

PharmakoVigilanz

für Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von
Tierarzneimitteln

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Abteilung Tierarzneimittel, Mauerstraße 39–42, 10117 Berlin, Tel. (0 30) 18 44 4-3 04 44, Fax (0 30) 18 44 4-3 04 09, www.bvl.bund.de

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Dr. Klaus Cußler, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel. (0 61 03) 77-18 00, Fax (0 61 03) 77-12 79, www.pei.de

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Cyclosporin A

Aktuelle Erkenntnisse zur Pharmakovigilanz

von Katrin Kirsch¹, Katja Wedel¹ und Corinna Mangels²

Unter dem Titel „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der Anwendung von Cyclosporin A (Atopica®) bei Hund und Katze“ [1] wurde im letzten Jahr, in Kooperation mit dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), eine Promotionsschrift an der Ludwig-Maximilians-Universität München verfasst. In Ergänzung hat das BVL nun auch die neueren PhV-Daten der Jahre 2011 und 2012 ausgewertet und mit den Ergebnissen der Dissertation verglichen.

Ziel der hier zusammengefassten Dissertation war die Aufbereitung und Bewertung der in der Pharmakovigilanz (PhV)-Datenbank des BVL erfassten Spontanmeldungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Cyclosporin A (CyA) aus dem Zeitraum 1. Januar 2005 bis 31. Dezember 2010 (**Gruppe A**). Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der Analyse von bisher unbekannt, seltenen und/oder schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Weil Daten aus Spontanmeldesystemen keine Inzidenzabschätzungen erlauben, wurde über den gleichen Zeitraum die Frequenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen in einer zweiten Studienpopulation erfasst: Dafür wurde der Datensatz aller mit CyA behandelten Patienten der Medizinischen Kleintierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München ausgewertet (**Gruppe B**).

In der Humanmedizin ist CyA seit den frühen 1980er Jahren zugelassen und wird dort hauptsächlich in der Transplantationsmedizin, aber auch bei schweren Formen rheumatischer Arthritis, bei Psoriasis und atopischer Dermatitis eingesetzt.

Bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Laut Fachinformation von Atopica [2] gehören gastrointestinale Störungen wie Erbrechen, schleimiger oder weicher Kot und Diarrhö (geringgradig ausgeprägt und vorübergehend) sowie, in seltenen Fällen, Lethargie oder Hyperaktivität, Anorexie, gering- bis mittelgradige Gingivahyperplasie, Hautreaktionen wie verruköse Läsionen, Veränderungen des Haarkleides, rote und geschwollene Ohrmuscheln, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe zu den bekannten UAW.

Nicht zu den UAW gezählt, jedoch in den besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt, ist die Tatsache, dass CyA die T-Lymphozyten hemmt, wodurch es zu einer erhöhten Inzidenz klinisch manifester maligner Erkrankungen kommen kann; induziert würden Tumore jedoch nicht. Außerdem konnte bei Labortieren eine Beeinflussung des Insulinspiegels durch CyA beobachtet und eine Glykämie verursacht werden. Nach vierfacher Überdosierung (länger als drei Monate) wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet: hyperkeratotische Bereiche speziell an der Ohrmuschel, schwielenähnliche Veränderungen der Pfoten, Gewichtsverlust resp. reduzierte Gewichtszunahme, Hypertrichose, erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und Eosinopenie.

A. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse der Dissertation

Laut PhV-Datenbank wurden im Zeitraum 1. Januar 2005 bis 31. Dezember 2010 294 UAW zu CyA gemeldet. Betroffen waren

¹ Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

² Ludwig-Maximilians-Universität München

Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nur zum Teil erfassen.

UAW werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAW zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich.

Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAW kommen kann.

