigt. Meldungen über unerwünschte Rückstände können zur Anpassung von Absetzfristen führen. Bei unerwünschten Wirkungen von Impfstoffen wird die Analyse durch die zuständige Stelle des IVI vorgenommen, welche ebenfalls anschliessend die eventuell nötigen Massnahmen ergreift (Müntener et al., 2004). Im Jahr 2014 erhielt die Vaccinovigilance Stelle des IVI 124 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen. Es liegt keine detailliertere Analyse dieser Fälle vor.

Nachfolgend präsentieren wir eine Übersicht über alle im Jahr 2014 eingegangenen Meldungen zu Tierarzneimitteln, die von Swissmedic zugelassen sind sowie deren Auswertung in Bezug auf betroffene Tierarten, Medikamentenklassen und Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion. Die Sicherheit der COX-2 Hemmer sowie Reaktionen bei der Anwendung eines neu zugelassenen Opioids werden spezifisch vorgestellt. Schlussendlich werden die relevanten Beratungsfälle des Tox Info Suisse summarisch präsentiert.

## Meldungen von Swissmedic zugelassenen Tierarzneimitteln

Im Jahr 2014 wurden 268 Meldungen eingereicht, was eine Zunahme um ca. 7% gegenüber 2013 (250 Meldungen) bedeutet. Die Verteilung nach Informationsquellen bleibt mit allen früheren Jahren vergleichbar, wobei 69% (185) der Meldungen von der Industrie, 16% (43) direkt von praktizierenden Tierärzten und 12% (33) von Tox Info Suisse eingereicht wurden. Die 7 restlichen Meldungen kamen von kantonalen Veterinärämtern (5 Meldungen) und Besitzern (2 Meldungen). Ebenfalls vergleichbar mit früheren Jahren ist die Verteilung der betroffenen Zieltierarten: mehr als 89% der Meldungen betrafen Kleintiere (182 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen bei Hunden, 58 bei Katzen), und ca. 6% (16 Meldungen) nach Anwendungen bei Rindern und Kälbern. Über unerwünschte Wirkungen bei anderen Tierarten wurde nur selten berichtet: 3 Meldungen betrafen Schafe und je 2 Meldungen Schweine und Pferde. Für alle anderen Tierarten lag jeweils nur eine einzige Meldung vor. Im Jahr 2014 wurde keine unerwünschte Wirkung bei Anwendern oder Tierärzten gemeldet.

Tabelle 1 listet die 268 eingegangenen Meldungen nach ATCvet-Code mit einer spezifischen Aufteilung für Hunde und Katzen auf. Auch im Jahr 2014 setzte sich der Trend weiter fort (Müntener et al., 2013a), dass die meisten Meldungen unerwünschter Wirkungen nach Anwendung von häufig verkauften Präparatgruppen wie Antiparasitika (128 Meldungen, 47.8%), Entzündungshemmern (25 Meldungen, 9.3%) und Antiinfek-

**Tabelle 1:** Aufteilung der im Jahr 2014 gemeldeten unerwünschten Wirkungen, sortiert nach ATCvet Code, mit spezifischer Darstellung für Hunde und Katzen. Der fiktive Code QZ erlaubt Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei umgewidmeten Präparaten (d.h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) spezifisch zu gruppieren.

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% des jeweiligen Totals)		
	Alle Spezies	Hund	Katze
QA: Gastrointestinaltrakt	5 (1.9%)	5 (2.7%)	0
QB: Blut und blutbildende Organe	2 (0.7%)	0	0
QC: Kardiovaskuläres System	7 (2.6%)	4 (2.2%)	3 (5.2%)
QD: Dermatologika	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	8 (3.0%)	7 (3.8%)	0
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	29 (10.8%)	21 (11.5 %)	8 (13.8%)
QJ: Antiinfektiva	23 (8.6%)	7 (3.8%)	5 (8.6%)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	14 (5.2%)	11 (6.0%)	3 (5.2%)
QM: Muskel- und Skelettsystem	25 (9.3%)	19 (10.4%)	5 (8.6%)
QP: Antiparasitika	128 (47.8%)	99 (54.4%)	19 (32.8%)
QN: Nervensystem	11 (4.1%)	3 (1.6%)	6 (10.3%)
QS: Sinnesorgane	2 (0.7%)	2 (1.1%)	0
«QZ»: Umgewidmete Präparate	11 (4.1%)	2 (1.1%)	9 (15.5%)
ALP registriert, Tierpflegeprodukte,...	2 (0.7%)	1 (0.5%)	0
Total	268	182	58

