

Pharmacovigilance für Tierarzneimittel in der Schweiz

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

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

Zusammenfassung

Die Pharmacovigilance für Tierarzneimittel befasst sich mit der Meldung, Erfassung und Auswertung von Informationen über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Nach der Inkraftsetzung des Heilmittelgesetzes am 1. 1. 2002 wird am Institut für Veterinärpharmakologie der Universität Zürich in Zusammenarbeit mit Swissmedic ein Meldezentrum geführt. TierärztInnen spielen in diesem System zur Überwachung der Heilmittelsicherheit eine Schlüsselrolle indem sie UAWs melden. Die UAWs werden anschliessend nach international anerkannten Kriterien (ABON) auf deren Kausalität hin überprüft. Im ersten vollständigen Betriebsjahr 2003 wurden 58 Meldungen bearbeitet. Die Auswertung zeigt, dass die im Ausland beobachteten Trends auch für die Schweiz gelten: am häufigsten wurden UAWs nach Anwendung von Antiparasitika und Antibiotika bei Kleintieren gemeldet. Die Mehrzahl der Meldungen wurde dem Zentrum von der Industrie gemeldet. Wir möchten die praktizierenden TierärztInnen dazu motivieren, in Zukunft dieses Meldesystem intensiv zu nutzen.

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, unerwünschte Wirkungen (UAW), Tierarzneimittelsicherheit, Kausalität, Antiparasitika

Pharmacovigilance for veterinary drugs

Pharmacovigilance is a system concerned with the acquisition, evaluation and classification of information about suspected adverse drug reactions (SADR). Such a system was developed in Switzerland under the supervision of Swissmedic after the introduction of the federal law on therapeutic products on January 1st 2002. By sending declarations about SADR, veterinary practitioners play a central role in this scheme. The reports are processed according to international standards (ABON) and provide useful hints to enhance the safety of drug usage by both patients and owners. The system acquired 58 reports in its first complete year of operation (2003). Analysis of these reveals that trends observed in foreign countries are also applicable to Switzerland: most of the reports concerned the use of antiparasitic or antibiotic drugs in small animals. The first year also revealed a high percentage of declarations coming from the pharmaceutical companies and the authors would therefore like to encourage practitioners to take a more active part in this scheme.

Keywords: pharmacovigilance, adverse drug reactions, drug safety, causality, antiparasitic drugs

Einleitung

Vigilance (vom lat. *vigilare*: wachsam sein) ist ein Begriff, der normalerweise in der Psychologie gebraucht wird. Die Pharmacovigilance hingegen ist ein Teilgebiet der Pharmakologie. Sie befasst sich mit der Erfassung, Auswertung und Zuordnung von Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Als UAW gilt «jede unbeabsichtigte, schädliche Reaktion, die nach fachgemässer Anwendung eines Heilmittels auftritt» (RL 81/851/EWG, 1981). Grundsätzlich können alle Tierarzneimittel (TAM), also alle Präparate, die zur Prophylaxe, Diagnose, Behandlung oder Beeinflussung physiologischer Funktionen (wie z.B. Hormone) eingesetzt werden, solche Reaktionen hervorrufen.

Warum treten unerwünschte Wirkungen auf, nachdem die Sicherheit jedes Arzneimittels in einem Zulassungsverfahren anhand klinischer Studien vor der Markteinführung ausführlich dokumentiert wurde? Die Frage lässt sich mit einer Wahrscheinlichkeitsrechnung einfach beantworten: es braucht 30 000 Behandlungen um eine seltene UAW, die mit einer Frequenz von 1:10 000 auftritt, mit einer Sicherheit von 95% einmal anzutreffen. Seltene UAWs, und noch unbekanntere Interaktionen werden somit in vielen Fällen erst aufgrund von Rückmeldungen nach der Markteinführung eines Präparates in der täglichen Anwendung unter Praxisbedingungen erstmals beobachtet (Vozeh, 1999).