Allgemeine Vorbemerkungen

Cyclosporin A: Wirkung und Indikation

CyA ist ein Immunsuppressivum, das unter dem Handelsnamen Atopica (Novartis Tiergesundheit GmbH) für Hunde seit September 2003 und für Katzen seit August 2011 zur oralen Medikation für die Behandlung der atopischen Dermatitis bzw. der chronischen allergischen Dermatitis zur Verfügung steht. CyA wirkt über seine antiinflammatorische und antipruritische Aktivität, es hemmt die Aktivierung von T-Lymphozyten nach Antigenstimulation, indem es die Produktion von Interleukin 2 (IL-2) und anderen T-Zell-Zytokinen vermindert. Zusätzlich hat es die Fähigkeit, die Antigen-präsentierenden Funktionen des Immunsystems der Haut zu hemmen. Gleichfalls blockiert es die Bereitstellung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten, die Bildung von Zytokinen durch Keratinozyten, die Funktionen der Langerhans-Zellen sowie die Degranulation von Mastzellen und somit die Freisetzung von Histamin und proinflammatorischen Zytokinen.

mit 93 Prozent überwiegend Hunde (Katzen 7 Prozent), was v. a. auf der Tatsache beruhen dürfte, dass das Produkt im genannten Zeitraum nur für Hunde zugelassen war. Das Durchschnittsalter betroffener Tiere betrug 7,9 Jahre bei Hunden und 7,8 Jahre bei Katzen. 43 Prozent der Hunde waren männlich, 56 Prozent weiblich, bei einem Prozent war das Geschlecht unbekannt. Die Geschlechtsverteilung war bei Katzen ähnlich. In 79 Prozent der Fälle wurde CyA aufgrund von atopischer Dermatitis verabreicht, in sieben Prozent wegen anderer immunologischer Erkrankungen (z. B. autoimmune hämolytische Anämie, Pemphigus foliaceus), in vier Prozent wegen perianaler Fisteln und in fünf Prozent der Fälle aufgrund anderer Indikationen (z. B. eosinophile Plaques, Pruritus oder Stomatitis).

Die Auswertung der Daten ergab einen statistischen Zusammenhang zwischen der Applikationshäufigkeit und dem Symptom „Erbrechen“. Durchschnittlich zeigen die Daten eine angewandte Dosierung die der Dosisempfehlung des Herstellers weitgehend entsprach (4,6 bzw. 5 mg/kg). Jedoch wurden in Einzelfällen auch erhebliche Dosisvariationen zwischen 1,3 und 13,9 mg/kg Körpergewicht (KGW) festgestellt. Während die Behandlung von autoimmuner hämolytischer Anämie, perianalen Fisteln, Pemphigus foliaceus oder kutanem Lupus erythematosus gemäß Literatur Dosierungen bis zu 30 mg/kg KGW erfordert [3,4,5,6], werden für die Indikationen atopische und chronische allergische Dermatitis entsprechend der Zulassung 5 mg/kg KGW empfohlen.

Des Weiteren ließ sich ein signifikanter Einfluss des Patientenalters sowie der Komedikation mit nicht-steroidalen Antiphlogostika (NSAID) auf die Entwicklung von Diarrhö feststellen. So scheint sich mit zunehmendem Lebensalter die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Diarrhö zu verringern und bei zusätzlicher Verabreichung von NSAID zu erhöhen. Wechselwirkungen zwischen NSAID und CyA auf molekularer Ebene sind nicht beschrieben [7]. Es kann vermutet werden, dass die beobach-

