

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2011

C. R. Müntener^{1,2}, L. Bruckner³, J. Kupper⁴, F. R. Althaus¹, P. Caduff-Janosa²

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

Zusammenfassung

Im Jahr 2011 wurden 167 Meldungen zu von Swissmedic zugelassenen Tierarzneimitteln eingereicht (2010: 160). Die Verteilung der Meldungen bezüglich betroffener Tierarten und Medikamentenklassen ist mit früheren Jahren vergleichbar: am häufigsten wurde über Reaktionen zu Antiparasitika (39%), Antiinfektiva (20%) oder Entzündungshemmern (11%) bei Kleintieren (85 Meldungen zu Hunden, 27 zu Katzen) gefolgt von Rindern/Kälbern (37 Meldungen) berichtet. 15 Meldungen betrafen Umwidmungen, 8 davon bei Katzen. Zusätzlich wurden 84 Reaktionen im Rahmen der Beratungstätigkeit des Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) in Zürich bearbeitet und an Swissmedic weitergeleitet. Eine erfolgreich mit einem neuen therapeutischen Ansatz behandelte Ivermectinvergiftung bei einem Pony wird als Fallbericht vorgestellt. Schlussendlich gingen bei der Vaccinovigilance Stelle des IVI 60 Meldungen zu Reaktionen nach Anwendungen von diversen Impfstoffen vor allem bei Hunden und Katzen ein.

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, Vaccinovigilance, unerwünschte Wirkungen, Ivermectinvergiftung, Kautabletten

Vigilance for veterinary medicinal products: Reports of adverse reactions in the year 2011

167 adverse reactions of Swissmedic-authorized veterinary medicinal products were reported during the year 2011 (2010: 160). Species and drug classes remain comparable with previous years: most of the reactions occurred following the use of antiparasitic products (39%), anti-infectives (20%) or non-steroidal anti-inflammatory drugs (11%) in companion animals (85 dogs and 27 cats) followed by cattle/calves (37). We received 15 cases of adverse reactions following reconverted use, 8 of them in treated cats. Additionally the Swiss Toxicological Information Centre in Zürich processed 84 enquiries and transmitted them to Swissmedic. One case of a successful new therapy to treat ivermectin poisoning in a pony is presented. Finally, the vaccinovigilance program received 60 declarations following the application of various vaccines, mainly to dogs or cats.

Keywords: pharmacovigilance, vaccinovigilance, adverse reactions, ivermectin poisoning, flavoured tablets

Einleitung

Seit 2002 werden in der Schweiz Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln von Swissmedic und dem Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI, Mittelhäusern) entgegengenommen und ausgewertet. Die Primärmelder sind Tierärzte, welche Ihre Meldungen entweder an ein Meldezentrum oder an die zuständige Vertriebsfirma adressieren. Für Tierärzte und Apotheker sowie für die zuständigen Zu-

lassungsinhaberinnen gilt eine Meldepflicht (Heilmittelgesetz, HMG Art. 59 Abs. 1 für Hersteller und Verreiber und HMG Art. 59 Abs. 3 für Tierärzte und Apotheker; Anonym, 2002). Das Ziel des Pharmacovigilance-Systems ist die Identifikation und Abklärung neuer Risiken (z. B. Entdeckung seltener Ereignisse, Interaktionen oder Qualitätsmängel). Daraus folgen nach Bedarf risikomindernde Massnahmen wie zum Beispiel die laufende Anpassung der Arzneimittelinformation an den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse. Zu diesem