Gesetzliche Grundlagen

Vor dem 1. Januar 2002 meldeten TierärztInnen UAWs, die sie in der Praxis beobachteten, auf freiwilliger Basis und relativ selten. Nach dem Inkrafttreten des neuen Heilmittelgesetzes (HMG, Anonym, 2000) am 1. Januar 2002 und der damit verbundenen Gründung des Schweizerischen Heilmittelinstitutes Swissmedic, hat sich diese Situation umfassend geändert. Das neue Gesetz führt eine Meldepflicht für Fachpersonen (ÄrztInnen, TierärztInnen und ApothekerInnen) ein:

«Wer Heilmittel an Menschen oder an Tieren gewerbsmässig anwendet oder Heilmittel abgibt, muss dem Institut schwerwiegende oder bisher nicht bekannte unerwünschte Wirkungen und Vorkommnisse sowie Qualitätsmängel ebenfalls melden.» (HMG Art. 59 Abs. 3)

Zusätzliche Bestimmungen über die zu meldenden Ereignisse und die Fristen, die meldepflichtige Personen einhalten müssen, finden sich in der Verordnung über die Arzneimittel (VAM, Anonym, 2001) in Art. 37. Für folgende Beobachtungen besteht eine Meldepflicht: vermutete schwerwiegende UAWs, vermutete, bisher nicht bekannte UAWs und vermutete Qualitätsmängel.

Meldepflicht

Grundsätzlich ist jede unerwünschte Tierarzneimittelwirkung eine Meldung wert! Besonders wichtig sind Meldungen über Nebenwirkungen, deren Folgeschäden gross sind oder die zu einer permanenten Schädigung oder einem andauernden Leistungsabfall führen. Auch Berichte über schon bekannte klinische Nebenwirkungen können sehr wichtig sein: treten sie plötzlich gehäuft auf, kann dies Hinweise auf Qualitätsmängel eines Präparates oder einer bestimmten Charge liefern. Wichtige sicherheitsrelevante Informationen liefern auch Meldungen über:

- zu hohe Rückstandswerte von Arzneimitteln in Lebensmitteln nach dem Einhalten der vorgeschriebenen Absetzfrist. Diese sind lebensmittelrechtlich relevant.
- unerwünschte Wirkungen auf die Anwender von Tierarzneimitteln und Impfstoffen.
- die Unwirksamkeit von Präparaten wegen vorhandener Resistenz gegen Antibiotika oder Antiparasitika.
- eine unerwünschte Ökotoxizität z. B. die Vergiftung von Fischen oder Bienen oder ein stark verzögerter Abbau von Dung auf Weiden aufgrund von Rückständen potenter Antiparasitika.
- den Missbrauch von Tierarzneimitteln sowie Gewöhnung und Abhängigkeit. Sie können juristisch relevant sein. Als Beispiel seien hier die Phencycli-

dinderivate erwähnt. Diese Klasse von Substanzen enthält sowohl sichere und nützliche Anästhetika (z. B. Ketamin), wie auch gefährliche Partydrogen («angel dust»). Die hohen Wirkstoffkonzentrationen prädestinieren die in der Veterinärmedizin eingesetzten Präparate für missbräuchliche Anwendungen.

- Nebenwirkungen nach Anwendung eines umgewidmeten Arzneimittels. Kenntnisse zu UAWs nach Anwendung von Präparaten aus der Humanmedizin bei Kleintieren stehen hier im Vordergrund.
- Wirkungen in Form von Überempfindlichkeitsreaktionen und andere Allergieformen, die nur in seltenen Fällen vorhersehbar sind. Ein gehäuftes Auftreten kann jedoch ein Hinweis auf Abbauprodukte (z. B. bei Antibiotika) geben, die in einem Präparat vorhanden sind (Lagerungsproblem).

Das Pharmacovigilance-Meldesystem

Das Formular zur Meldung einer UAW steht auf der Internetseite des Instituts für Veterinärpharmakologie (www.vetpharm.unizh.ch) oder bei Swissmedic (www.swissmedic.ch) zur Verfügung. Ein ausgefülltes Formular kann per Fax, E-Mail oder Post zurückgeschickt werden. Eine telefonische Kontaktaufnahme ist ebenfalls möglich.