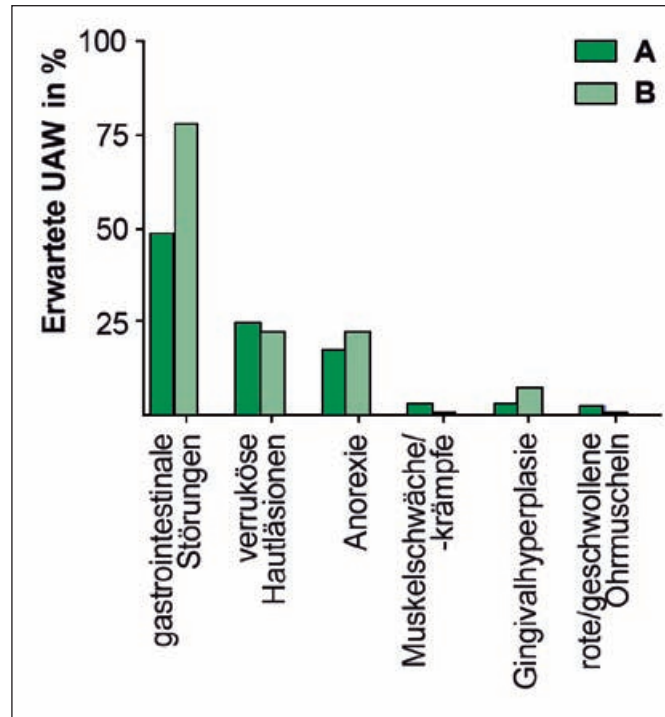


Abb. 1: Relative Häufigkeiten der erwarteten UAW in Gruppe A und B [1]

(Unter dem Oberbegriff der „gastrointestinale Störungen“ verbergen sich in erster Linie die Symptome Erbrechen und Diarrhö [1].)

teten Diarrhöen auf die Reizung des Magen-Darm-Trakts durch NSAID zurückzuführen sind, wobei sich der immunsuppressive Effekt von CyA hemmend auf die Regeneration des geschädigten Gewebes auswirken könnte [8].

Die gleichzeitige Behandlung mit Cephalexin erhöhte statistisch die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient eine Anorexie entwickelte, wohingegen die Behandlung mit Glukokortikoiden die Wahrscheinlichkeit einer Anorexie senkte [1]. Bisher sind Interaktionen zwischen CyA und Cephalexin in der veterinärmedizinischen Literatur nicht beschrieben [1].

In den 294 Meldungen der **Gruppe A** wurden insgesamt 1241 klinische Symptome beschrieben, die 196 verschiedenen Begriffen auf der VeDDRA³ PT-Ebene⁴ (international gebräuchliches System zur Klassifizierung klinischer

Symptome [9]) zugeordnet werden konnten. Die meisten Meldungen wurden als schwerwiegend eingestuft (231 = 78,6 Prozent).

Aus den Patientenakten der Klinik (**Gruppe B**) konnten von insgesamt 104 mit CyA behandelten Patienten 54 selektiert werden, die während der Therapie Anzeichen von einer oder mehreren Nebenwirkungen aufwiesen. Betroffen waren 48 Hunde (89 Prozent) und sechs Katzen (11 Prozent). Das Alter der Patienten variierte zwischen einem und 15 Jahren und lag im Durchschnitt bei 4,4 Jahren. Als Indikationen für die CyA-Therapie wurden perianale Fisteln (26 Prozent), ato-

³ Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities (Tiermedizinisches Wörterbuch für Arzneimittelzulassungsbehörden)

⁴ Die Klassifizierung der zu meldenden Nebenwirkungen im VeDDRA-Code richtet sich nach einem hierarchischen System über vier Stufen: Die höchste Ebene basiert auf dem Organsystem (SOC, System Organ Class), gefolgt von den High Level Terms (HLT, Begriffe der höchsten Ebene), den Preferred Terms (PT, Begriffe der bevorzugten Ebene), und schließlich den Low Level Terms (LLT, Begriffe der untersten Ebene).