514 Originalarbeiten/Original contributions

Zweck wird jede Meldung nach international normierten Kriterien evaluiert (ABON-System; EMEA, 2003a) und beim Vorliegen eines Signals können Massnahmen wie Anpassung der Rubriken «Unerwünschte Wirkungen» oder «Kontraindikationen» verfügt werden. Die Meldungen können entweder an zwei regionale Zentren, das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich und das STIZ (Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Zürich) und an zwei Behörden, Swissmedic (für Tierarzneimittel) und das IVI (für Veterinärimpfstoffe) adressiert werden oder an die Zulassungsinhaber/Vertreiber des Produktes. 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). In den letzten Jahren zeigte sich, dass Fachpersonen Reaktionen zu Tierarzneimitteln mehrheitlich an Vertreiber und periphere Zentren meldeten. Acht Prozent aller Meldungen (14 im Jahr 2011) wurden direkt über die Vetvigilance Webseite (www.vetvigilance.ch) eingereicht. Eine Analyse der Zugriffe auf diese Seite während 6 Monaten zeigte, dass ca. 70% der durchschnittlich 10 täglichen Besucher die Webseite über einen Link, am häufigsten aus dem Tierarzneimittelkompendium erreichen und, neben der Startseite, vor allem Informationen über die irrtümliche Anwendung von Permethrin Spot-Ons bei Katzen konsultieren. Je 40% der Besucher stammen aus der Schweiz und Deutschland und als direkte Suchbegriffe wurden am häufigsten «vetvigilance» oder «Katzen Permethrin» eingegeben.

Nachfolgend präsentieren wir eine Übersicht über die im Jahr 2011 eingegangenen Meldungen zu Tierarzneimitteln, die von Swissmedic zugelassen sind, sowie deren Auswertung in Bezug auf betroffene Tierarten, Medikamentenklassen und Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion. Auf einige interessante Fälle gehen wir spezifisch ein. Die beim IVI eingegangenen 60 Meldungen zu Reaktionen nach Impfstoffanwendungen werden anschliessend vorgestellt.

Meldungen zu Swissmedic zugelassenen Tierarzneimitteln

Insgesamt wurden im Jahr 2011 167 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln eingereicht. Diese leichte Zunahme von 4% gegenüber den 160 Meldungen des Jahres 2010 zeigt, dass das Meldesystem sich etabliert hat und benutzt wird. Die Quellen der Meldungen blieben auch im Jahr 2011 im Vergleich zu früheren Jahren praktisch unverändert: 49% der Meldungen (81) wurden von Tierärzten über Hersteller oder Vertreiber übermittelt, 22% (37) wurden direkt von praktizierenden Tierärzten an die regionalen Zentren oder Swissmedic und 11 Fälle (6%) wurden von Tierbesitzern oder Vollzugsbehörden übermittelt. Im Jahr 2011 wurde mit

38 Meldungen (23%) eine leichte Zunahme der aus Beratungen des STIZ übermittelten Fälle beobachtet.

Die Übersicht der Meldungen sortiert nach Tierarten und Medikamentenklassen wird auf Tabelle 1 präsentiert. Am häufigsten wurde über unerwünschte Wirkungen bei Kleintieren berichtet: mit insgesamt 112 Meldungen (67% der Gesamtzahl, 85 Meldungen bei Hunden und 27 bei Katzen) bildet diese Gruppe den grössten Anteil. Die starke Vertretung der Kleintiere wird in allen etablierten Pharmacovigilance-Systemen beobachtet: In Deutschland machten die Kleintieren 62% der zwischen 2007 und 2010 eingereichten Meldungen aus (Matthey et al., 2010). Dies wird auf den intensiven Kontakt zwischen Besitzern und deren Tieren zurückgeführt. Danach folgten für das Jahr 2011 in abnehmender Reihenfolge, Rinder und Kälber (37 Meldungen, 22%) und Pferde (7 Meldungen, 4%). Weniger als 5 Meldungen lagen für die restlichen Gruppen über das ganze Jahr vor: Schweine (3 Meldungen), Heim- und Zootiere (3 Meldungen) und Anwender/Besitzer (3 Meldungen). Die letzten 2 Meldungen waren keiner Gruppe zuzuordnen: sie betrafen ein rezeptpflichtiges Präparat mit dem Wirkstoff Ephedrin, welches zur Behandlung der Harninkontinenz bei Hündinnen zugelassen ist. Im ersten Fall wurde einen Verdacht auf Missbrauch durch einen Tierarzt geäussert, im zweiten Fall wurde ein gefälschtes Rezept für die grösste Packung der höchsten Dosierung einer Apotheke vorgestellt. Da die Apothekerin sich beim Tierarzt erkundigte, konnte die Abgabe verhindert werden und der Fall wurde zur Anzeige gebracht.