Das UAW-Meldezentrum am Institut für Veterinärpharmakologie in Zürich bietet eine professionelle Aufarbeitung der Meldungen. Für die meldenden TierärztInnen ergibt sich daraus einerseits eine schnelle praxisrelevante Beratung in Notfallsituationen und andererseits die Garantie für Anonymität. Das Pharmacovigilance-Meldesystem wird zudem mit der Wirkstoffdatenbank des Projektes CliniPharm vernetzt (www.clinipharm.ch). Diese laufend aktualisierte Datenbank enthält im Endausbau sämtliche Wirkstoffe, die in der Veterinärmedizin eingesetzt werden, sowie viele Substanzen aus der Humanmedizin, die auch eine tierärztliche Anwendung finden (Umwidmung). Den praktizierenden TierärztInnen werden therapierelevante Daten, sowie Angaben zu bereits bekannten UAWs zur Verfügung gestellt. Diese Verbindung erleichtert die Kausalitätsabklärung neuer UAWs. Die Kombinatorik von neuen Arzneimittelinteraktionen kann auch rasch und zuverlässig ermittelt werden.

Für das Sammeln und die Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Immunbiologika (Vaccinovigilance) ist das Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) zuständig. Eine Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ, Zürich) wird für die Erfassung der unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln, die bei Anwendern auftreten, etabliert. Alle gesammelten Meldungen

werden bei Swissmedic in Bern in einer internen Datenbank abgelegt. Aus dieser werden jährliche Berichte für die praktizierende Tierärzteschaft generiert, die in Fachpublikationen oder auf dem Internet (CliniPharm/Swissmedic) publiziert werden.

Methoden

Kausalitätsbeurteilung

Die Kausalitätsbeurteilung klärt den Zusammenhang zwischen Verabreichung eines Tierarzneimittels und den beobachteten UAWs kritisch ab. Eine international anerkannte Klassifikation, das «ABON-System» (EudraLex, 2001; EMEA, 2003) unterscheidet zwischen vier möglichen Klassen die in Tabelle 1 zusammengefasst werden.

Tabelle 1: Kriterien der Kausalitätsbeurteilung nach dem internationalen ABON-System (EMEA, 2003).

A «Wahrscheinlich»	Es liegt eine klare zeitliche wie pharmako-toxikologische Korrelation vor. Zudem darf keine andere Ursache für die beobachtete Nebenwirkung in Frage kommen.
B «Möglich»	Andere Ursachen können nicht ausgeschlossen werden. Keine lückenlose zeitliche oder pharmako-toxikologische Korrelation.
O «Unklassifizierbar»	Kausalität kann wegen ungenügend detaillierter Information nicht ausreichend beurteilt werden.
N «Keine Kausalität»	Kausalität kann mit grosser Sicherheit ausgeschlossen werden. Es sind genügend Informationen vorhanden. Anforderung an Zuordnung so hoch wie A.

Gemäss den Erfahrungen ausländischer Zentren (Frankreich, Grossbritannien) bildet die Kategorie O den grössten Anteil der eingegangenen Meldungen (Keck, 2003a).

Massnahmen

Neue Informationen über einen bisher nicht beschriebenen Zusammenhang zwischen einer beobachteten UAW und einem Heilmittel stellen für die Pharmacovigilance ein Signal dar (WHO, 2002). Liegt ein Signal vor, analysiert Swissmedic die Situation. Sind Massnahmen nötig, wird mit der Vertriebsfirma die Umsetzung der nötigen Schritte festgelegt. Eine einzige UAW-Meldung führt nur in den seltensten Fällen direkt zu Massnahmen. Wenn jedoch mehrere Meldungen mit einer hoch eingestuften Kausalität (mindestens B, oder besser A) vorliegen, so liegt zumeist ein Signal vor, welches die Verfügung von Mass-

nahmen bewirkt. Die Art der Massnahme hängt stark von der Art der gemeldeten Fälle ab. Liegen gehäuft Meldungen mit ungenügendem Informationsgehalt vor, kann zunächst eine verschärfte Überwachung angeordnet werden. Dabei werden praktizierende TierärztInnen auf mögliche Zwischenfälle aufmerksam gemacht und um aktive Mithilfe gebeten. So lassen sich wertvolle Informationen über die Frequenz einer UAW, über unerwünschte Interaktionen zwischen zwei Präparaten oder zu weiteren Punkten sammeln. Weitere mögliche Massnahmen sind Änderungen der Arzneimittelinformation im Bereich Dosierung, Applikationsintervall, Warnhinweise, Kontraindikationen oder neue Angaben zu Interaktionen. Auf der Arzneimittelverpackung werden gegebenenfalls Warnhinweise angebracht. Werden Qualitätsmängel festgestellt, kann der Rückruf einer Charge angeordnet werden. Zeigen UAW-Meldungen, dass die Arzneimittelsicherheit bei der Anwendung eines Präparates ungenügend ist, kann die Zulassung, temporär oder definitiv widerrufen werden.