tiva (23 Meldungen, 8.6%) auftraten. Wiederum erhielten wir wie im Jahr 2013 mehrere Meldungen (14) zu einem kombinierten Antiparasitikum für Hunde mit den Wirkstoffen Fipronil, S-Methopren und Amitraz. Die gemeldeten Symptome waren unter anderen Apathie, Müdigkeit, Lethargie, Ataxie und in seltenen Fällen Erbrechen. Auf Grund solcher unerwünschten Wirkungen, die auf der bekannten Restwirkung von Amitraz auf die präsynaptischen alpha-2 Rezeptoren basieren, wurde die Arzneimittelinformation des Präparates bereits 2013 angepasst. Die Symptome sind meistens selbstlimitierend, können aber, falls nötig, mit Atipamezol antagonisiert werden. Diese Meldungen wurden alle dahingehend eingestuft, dass eine Kausalität zwischen Applikation des Präparates und Reaktion «möglich» war. Weiter erwähnenswert für das Jahr 2014 sind Hormonpräparate, welche mit 29 Meldungen (10.8%) die zweithäufigste Gruppe darstellten. Am häufigsten wurde über eine ungenügende oder zu kurze Wirkung eines Präparates zur Erzielung einer vorübergehenden Unfruchtbarkeit bei Rüden berichtet. In 5 der gemeldeten Fälle wurde die Beobachtung durch einen zu hohen Testosteronspiegel eindeutig bewiesen. Die gemeldete Unwirksamkeit wurde in diesen Fällen als «wahrscheinlich» erachtet. Im Jahr 2014 erhielten wir auch 11 Meldungen zu umgewidmeten Präparaten, 9 davon bei Katzen. Obwohl dies eine Halbierung der Anzahl solcher Meldungen gegenüber dem Vorjahr darstellt, lässt diese Beobachtung auf Grund der Unvollständigkeit eines Spontanmeldesystems keine Aussage über mögliche Trends zu.

Bei 59 Meldungen (22% des Totals) konnte ein Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion eindeutig etabliert werden, d.h. die Kausalität war «wahrscheinlich». In 102 Fällen (38%) konnte mindestens eine Alternativursache identifiziert werden, d.h. die Kausalität wurde nur als «möglich» eingestuft. Schliesslich waren in 92 Fällen (34%) zu wenige Informationen für eine definitive Einteilung verfügbar und in 15 Fällen (6%) konnte einen Zusammenhang ausgeschlossen werden.

## Unerwünschte Wirkungen von COX-2-Hemmern

Bei 10 Meldungen von unerwünschten Wirkungen lag die Ursache in der Anwendung von Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmern bei Hunden oder Katzen. Drei der gemeldeten Fälle beschrieben einen «blutenden Magengeschwür» oder «hämorrhagischen Durchfall» (im Originalwortlaut der Meldungen) unter Behandlung mit Mavacoxib, Robenacoxib oder Cimicoxib. Auf diesen Meldungen basierend, möchten wir kurz auf die Sicherheit der COX-2 Hemmer eingehen. Die Cyclooxygenase-