Die Einteilung der Meldungen nach ATCvet Klassen der betroffenen Präparate ist ebenfalls mit früheren Jahren vergleichbar. Am häufigsten wurden unerwünschte Wirkungen von Antiparasitika gemeldet, eine Klasse, welche 38,9% des Totals ausmachte. Die gemeldeten Reaktionen waren entweder lokaler Natur (Juckreiz, Hautrötung, Haarausfall, Hot-spot) mit oder ohne Verhaltensänderung (z.B. Unruhe) oder sie beschrieben eine vermutete Unwirksamkeit gegen Zecken. Nur in seltenen Fällen war eine Behandlung nötig. Die zweitgrösste Gruppe ist diejenige der Antiinfektiva mit 33 (19,8%) Meldungen. 21 dieser Meldungen beschrieben einen positiven Hemmstoffnachweis nach eingehaltener Absetzfrist (in 12 Fällen wurde der Delvo-Test zum Nachweis in der Milch angewendet). Bei den antimikrobiellen Wirkstoffen wurde auch über die akzidentelle Aufnahme aromatisierter Kautabletten durch Hunde und Katzen berichtet. In einem solchen Fall nahm ein Hund 12,6 g Cefalexin auf, erbrach zweimal und zeigte sonst keine Symptome. Mit 19 (11,4%) Meldungen bildeten Präparate zur Behandlung vom Muskel- und Skelettsystem (meistens nicht-steroidale Entzündungshemmer) die dritt wichtigste Gruppe. Eine Meldung betraf die vermutete Unwirksamkeit einer oralen Lösung mit dem Wirkstoff Meloxicam. Eine Analyse durch den Vertreiber zeigte, dass die retournierte Flasche einen Wirkstoffgehalt enthielt, welcher den Sollwert um 32% übertraf, während die Konzentration des

Tabelle 1: Aufteilung der im Jahr 2011 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	4 (2.4%)	0	0
QB: Blut und blutbildende Organe	1 (0.6%)	0	0
QC: Kardiovaskuläres System	2 (1.2%)	0	1 (3.7%)
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	9 (5.4%)	5 (5.9%)	1 (3.7%)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	9 (5.4%)	8 (9.4%)	1 (3.7%)
QI: Immunbiologika	Siehe Tabelle 2		
QJ: Antiinfektiva	33 (19.8%)	4 (4.7%)	1 (3.7%)
QM: Muskel- und Skelettsystem	19 (11.4%)	16 (18.8%)	6 (22.2%)
QN: Nervensystem	4 (2.4%)	1 (1.1%)	1 (3.7%)
QP: Antiparasitika	65 (38.9%)	47 (55.3%)	7 (25.9%)
QR: Respirationstrakt	2 (1.2%)	0	0
QS: Sinnesorgane	1 (0.6%)	0	0
«QZ»: Umgewidmete Präparate	15 (9%)	2 (2.4%)	8 (29.7%)
ALP registriert, Tierpflegeprodukte, ...	3 (1.8%)	2 (2.4%)	1 (3.7%)
Total	167	85	27

Rückstellmusters in der Norm war. Somit liess sich die gemeldete Unwirksamkeit auf die unzureichende Durchmischung vor der Verabreichung zurückführen. Mit diesem Beispiel möchten wir auf die Wichtigkeit einer korrekten Applikation hinweisen: in der Arzneimittelinformation des betroffenen Präparates wird nämlich auf die Notwendigkeit einer guten Durchmischung vor der Verabreichung hingewiesen (Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, 2012). Die Gruppe der umgewidmeten Präparate stellte zwar nur 9% der Gesamtzahl für das Jahr dar (15 Meldungen), aber 30% der Meldungen betrafen Katzen, was der kleinen Palette der spezifisch für Katzen zugelassenen Präparate entspricht.