Ergebnisse 2003 und Diskussion

Im ersten vollständigen Betriebsjahr der UAW-Meldestelle sind 58 Meldungen über unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln eingegangen. Davon sind 30 Meldungen (52%) durch Vertriebsfirmen von Tierarzneimitteln übermittelt worden. Dies war zu erwarten, da der Art. 36 Abs. 2 der VAM die Arzneimittelvertriebsfirmen explizit verpflichtet, ein UAW-Meldesystem zu unterhalten. Zudem müssen während den ersten 5 Jahren nach einer Neuzulassung so genannte «periodic safety update reports (PSUR)», d. h. periodische Berichte über die Arzneimittelsicherheit eingereicht werden (VAM, Art. 34). Erfreulicherweise wurden bereits im ersten Betriebsjahr der UAW-Meldestelle rund ein Drittel der Meldungen (20) von praktizierenden TierärztInnen übermittelt. Die einzelnen Meldungen von Tierbesitzern (6, 10%) wurden zumeist im Rahmen des Beratungsdienstes des Instituts für Veterinärpharmakologie erhoben. Der offene Zugang zu TAM-Informationssystemen über das Internet, darunter auch CliniPharm, führt dazu, dass viele Tierbesitzer Informationen, die sie von ihrer Tierärztin oder ihrem Tierarzt erhalten haben, überprüfen oder vervollständigen möchten (AnimalPharm, 2004). Die meisten Fragen von Tierbesitzern betrafen Dosierung, unerwünschte Wirkungen und potentielle Nebeneffekte der Präparate.

Aus der Abbildung 1 geht hervor, dass über 80% der Meldungen Kleintiere betraf: dies war zu erwarten, weil in der Schweiz, und in vergleichbaren Industrieländern für Heimtiere deutlich mehr Präparate zugelassen sind als für Nutztiere. Ein anderer Grund für diesen hohen Prozentsatz dürfte auch bei den in der

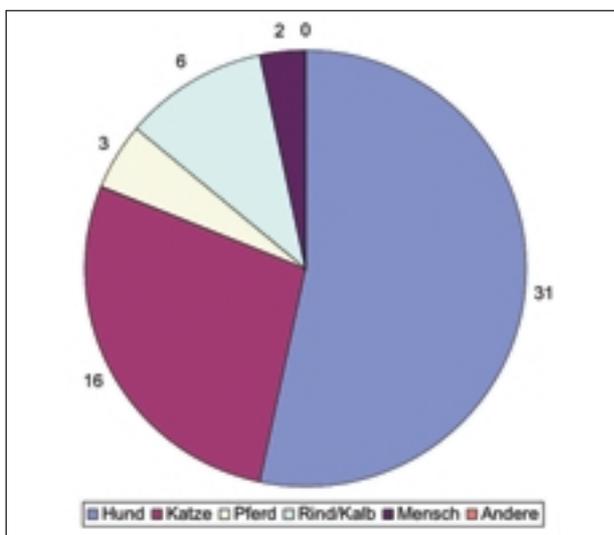


Abbildung 1: Die 58 im Jahr 2003 eingegangenen UAW-Meldungen, nach Tierarten unterteilt. Schaf, Ziege, Schwein, Heim- und Zootiere, für welche keine Meldungen eingegangen sind, wurden als «Andere» zusammengefasst.

Kleintiermedizin geltenden, hohen pharmakotherapeutischen Standards mit gleichzeitigem Einsatz verschiedener Tierarzneimittel liegen. Zudem fallen einem Tierbesitzer, der sein im gleichen Haushalt lebendes Tier intensiv beobachten kann, die Nebeneffekte einer Medikation möglicherweise eher auf. Die Stellung des Tieres innerhalb der Familienstruktur spielt hier eine entscheidende Rolle. Dies erklärt

Tabelle 2: Anzahl der aus der Schweiz erhaltenen Meldungen für das Jahr 2003, aufgeteilt nach Medikamentengruppen. UAWs bei Hunden und Katzen, die über 80% der Meldungen darstellen, werden spezifisch aufgelistet.