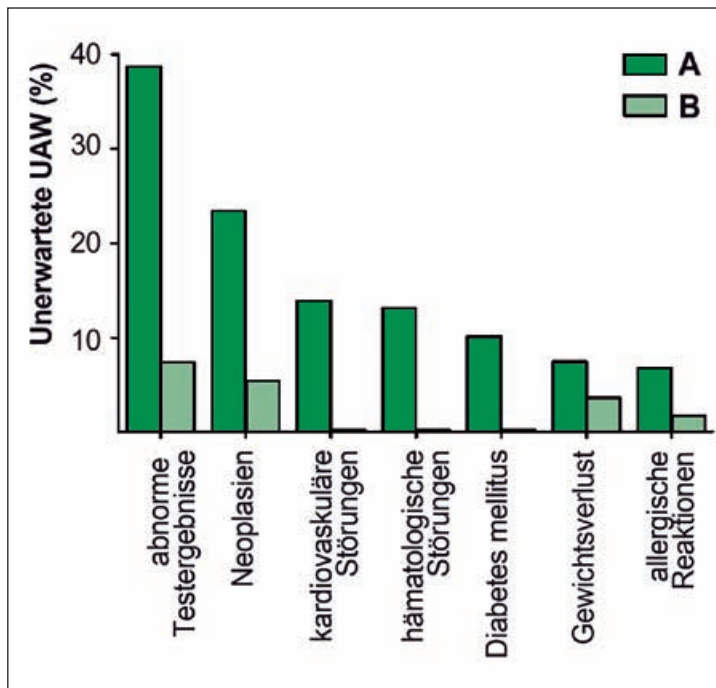


Abb. 2: Relative Häufigkeiten der „unerwarteten“ UAW in Gruppe A und B [1]

pische Dermatitis (20 Prozent), autoimmune hämolytische Anämie (17 Prozent), immunvermittelte Thrombozytopenie (13 Prozent), Inflammatory bowel disease (9 Prozent) und andere (11 Prozent, z. B. eosinophiles Granulom, Stomatitis) genannt. In zwei Prozent der Fälle war die Indikation nicht eindeutig zu bestimmen.

Erwartete UAW

In 227 Fällen der Gruppe A (77 Prozent) wurden „erwartete“ UAW im Sinne der bekannten Nebenwirkungen von CyA gemeldet. Die relativen Häufigkeiten dieser UAW sind in **Abbildung 1** dargestellt. Auch in Gruppe B

konnten die meisten Fälle den erwarteten UAW zugeordnet werden. Sie zeigten sich mit ähnlicher Häufigkeit wie in Gruppe A. Rote und geschwollene Ohrmuscheln bzw. Muskelschwäche oder -krämpfe wurden in Gruppe B nicht beobachtet.

Unerwartete UAW

Anhand der PhV-Datenbank ließen sich auch „unerwartete“ UAW identifizieren, also solche, die nicht in der Packungsbeilage von Atopica aufgeführt sind. Hierzu zählten abnorme Laborwerte (39 Prozent), Neoplasien (23 Prozent), kardiovaskuläre Störungen (14 Prozent), hämatologische Störungen

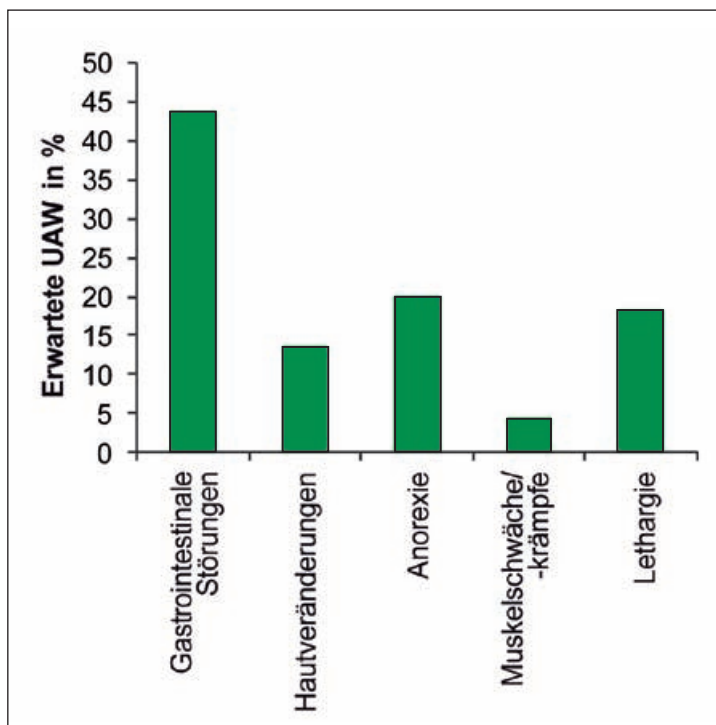


Abb. 3: Relative Häufigkeiten der „erwarteten“ UAW-Meldungen zu Cyclosporin A an das BVL aus den Jahren 2011 und 2012