In 25 (15%) Fällen erwies sich der Zusammenhang zwischen der beobachteten Reaktion und der Medikamentenverabreichung als wahrscheinlich während in 65 (39%) Fällen mindestens eine Alternativursache identifiziert werden konnte (möglicher Kausalzusammenhang). In 64 Fällen gab es zu wenig Information für eine definitive Beurteilung und in 11 (7%) Fällen wurde eine Kausalität ausgeschlossen.

Ivermectinvergiftung bei einem Pony: neue Therapiemöglichkeit

Im Jahr 2011 wurde eine schwerwiegende Ivermectinvergiftung bei einem sehr mageren Miniatur Shetland Pony von 26 kg gemeldet (Bruenisholz et al., 2012). Das Tier erhielt irrtümlicherweise die für ein 600 kg schweres Pferd vorgesehene Dosis, was einer 27fachen Überdosierung entspricht (5.4 mg/kg statt 0.2 mg/kg Ivermectin).

Das Tier wurde wegen generalisierten epileptischen Anfällen mit darauffolgender Bewusstlosigkeit vorgestellt und zeigte bei Einlieferung weder Palpebral- noch Pupillar- oder Drohreflex. Zunächst wurde es mit Infusionen und Sarmazenil, einem Benzodiazepin-Antagonist behandelt (Mueller et al., 2005). Die Behandlung blieb erfolglos und das Tier zeigte 71 Stunden nach akzidenteller Überdosierung keine Besserung der neurologischen Symptome. Aus diesem Grund wurde versuchsweise eine zur Anwendung in der Humanmedizin zugelassene 20% Lipidemulsion (Sojaöl in Wasser) intravenös verabreicht. Solche Emulsionen sind für die parenterale Ernährung vorgesehen, wurden aber versuchsweise bei Menschen bereits erfolgreich zur Behandlung verschiedener Vergiftungen mit lipophilen Wirkstoffen wie Bupivacain, Clomipramin, Verapamil, oder Propranolol eingesetzt (Fernandez et al., 2011). Da der Einsatz bei Equiden bisher nicht beschrieben wurde, kam ein für Kleintiere beschriebenes Protokoll zur Anwendung (Crandell und Weinberg, 2009; Pritchard, 2010): Das Pony erhielt insgesamt 234 ml der Lipidemulsion, zuerst 1.5 ml/kg als Bolus, gefolgt von 0.25 ml/kg/min über 30 Minuten, was zu einer leichten Besserung führte: die Pupillarreflexe setzten wieder ein und das Tier zeigte Reaktionen auf Lichtimpulse. Erst eine zweite Behandlung nach dem gleichen Protokoll brachte das Tier zum Aufstehen und führte zu einer fast vollständigen neurologischen Erholung: das Pony blieb noch während weiteren 5 Tage blind und konnte 8 Tage nach der zweiten Behandlung in guter Gesundheit entlassen werden.

Ivermectin gehört zur Wirkstoffklasse der Avermectine und wird auf Grund seines breiten Wirkungsspek-