Medikamentengruppe	Anzahl Meldungen (% des Totals)		
	Alle Spezies	Hund	Katze
Antiparasitika (externe Applikation)	13 (22%)	12 (40%)	1 (6%)
Antiparasitika (parenteral)	10 (17%)	2 (6%)	6 (38%)
Avermectine	2 (3%)	1 (3%)	0
Nervensystem (ohne Sinnesorgane)	2 (3%)	0	1 (6%)
Anästhetika	1 (2%)	1 (3%)	0
Nicht-steroidale Entzündungshemmer	1 (2%)	0	1 (6%)
Antibiotika	13 (22%)	4 (13%)	5 (31%)
Reproduktion	1 (2%)	0	0
Kardiovaskuläres System	2 (3%)	2 (6%)	0
Sinnesorgane	1 (2%)	1 (3%)	0
Anwender	2 (3%)	0	0
Andere (inklusive Immunbiologika)	11 (19%)	8 (26%)	2 (13%)
Total	58	31	16

die Tatsache, dass in allen Ländern mit einem etablierten Pharmacovigilance-System für Tierarzneimittel Meldungen über UAWs bei Kleintieren durchschnittlich drei Viertel der UAW-Meldungen ausmachen (Keck, 2003a).

In der Tabelle 2 wird die Verteilung der beobachteten UAWs nach Medikamentengruppen dargestellt. Antiparasitika, sowohl zur externen Anwendung (Spot on, pour on) als auch zur parenteraler Applikation (Injektionen, perorale Formulierungen) bildeten die grösste Gruppe mit 25 Meldungen (43%).

Die zweithäufigste Klasse bildeten 13 UAW-Meldungen (22%), die Antibiotika-Anwendungen betrafen. In dieser Kategorie wurden verschiedene Reaktionen beobachtet. Ein interessanter Fall war eine Unverträglichkeitsreaktion bei einer Kuh, bei der «massive Urtikaria» nach Anwendung eines Penicillin-Präparates auftrat. Ein Kalb, das Milch dieser Kuh bekam, zeigte die gleichen Symptome. Somit wurde als Ursache eine allergische Reaktion durch übermässigen Abbau der Muttersubstanz vermutet. Das Allergisierungspotential von Penicillinabbauprodukten ist ein bekanntes Phänomen. Das wichtigste Allergen, das Penicilloyl-Konjugat, entsteht nach einer Reaktion zwischen der Carbonylgruppe des Beta-Laktams und einer Amino-Gruppe eines Proteins (Dewdney, 1977). Das Allergisierungspotential solcher Produkte liegt um ein Mehrfaches höher (bis 1000x) als dasjenige der Ausgangssubstanz (Stewart, 1967). Die Zersetzungsprodukte können je nach Lagerbedingungen schon innerhalb kürzester Zeit in einer wässrigen Lösung entstehen: in einer Penicillin G Lösung wurde der Abbau von 66% der Ausgangssubstanz bei 56°C (Praxisauto im Sommer!) in 30 Minuten beobachtet. Bei 20°C waren es 38% in 24 Stunden (Neffel et al., 1983). Ob dieser Mechanismus dem erwähnten Fall zugrunde lag, konnte allerdings nicht mehr eruiert werden. Die Meldung wurde entsprechend als O «unklassifizierbar» eingestuft.

Nebenwirkungen bei Kleintieren

UAW-Meldungen bei Hunden und Katzen sind in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt.

Hunde

Hier standen UAW-Meldungen nach Anwendung von Antiparasitika im Vordergrund. 40% dieser Meldungen (12) betrafen Antiparasitika, die extern, meistens in Form von Spot-on-Präparaten angewendet wurden. Das Spektrum der beobachteten Reaktionen bewegte sich von «Ekzem, Hautrötungen» oder «Juckreiz», bis zu generalisierten Reaktionen («Ataxie, Speicheln, Erbrechen, Verwirrtheit»). Aber auch Meldungen über Unwirksamkeit von Präparaten lagen vor; beispielsweise wenn eine Infestation nachgewiesen wurde, obschon ein Tier wenige Wochen vorher