se-2 ist die zweite, später entdeckte Isoform der Cyclooxygenase, welche zum ersten mal 1990 beschrieben wurde (Fu et al., 1990). Auf Grund seiner Induzierbarkeit (Xie et al., 1991) wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Hemmung dieser Isoform eine gute entzündungshemmende Wirkung mit minimalen unerwünschten Wirkungen mit sich bringen müsste (Jackson und Hawkey, 2000; FitzGerald, 2003). Zwar wurde vor allem beim Menschen eine deutlich bessere Magenverträglichkeit für diese Klasse der COX-Inhibitoren gezeigt (Bombardier, 2002), dennoch wurde auch relativ schnell klar, dass die COX-2-Hemmer unter Umständen trotzdem Magenulzerationen verursachen könnten (Mohammed und Croom, 1999). Dies trifft insbesondere bei einer Überdosierung zu: in höheren Dosen werden beide Isoformen der Cyclooxygenase durch COX-2 Hemmer gehemmt (Raffa et al., 2014). Es wurde auch gezeigt, dass die Inhibition der Cyclooxygenase-2 die Heilung von bereits existierenden Läsionen der Mucosa stark behindern kann (Gretzer et al., 1998; Berenguer et al., 2002). Die letzte Tatsache ist bei einem Therapiewechsel besonders wichtig: Erhielt das Tier zuerst einen konventionellen Entzündungshemmer wie Carprofen oder Meloxicam, darf nicht sofort auf einen COX-2-Hemmer umgestellt werden. Besonders hervorzuheben ist eine Untersuchung von perforierten Magenulzera bei Hunden unter Anwendung von Deracoxib, ein in der Schweiz nicht zugelassener COX-2-Hemmer (Lascelles et al., 2005a). Diese Publikation befasst sich mit einer kleinen Gruppe von schwerwiegenden Fällen, dennoch sind die Schlussfolgerungen für eine sichere Anwendung aller COX-2-Hemmer relevant. Weil in den meisten Fällen Erbrechen als erstes Symptom auftrat, sollten Ulzera bei erbrechenden Hunden unter Therapie mit Entzündungshemmern immer als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Zudem muss die Dosierung solcher Präparate genau wie bei allen anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern eingehalten werden und die Präparate sollten nicht mit anderen Entzündungshemmern oder Glukokortikoiden kombiniert werden (Lascelles et al., 2005a). Wegen der erwähnten Störung der Mucosaheilung durch COX-2-Hemmer sollte eine Umstellung erst nach einer Latenzzeit, welche sich auch nach der Halbwertszeit des vorher applizierten Präparates richtet, vorgenommen werden. Diskutiert wird eine Minimalperiode von fünf bis sieben Tagen (Lascelles et al., 2005b). Besser wäre noch eine Zeit im Rahmen von vier bis fünf Halbwertszeiten des vorher applizierten Präparates. In dieser Zeit findet nämlich bei jedem regelmässig verabreichten Wirkstoff die Gleichgewichtseinstellung auf den neuen Blutspiegel statt (Fichtl, 2005). Leider erweist sich diese Empfehlung bei sehr lang wirkenden Präparaten nicht immer als praktikabel. Diese Zusammenhänge sowie die erwähnten Vorkehrmassnahmen und Anwendungseinschränkungen sind in den jeweiligen Arzneimittelinformationen der

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2014

C. R. Müntener et al.

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2014

C. R. Müntener et al.

betroffenen Präparate aufgelistet (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2015).

## Lokale Reaktionen nach Anwendung eines Opioids bei Hunden und Katzen

Von einer grossen Klinik erhielten wir eine Sammelmeldung über unerwünschte Wirkungen nach Anwendung von Buprenorphin als parenterale Injektionslösung. In rund 25% der 230 Anwendungen bei Hunden und 15% der 130 Anwendungen bei Katzen traten laute Schmerzäusserungen zusammen mit Drehen des Kopfes in Richtung Injektionsstelle, Zucken sowie Abwehrreaktionen auf (Wortlaut der Meldung). Die unerwünschten Wirkungen wurden sowohl bei subkutanen als auch bei intravenösen Injektionen beobachtet. Die letztgenannten Reaktionen sind für eine intravenöse Applikation eher unüblich, solange die Lösung nicht paravenös injiziert wird. Die Meldenden erklärten sich diese Umstände jedoch durch längeres Verweilen eines Katheters mit möglicher Reizung der Gefässe. Dass solche Reaktionen bei ausschliesslich post-operativen intravenösen Injektionen beobachtet wurden, unterstützt diesen Erklärungsversuch zusätzlich. Die Reaktionen waren für die für die Anwender eher unerwartet, da der Wirkstoff Buprenorphin schon lange bei Kleintieren eingesetzt wird. In früheren Jahren wurde hierfür ein Produkt aus der Humanmedizin umgewidmet. Der Unterschied zum neu für die Veterinärmedizin zugelassenen Präparat besteht in der Zusammensetzung. Während das humanmedizinische Präparat in einmal zu verwendenden Ampullen ohne Konservierungsmittel konfektioniert ist, kommt das Veterinärmedizinische Präparat in Flaschen für mehrere Anwendungen und enthält deshalb Chlorocresol als Konservierungsmittel. Die Rolle des Konservierungsmittels wurde in Diskussionen mit Tierärzten indirekt bestätigt: Bei einer Anwendung mit anderen Wirkstoffen in einer Mischspritze zur Prämedikation löste das betroffene Präparat weder bei Katzen noch bei Hunden Reaktionen aus. Die meldende Klinik entschied sich, auf das humanmedizinische Präparat ohne Konservierungsmittel zurück zu wechseln. Der Kausalzusammenhang zwischen Applikation des Präparates und der Schmerzreaktion wurde als wahrscheinlich eingestuft.