516 Originalarbeiten/Original contributions

trums häufig zur Entwurmung von Pferden eingesetzt. Der Wirkstoff entfaltet seine Wirkung durch Interaktion mit Glutamat-gesteuerten Chloridkanälen (Arena et al., 1992), die zu einer schlaffen Lähmung der Parasiten führt. In höheren Dosierungen bewirkt Ivermectin zusätzlich eine Daueröffnung der GABA-gesteuerten Chloridkanäle (Duce und Scott, 1985). Die Anwendungssicherheit von Ivermectin bei Säugetieren beruht einerseits auf einer niedrigen Empfindlichkeit der Säugetierrezeptoren für Avermectine (Lynagh und Lynch, 2012) und andererseits auf das durch MDR-1 kodierte P-Glykoprotein, einer Pumpe in der Bluthirnschranke, die den Wirkstoff aus dem Hirn herauspumpt, so dass keine Akkumulation stattfinden kann (Fardel et al., 1996). Somit wird zum Beispiel bei behandelten Hunden eine Konzentration von nur ca. 2 nM im Hirn gemessen (Al-Azzam et al., 2007), eine für die Aktivierung der GABA-gesteuerten Chloridkanäle zu niedrige Konzentration (Lynagh und Lynch, 2012). Neurologische Symptome können somit erst beim Ausfall der exkretorischen Funktion auftreten, wie im Falle eines Defektes des kodierenden Gens MDR-1 (wie z. B. bei Hunden der Rassen Collie, Bobtail, usw.; Geyer et al., 2005), bei einer Unterentwicklung der Blut-Hirnschranke (wie bei Neugeborenen und Tieren unter 4 Monaten; Watchko et al., 2001) oder, wie im vorliegenden Fall, bei einer massiven Überdosierung, welche zur Sättigung der Exkretion durch das P-Glykoprotein führt. Im vorliegenden Fall erreichte Ivermectin vor der ersten Behandlung mit der Lipidemulsion einen Spitzenwert von 1930 ng/ml im Plasma, verglichen mit 21–82 ng/ml im Normalfall (Perez et al., 2002). Für die positive Wirkung einer intravenösen Lipidverabreichung wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, von denen die «Lipid sink» Theorie am plausibelsten erscheint. Nach dieser Theorie soll ein lipophiler Wirkstoff aus dem Zentralnervensystem in die durch die Infusion stark vergrösserte Lipidfraktion des Blutes durch eine Verlagerung des Gleichgewichts transferiert werden (Fernandez et al., 2011). Durch hepatischen Metabolismus und direkte Exkretion wird Ivermectin anschliessend aus dem Organismus eliminiert. Die im Laufe des beschriebenen Falles gemessenen Blutwerte, welche nach jeder Lipidinfusion stark anstiegen, scheinen diese Theorie zu bestätigen (Bruenisholz et al., 2012). Inwieweit eine solche Behandlung bei Hunden mit defektem P-Glykoprotein zum Erfolg führen könnte, ist zurzeit noch offen.

Die intravenöse Verabreichung einer Lipidemulsion wurde auch kürzlich zur Behandlung einer Permethrin-Vergiftung bei zwei Katzen angewendet (Brückner und Schwedes, 2012). Es wurden 2 ml/kg als Bolus, gefolgt von 4 ml/kg/h während 4 Stunden verabreicht. Bei einer Katze musste der Zyklus wiederholt werden, während die andere sich schon nach einer einzelnen Verabreichung erholte. Bei beiden Katzen erübrigte sich eine weitere Behandlung. Fälle von irrtümlicher Applikation von Permethrin Spot-Ons bei Katzen werden leider regelmässig gemeldet. Im Jahr 2011 erhielten wir 5 solche Meldungen: 6 der ins-

gesamt 11 behandelten Katzen starben trotz Therapieversuche mit gewöhnlichen Infusionen und Antikonvulsiva, wobei die applizierte Menge Permethrin (bis über 700 mg pro Katze) weniger relevant war als die Latenz zwischen Applikation und Notfallbehandlung durch den Tierarzt. Obwohl der genaue zugrundeliegende Mechanismus der intravenösen Lipidtherapie bei solchen Vergiftungsfällen nicht abschliessend geklärt ist, bietet diese Behandlung auf Grund der geringen Toxizität (mit Ausnahme einiger unerwünschten Wirkungen auf das Pankreas) eine interessante Möglichkeit bei Vergiftungen mit lipophilen Wirkstoffen.

Anfragen an das STIZ

Im Jahr 2011 erhielt das STIZ insgesamt 84 Anfragen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln bei Tieren. Gemäss einer vertraglichen Abmachung werden solche Fälle innerhalb von 15 Tagen an Swissmedic weitergeleitet. Die Zahl entspricht 0,24% der insgesamt 35 576 bearbeiteten Anfragen des Jahres. In den meisten Fällen betrafen die Beratungen Antiparasitika (42,9%), Entzündungshemmer (15,5%) und Antiinfektiva (11,9%). 12 Meldungen, die Swissmedic vom STIZ erhielt, betrafen die akzidentelle Aufnahme von Tabletten mit entzündungshemmenden Wirkstoffen durch Hunde und Katzen. Die grösste aufgenommene Menge betrug ca. 50 Tabletten mit je 100 mg Carprofen, eine ca. 40fache Überdosierung für den 30 kg schweren Hund. Wie in den meisten Fällen erfolgte der Anruf an das STIZ wenige Stunden nach Einnahme und der Hund zeigte zu dieser Zeit keine Symptome. Es liessen sich keine Informationen zum späteren Verlauf einholen. Auf diese Problematik sind wir in einem früheren Bericht bereits spezifisch eingegangen (Müntener et al., 2012): im Vordergrund stehen die stark verbesserte Akzeptanz der Tabletten bei den Tie-