antiparasitär behandelt wurde. 13% der Meldungen (4) betrafen Antibiotika. Zwei dieser Fälle werden nachfolgend kurz vorgestellt. Beim ersten Hund war der Verlauf sehr dramatisch. Der Patient wurde über mehrere Wochen wegen einer mukokutanen Dermatose mit einem Cephalexin-Präparat behandelt. Zur Zeit der Meldung hatte der Hund eine hämolytische Anämie und Folgeschäden an Nieren und Leber entwickelt. Der Hämatokrit betrug nur noch 17%. Der betroffene Hund konnte leider nicht mehr gerettet werden. In der Literatur werden immunbedingte hämolytische Anämien (Allergie Typ II) beschrieben, die sich nach längerer Therapie mit Cephalosporin-Antibiotika entwickeln können (Forbes et al., 1972; Manoharan und Kot, 1987; Viraraghavan et al., 2002). Da andere Anämieursachen (Babesiose, Leptospirose sowie autoimmun-hämolytische Anämie, AIHA) ausgeschlossen werden konnten, wurde diese Meldung als A «wahrscheinlich» eingestuft. Der zweite Fall ereignete sich bei einer 9-jährigen Howavart-Hündin nach Injektion eines Cephalosporin-haltigen Präparates aus der Humanmedizin (Umwidmung). Das Tier wurde im Rahmen einer Abklärung auf Fieber unbekannter Ursache intravenös mit diesem Antibiotikum versorgt. Die Hündin war bereits 2 Minuten nach Injektion komatös und verblieb über eine Stunde in diesem Zustand. Nach unterstützender Therapie mit Flüssigkeit und Kortikoiden erholte sie sich vollständig. In diesem Fall lag die Vermutung nahe, dass das Präparat zu schnell injiziert wurde. Das Präparat wurde nämlich, entgegen dem üblichen Vorgehen nicht über eine Infusion, sondern als Bolus über einen Katheter verabreicht. Die Arzneimittelinformation des Humanpräparates warnt ausdrücklich vor UAWs nach zu schneller Injektion («Die Injektion soll langsam, über 3–5 Minuten (keinesfalls unter 3 Minuten), erfolgen...»; (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2004)). Es werden zudem folgende UAWs erwähnt: «Unwohlsein, Kopfschmerzen, Schwindel» und «erhöhte Erregbarkeit». Das epileptische Potential dieser Substanzklasse ist ausreichend in der Literatur dokumentiert (s. z. B. Sugimoto et al., 2003). Die scheinbar widersprüchliche Verbindung zwischen «epileptischem Potential» und Koma lässt sich möglicherweise in diesem Fall über den so genannten «non convulsive status epilepticus (NCSE)» erklären. In der Literatur sind mehrere solche Fälle nach Injektion von Cephalosporinen beschrieben. Der Zustand ist nach Minuten bis Stunden meistens reversibel und zeichnet sich durch Konfusionen bis Stupor oder Koma aus (Abanades et al., 2004). Dieser Fall zeigt, dass bei Umwidmung eines Arzneimittels die Arzneimittelinformation sorgfältig zu beachten ist. Auch bei Anwendung bei einer anderen Spezies müssen grundlegende Charakteristika eines Wirkstoffes berücksichtigt werden. Die Kausalität der vorliegenden Meldung wurde ebenfalls mit A «wahrscheinlich» bewertet.