## Anfragen an das Tox Info Suisse

Im Jahr 2014 wurden insgesamt 37'420 Beratungsfälle vom toxikologischen Informationszentrum bearbeitet. Dabei betrafen 1'629 Anfragen Tiere, die Reaktionen nach absichtlicher oder akzidenteller Exposition mit Human- oder Tierarzneimitteln zeigten. Gemäss einer vertraglichen Abmachung wurden 73 Fälle aus der letzten Kategorie (Tierarzneimittel bei Tieren) von Tox Info Suisse an Swissmedic übermittelt. Die meisten dieser Anfragen betrafen wie in den letzten Jahren Antiparasitika (48%), gefolgt von Entzündungshemmern (21%) und Antibiotika (13%). Davon wiesen 33 übermittelte Fälle die geforderten Minimal Kriterien auf und konnten in die Datenbank aufgenommen werden. Im Gegensatz zu früheren Jahren wurden nur 4 Fälle von irrtümlichen Anwendungen von Permethrin Spot-On Präparaten bei Katzen verzeichnet. Auf Grund der Natur eines Spontanmeldesystems lässt sich aber nicht sagen, ob dies wirklich eine reduzierte Inzidenz solcher Fälle darstellt. In 11 bzw. 3 Fällen wurde berichtet, dass Hunde und Katzen aromatisierte Tabletten, meistens mit Entzündungshemmern als Wirkstoff, aufnahmen. Eine Katze nahm 400 mg Carprofen auf, was einer circa 20-fachen Überdosierung entspricht. In den meisten Fällen waren die Tiere zum Zeitpunkt der Anrufe (einige Minuten bis Stunden nach Aufnahme der Tabletten) symptomlos.

## Schlussfolgerung

Im Jahr 2014 wurde eine leichte Zunahme der gemeldeten Reaktionen verzeichnet. Dies zeigt, dass sich das System etabliert hat und dass die Meldung von beobachteten unerwünschten Wirkungen zum Alltag in der tierärztlichen Praxis gehört. Die Erkenntnisse aus gemeldeten Ereignissen können zu einer Verbesserung der Tierarzneimittelsicherheit führen. Eine gute Pharmacovigilance-Praxis erhöht zudem die Wahrscheinlichkeit, seltene Ereignisse zu entdecken und entsprechende Massnahmen auslösen zu können.

## Dank

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

## Pharmacovigilance vétérinaire: annonces d'effets indésirables en 2014

En 2014, on a enregistré au total 268 annonces de réactions après l'utilisation de médicaments vétérinaires enregistrés, ce qui représente une augmentation de 7% par rapport à l'année précédente. Comme précédemment, ces réactions concernaient principalement des antiparasitaires (47.8%) ou des anti-infectieux (9.3%). Dans 10.8% des annonces, il s'agissait de médicaments avec des effets sur le système hormonal. Les espèces animales les plus fréquemment concernées étaient les chiens (182 annonces), suivis par les chats (58 annonces) et les bovins (16 annonces). En outre, 33 annonces ont été reçues et traitées par le centre d'information de Zürich (Tox Info Suisse) dans le cadre de ses activités de conseil. On discute plus en détail les effets indésirables des inhibiteurs COX-2 ainsi que les réactions après l'usage d'une préparation nouvellement enregistrée contenant de la Buprénorphine comme substance active. Dans le cadre de la vaccinovigilance, on a relevé 124 annonces de réactions, sur lesquelles il n'est pas fait ici d'étude plus approfondie.