Tabelle 2: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von

Species	total	Gemeldete Symptome						
		Allergische Reaktion	Reaktion an Impfstelle	Schmerz	verschlechterter AZ	Fieber	Durchfall/Erbrechen	Respiratorische Symptome
Hund	35	14	3	3	12	7	6	2
Katze	11		4		5	3	2	1
Rind	2							1
Schwein	5	1	1					
Ziege	5		1		2		1	
Yak	1				1			
Mensch	1		1					
Total	60							

518 Originalarbeiten/Original contributions

insbesondere bei Injektionen in Finger und unabhängig vom versehentlich injizierten Produkt, eine unverzügliche ärztliche Behandlung unerlässlich ist. Ein Débridement der Injektionsstelle und allenfalls eine antibiotische Behandlung stehen dabei im Vordergrund. Besonders schwerwiegende Folgen können Injektionen von Impfstoffen mit öligen Adjuvantien nach sich ziehen.

Im Jahr 2011 wurden auf Gesuch hin 147 Bewilligungen zur Einzeleinfuhr von immunologischen Arzneimitteln erteilt. Es wurden keine Meldungen über unerwünschte Wirkungen nach Anwendung dieser Produkte eingereicht.

Schlussfolgerung

Dank der Mitwirkung der meldenden Tierärzte erhöht sich die Chance, seltene Ereignisse und seltene Interaktionen zu entdecken. 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 oder die irrtümlichen Anwendung von Permethrin Spot-Ons zeigen. In dieser Übersichtsarbeit konnten wir auch eine neuartige erfolgreich eingesetzte Therapie den praktizierenden Tierärzten präsentieren. Am Ende möchten wir nicht unterlassen zu betonen, dass jede beobachtete Reaktion nach wie vor einer Meldung wert ist, insbesondere, wenn der Zusammenhang zur Applikation unklar erscheint.

Dank

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

Pharmacovigilance vétérinaire: effets secondaires indésirables annoncés en 2011

En 2011, 167 annonces concernant des médicaments enregistrés par Swissmedic ont été faites (160 en 2010). La répartition des annonces est comparable aux années précédentes, tant en ce qui concerne les espèces concernées que les catégories de médicaments: les plus fréquentes concernent des réactions aux antiparasitaires (39%), aux anti-infectieux (20%) ou aux anti-inflammatoires (11%) chez les petits animaux (85 annonces concernant des chiens, 27 des chats) suivis par les bovins (37 annonces). 15 annonces concernaient des reconversions, 8 d'entre-elles chez des chats. En outre 84 réactions ont été traitées dans le cadre des activités de conseil du Centre Suisse d'Information Toxicologique de Zürich et ont été transmises à Swissmedic. Le traitement réussi d'une intoxication à l'ivermectine chez un poney avec une nouvelle approche thérapeutique est présenté comme description d'un cas. Finalement 60 annonces de réactions à l'application de vaccins, principalement chez des chiens et des chats ont été faites à l'IVI.