Katzen

Meldungen nach Anwendung von Antiparasitika waren hier wiederum am häufigsten vertreten. Ein sicherheitsrelevantes Problem stellt die Anwendung von Produkten bei Katzen dar, die nur für die externe Anwendung bei Hunden zugelassen sind. Ihre Anwendung kann für Katzen bedrohliche Konsequenzen haben. Zwischen dem 1.1.2001 und dem 30.9.2002 gingen allein in Frankreich 500 Meldungen ein, die solche Anwendungsfehler betrafen. Davon endeten 42 Fälle tödlich. Diese Beobachtungen führten zur Empfehlung der Französischen «Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire», die Information der Anwender (meistens Tierbesitzer) mit deutlichen Warnhinweisen in der Arzneimittelinformation und auf den Packungen zu verbessern (Keck, 2003b). Das Hauptproblem besteht offensichtlich immer noch in der Annahme vieler Besitzer, dass eine Katze als «kleiner Hund» zu betrachten sei. Die Spezifität der verschiedenen Metabolisierungswege der Katze sowie die höhere Dosierung der für Hunde zugelassenen Produkte zeigen, dass diese Annahme grundlegend falsch ist. Obwohl uns bisher keine solchen Fälle gemeldet wurden, führten die in Frankreich getroffenen Massnahmen dazu, dass die Arzneimittelinformationen der in der Schweiz zugelassenen Präparate von Swissmedic überprüft wurden. Sie erwiesen sich alle als konform. Die zweithäufigste Kategorie von UAW bildeten auch bei Katzen Meldungen nach Anwendung von Antibiotika. Hier wurden hauptsächlich lokale Nebenwirkungen geltend gemacht. Ein Chinolon-Präparat wurde in einigen Meldungen für lokale Schwellungen, Alopecien und Schmerzäusserungen nach subkutaner Injektion verantwortlich gemacht. Solche unerwünschte Wirkungen sind in der Arzneimittelinformation des betroffenen Produktes bereits beschrieben und werden in Berichten ausländischer Arzneimittelbehörden mit einer tiefen Inzidenz erwähnt (1–4% in USA: FDA, 2004). Es bestand hier somit kein spezifischer Handlungsbedarf.

Schlussfolgerungen

Ein funktionierendes Pharmacovigilance-System als Eckpfeiler der Marktüberwachung ist für die Arzneimittelsicherheit zentral. Erst die breite praktische Anwendung eines Tierarzneimittels nach seiner Zulassung erlaubt, auch seltene UAWs zu entdecken und Hinweise auf Anwendungsfehler oder -schwierigkeiten zu erhalten. Dabei kommt den praktizierenden TierärztInnen eine Schlüsselrolle zu. Die Bedeutung dieser Rolle wird mit der Meldepflicht von Medizinalpersonen im neuen Heilmittelgesetz unterstrichen. Wichtig scheint uns, den konkreten Nutzen des Systems für die Tierärzteschaft zu betonen. Praktizie-

rende TierärztInnen, welche UAWs melden, profitieren direkt von der fundierten pharmakotherapeutischen Beratung durch das Meldezentrum. Neben diesem unmittelbaren Nutzen für den Einzelfall profitiert die ganze Tierärzteschaft von den neuen Erkenntnissen, die aufgrund der gemeldeten UAWs entstehen. Die Zusammenarbeit zwischen praktizierenden TierärztInnen, Universitätsinstituten, der Heilmittelbehörde Swissmedic und der Industrie garantiert fortlaufende Verbesserungen und trägt wesentlich zur sicheren Anwendung von Tierarzneimitteln bei. Die Qualität der eingehenden Meldungen ist wichtig für

eine aussagekräftige Kausalitätsbeurteilung, welche wiederum die Art der zu ergreifenden Massnahmen beeinflusst. Wir möchten die praktizierenden TierärztInnen darum ermuntern, in Zukunft dieses Meldesystem intensiv zu nutzen.

Dank

Wir möchten uns bei allen Kolleginnen und Kollegen, welche UAWs melden, herzlich für ihre wertvolle Mitarbeit bedanken.

Pharmacovigilance pour les médicaments vétérinaires en Suisse

La pharmacovigilance pour les médicaments vétérinaires s'occupe de l'annonce, de la collecte et de l'exploitation des informations relatives à des effets secondaires indésirables supposés de médicaments. Suite à la mise en vigueur de la Loi sur les produits thérapeutiques, le 1^{er} janvier 2002, une centrale d'annonce fonctionne à l'Institut de pharmacologie vétérinaire de l'Université de Zurich, en collaboration avec Swissmedic. Les vétérinaires jouent, dans ce système de surveillance de la sécurité des produits thérapeutiques, un rôle clé, par leurs annonces d'effets secondaires indésirables. Ces effets secondaires sont ensuite examinés quant à leur causalité selon des critères reconnus de façon internationale (ABON). Au cours de la première année complète de fonctionnement, 58 annonces ont été traitées. Le dépouillement montre que les tendances observées à l'étranger sont également valables en Suisse: ce sont principalement des effets secondaires liés à l'emploi d'antiparasitaires et d'antibiotiques chez les petits animaux qui sont annoncés. La plus grande partie des annonces a été effectuée par l'industrie. Nous souhaitons motiver les vétérinaires praticiens à utiliser ce système d'annonce de façon intense à l'avenir.