## Vigilanza dei medicinali per uso veterinario: notifiche degli effetti indesiderati nel 2014

Nel 2014, sono state inoltrate 268 notifiche di reazioni dopo l'utilizzo di farmaci veterinari approvati. Questa cifra indica un aumento del 7% rispetto all'anno scorso. Come negli anni precedenti, sono state notificate maggiormente reazioni per antiparassitari (47.8%) o antinfettivi (9.3%). Il 10.8% delle notifiche coinvolgevano preparati con effetti sul sistema ormonale. Le specie più colpite sono state i cani (182 notifiche) seguiti dai gatti (58 notifiche) e dai bovini (16 notifiche). Inoltre, sono state elaborate e registrate nell'ambito della consulenza 33 notifiche del Centro svizzero d'informazione tossicologica di Zurigo (Tox Info Suisse). Gli effetti indesiderati degli inibitori COX-2, così come le reazioni dopo l'applicazione di un preparato recentemente autorizzato e contenente il principio attivo buprenorfina sono in discussione. Nel quadro della vaccinovigilanza ci sono state 124 notifiche di reazioni dopo l'utilizzo di vaccini; in merito non esiste nessuna valutazione dettagliata.

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2014

C. R. Müntener et al.

## Literatur

- Berenguer B., Alarcón De La Lastra C., Moreno F. J., Martín M. J.: Chronic gastric ulcer healing in rats subjected to selective and non-selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Eur. J. Pharmacol.* 2002, 442: 125–135.
- Bombardier C.: An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. *Am. J. Cardiol.* 2002, 89: 3D–9D.
- Fichtl B.: Arzneistoffkonzentration im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit: Pharmakokinetik im engeren Sinn. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Hrsg. A. Aktories, U. Förstermann, F.B. Hofmann und K. Starke, Elsevier Verlag, München, 2009, 64–80.
- FitzGerald G. A.: COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2: 879–890.
- Fu J. Y., Masferrer J. L., Seibert K., Raz A., Needleman P.: The induction and suppression of prostaglandin H<sub>2</sub> synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J. Biol. Chem.* 1990, 265: 16737–16740.
- Gretzer B., Ehrlich K., Maricic N., Lambrecht N., Respondek M., Peskar B. M.: Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach. *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123: 927–935.
- HMG: Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz), SR 812.21, 2000.
- Jackson L. M., Hawkey C. J.: COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: do they really offer any advantages? *Drugs.* 2000, 59: 1207–1216.
- Lascelles B. D. X., Blikslager A. T., Fox S. M., Reece D.: Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005a, 227: 1112–1117.
- Lascelles B. D. X., McFarland J. M., Swann H.: Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet. Ther.* 2005b, 6: 237–251.

Mohammed S., Croom D. W.: Gastropathy due to celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340: 2005–2006.

Müntener C., 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., Bruckner L., Kupper J., Althaus F., Schäublin M.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2012. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2013a, 155: 613–620.

Raffa R., Gudin J., Nalamachu S., Pergolizzi J.: "Selective" COX-1 or COX-2 NSAIDs: time to change a misleading measure. *J. Clin. Pharm. Ther.* 39: 455–456, 2014.

*Tierarzneimittelkompendium der Schweiz*: Hrsg. D. Demuth & C. Müntener, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, 2015. Zugänglich unter [www.tierarzneimittel.ch](http://www.tierarzneimittel.ch).

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

Wallace J. L., Reuter B. K., McKnight W., Bak A.: Selective inhibitors of cyclooxygenase-2: Are they really effective, selective, and GI-safe? *J. Clin. Gastroenterol.* 1998, 27 Suppl 1: S28–S34.

Xie W. L., Chipman J. G., Robertson D. L., Erikson R. L., Simmons D. L.: Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991, 88: 2692–2696.

## Korrespondenz

Cedric R. Müntener  
Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie  
Winterthurerstrasse 260  
CH-8057 Zürich  
E-Mail: [cedric.muentener@vetpharm.uzh.ch](mailto:cedric.muentener@vetpharm.uzh.ch)