Vigilanza dei medicinali per uso veterinario: notifiche degli effetti indesiderati nel 2011

Nel 2011, sono state presentate a Swissmedic 167 notifiche per farmaci veterinari approvati (2010: 160). La distribuzione delle notifiche riguardanti le specie animali e le classi di farmaci in oggetto è paragonabile a quella degli anni precedenti: il più delle volte si è riferito per reazioni ad antiparassitari (39%), antifettivi (20%) o antinfiammatori (11%) nei piccoli animali (85 notifiche per cani, 27 per i gatti) seguiti da bovini/vitelli (37 notifiche). 15 notifiche riguardano riclassificazioni, 8 delle quali nei gatti. Inoltre, 84 reazioni nell'ambito della consulenza del Centro svizzero d'informazione tossicologica (CSIT) sono state elaborate a Zurigo e inoltrate a Swissmedic. È stato presentato come caso clinico, un trattamento di successo con un nuovo approccio terapeutico per un avvelenamento da Ivermectin in un pony. Infine ci sono state 60 notifiche per l'istituto di vaccinovigilanza IVI per delle reazioni dopo l'impiego di vaccini diversi, soprattutto in cani e gatti.

Literatur

Al-Azzam S. I., Fleckenstein L., Cheng K. J., Dzimianski M. T., McCall J. W.: Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin after oral administration to beagle dogs. *Bio-pharm. Drug Dispos.* 2007, 28: 431–438.

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

Arena J. P., Liu K. K., Paress P. S., Schaeffer J. M., Cully D. F.: Expression of a glutamate-activated chloride current in Xeno-

pus oocytes injected with *Caenorhabditis elegans* RNA: evidence for modulation by avermectin. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1992, 15: 339–348.

Brückner M., Schwedes C. S.: Successful treatment of permethrin toxicosis in two cats with an intravenous lipid administration. *Tierärztl. Prax.* 2012, 40 (K): 129–134.

Bruenisholz H., Kupper J., Müntener C. R., Dally A., Kraemer T., Naegeli H., Schwarzwald C. C.: Treatment of ivermectin overdose in a miniature Shetland pony using intravenous administration of a lipid emulsion. *J. Vet. Intern. Med.* 2012, 26: 407–411.

Crandell D. E., Weinberg G. L.: Moxidectin toxicosis in a puppy successfully treated with intravenous lipids. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2009, 19: 181–186.

Duce I. R., Scott R. H.: Actions of dihydroavermectin B1a on insect muscle. *Br. J. Pharmacol.* 1985, 85: 395–401.

EMA/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, 2003.

Fardel O., Lecureur V., Guillozo A.: The P-glycoprotein multi-drug transporter. *Gen. Pharmacol.* 1996, 27: 1283–1291.

Fernandez A. L., Lee J. A., Rahilly L., Hovda L., Brutlag A. G., Engebretsen K.: The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2011, 21: 309–320.

Geyer J., Döring B., Godoy J. R., Leidolf R., Moritz A., Petzinger E.: Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2005, 28: 545–551.

Lynagh T., Lynch J. W.: Ivermectin binding sites in human and invertebrate Cys-loop receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2012, 33: 432–441.

Matthey C., Saalschmidt F., Wilke A., Ibrahim C.: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Haus- und Nutztieren. Bericht des BVL zu UAW-Spontanmeldungen im Zeitraum 2007 bis 10/2010. *Deutsches Tierärzteblatt.* 2010, 12: 1610–1615.

Mueller J. M., Feige K., Kaestner S. B., Naegeli, H.: The use of sarmazenil in the treatment of a moxidectin intoxication in a foal. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, 19: 348–349.

Müntener C. R., Bruckner L., Stürer A., Althaus F. R., Caduff-Janosa P.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2010. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2012, 154: 57–65.

Perez R., Cabezas I., Godoy C., Rubilar L., Muñoz L., Arboix M., Castells G., Alvinerie M.: Pharmacokinetics of doramectin and ivermectin after oral administration in horses. *Vet. J.* 2002, 163: 161–167.

Pritchard J.: Treating ivermectin toxicity in cats. *Vet. Rec.* 2010, 166: 766.

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, 2012. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.

Watchko J. F., Daood M. J., Mahmood B., Vats K., Hart C., Ahdab-Barmada M.: P-glycoprotein and bilirubin disposition. *J. Perinatol.* 2001, 21 (Suppl 1): S43-S47.

Korrespondenz

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: 20. Juni 2012

Angenommen: 5. September 2012