Farmacovigilanza di medicinali veterinari in Svizzera

La farmacovigilanza di medicinali veterinari si occupa della notifica, del rilevamento e della valutazione delle informazioni sui possibili effetti indesiderati (EI) dei farmaci. In collaborazione con l'Istituto di farmacologia veterinaria dell'Università di Zurigo e Swissmedic è stato istituito, dopo l'entrata in vigore per il 1.1.2002 della Legge federale sui medicinali, un centro di notifica. I veterinari annunciando i casi di EI svolgono un ruolo determinante in questo sistema di sorveglianza della sicurezza dei farmaci. Gli EI vengono in seguito esaminati sulla base di criteri riconosciuti a livello internazionale (ABON) sulla causalità. Nel primo anno di esercizio 2003 sono state elaborate 58 notifiche. I risultati mostrano che le tendenze osservate all'estero sono valide pure per la Svizzera: di frequente sono stati notificati EI dopo l'utilizzo di antiparassitari e antibiotici nei piccoli animali. La maggioranza delle notifiche al centro proveniva dall'industria. Desideriamo incentivare maggiormente i veterinari per l'uso più sistematico di questo sistema di notifica in futuro.

Literatur

- Abanades S., Nolla J., Rodriguez-Campello A., Pedro C., Valls A., Farré M.*: Reversible coma secondary to cefepime neurotoxicity. *Ann. Pharmacother.* 2004, 38: 606–608.
- Anonymous*: Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG), SR 812.21. 2000.
- Anonymous*: Verordnung über die Arzneimittel (VAM), SR 812.212.21. 2001.
- AnimalPharm*: FDA communication reminder to vets. *AnimalPharm* 2004, 533:1.
- Arzneimittelkompendium der Schweiz*: Hrsg. J. Morant, Documed AG, Basel, 2004.
- Dewdney J.M.*: Immunology of the antibiotics. In: *The Antigens*. Hrsg. M. Selda, Academic Press, 1977, 73–245.
- EMA/CVMP/552/03*: Guideline on causality assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products, 2003.
- EudraLex*: EU Pharmacovigilance Rules for Human and Veterinary Medicinal Products. In: *EudraLex Volume 9*. Hrsg. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2001.
- FDA*: Cumulative adverse drug experience summaries, Center for Veterinary Medicines. Hrsg. Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA, 2004.
- Forbes C.D., Craig J.A., Mitchell R., McNicol G.P.*: Acute intravascular haemolysis associated with cephalexin therapy. *Postgrad. J. Med.* 1972, 48: 186–188.
- 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.
- Manoharan A., Kot T.*: Cephalexin-induced hemolytic anemia. *Med. J. Aust.* 1987, 147:202.
- Nefel K.A., Muller M.R., Walti M., Erni J., Gugler M., Arrenbrecht S.*: Penicillin-G degradation products inhibit in vitro granulopoiesis. *Br. J. Haematol.* 1983, 54: 255–260.
- RL 81/851/EWG*, Richtlinie 81/851/EWG des Rates vom 28. September 1981 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel 1981, Art 42b.
- Stewart G.T.*: Allergenic residues in Penicillins. *Lancet* 1967, 1(7501): 1177–1183.
- Sugimoto M., Uchida I., Mashimo T., Yamazaki S., Hatano K., Ikeda F., Mochizuki Y., Terai T., Matsuoka N.*: Evidence for the involvement of GABAA receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003, 45: 304–314.
- Viraraghavan R., Chakravarty A.G., Soreth J.*: Cefotetan-induced haemolytic anaemia. A review of 85 cases. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 2002, 21: 101–107.
- Vözeh S.*: Staatliche Kontrolle bei der Einführung und Überwachung neuer Medikamente: Hilfe oder Hemmschuh? *Praxis* 1999, 88: 701–708.
- WHO*: The Importance of Pharmacovigilance (Safety monitoring of medicinal products). Hrsg. World Health Organization (WHO), 2002, 42.

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: 26. April 2004

Angenommen: 21. Mai 2004