(13 Prozent), Diabetes mellitus (10 Prozent), Gewichtsverlust (7 Prozent), allergische Reaktionen (7 Prozent) (**Abb. 2**) und andere. Der PT-Term „abnorme Laborwerte“ umfasst hepatische (64 Nennungen), pankreatische (33 Nennungen) und renale Störungen sowie Veränderungen im Elektrolythaushalt (acht Nennungen). Abweichungen der Leberwerte zeigten sich hauptsächlich durch erhöhtes AP (37 Prozent), ALT (34 Prozent), Billirubin (14 Prozent), AST (7 Prozent), GGT (5 Prozent) und GLDH (3 Prozent).

Verschiedenartige Tumore traten bei annähernd 23 Prozent aller ausgewerteten Fälle der Gruppe A-Patienten auf und wurden bei drei Prozent der Gruppe B-Patienten beobachtet. Es konnte statistisch gezeigt werden, dass die Komedikation mit Ketokonazol zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Neoplasie führte.

Die Entwicklung eines Diabetes mellitus wurde bei zehn Prozent aller Tiere der Gruppe A festgestellt. In Gruppe B zeigten sechs Prozent der Patienten Anzeichen für Störungen des Glukosestoffwechsels, wie Polyurie, Polydipsie und Hyperglykämie. Eine mögliche Erklärung für das erhöhte Risiko des Auftretens eines Diabetes mellitus, ist nach aktuellem Kenntnisstand dadurch gegeben, dass CyA die Insulinsekretion vermindert [10] und peripher eine Insulinresistenz hervorrufen kann [11]. Die Daten der Gruppe A zeigten weiterhin, dass sich durch gleichzeitige Verabreichung von Glukokortikoiden das Risiko einer Störung des Glukosestoffwechsels statistisch signifikant erhöhte bis hin zur Entwicklung eines Diabetes mellitus [1].

B. Zusammenfassung der Auswertung der Daten aus den Jahren 2011–2012

In den vergangenen zwei Jahren erreichten das BVL zum Wirkstoff CyA 360 Meldungen mit insgesamt 1716 kodierten Symptomen. Diese Daten komplettieren die Untersuchung von Mangels und bestätigen die bisher gewonnenen Ergebnisse: Auch in den letzten beiden Jahren waren gastrointestinale Störungen (hauptsächlich Erbrechen und Diarrhö) die häufigsten erwarteten Nebenwirkungen (44 Prozent). Weitere bekannte Nebenwirkungen, über die berichtet wurde, sind Lethargie (18 Prozent) und Hyperaktivität, wobei Letzteres lediglich sieben Mal genannt wurde (**Abb. 3**).

Die Gruppe der „unerwarteten UAW“ ist sehr vielfältig, was sicher auch an den sehr individuellen Fallberichten liegt, die hinter diesen Falldaten liegen. Auffällig waren jedoch, wie schon in der Untersuchung von Mangels, die häufigen Meldungen zu veränderten Laborwerten, Neoplasien und Diabetes mellitus.

227 der UAW-Meldungen, die an das BVL gingen, beziehen sich auf Blutwertveränderungen, hierbei stehen Anämie und Hyperglykämie im Vordergrund; 168 Mal wurden abnorme Laborwerte gemeldet, worunter in

erster Line Veränderungen des Blutbildes zu verstehen sind.

In 91 Fällen wurde über das Auftreten von insgesamt 19 verschiedenen Neoplasien berichtet, dabei handelte es sich in 21 Fällen um Lymphome, gefolgt von Tumoren der Haut und Hautanhangsgebilde, nicht spezifizierten Tumoren und palpierbaren Massen.

Ein manifester Diabetes mellitus trat bei 39 Patienten auf. Weiterhin wurden in den vergangenen zwei Jahren zahlreiche Meldungen ausgewertet, die auf eine Entgleisung des Glukosestoffwechsels hinwiesen, beispielsweise Fälle von Polyurie, Polydipsie, Hyperglykämie, aber auch von Störungen des Harnabsatzes allgemein sowie Gewichtsverlust, der mit einem präklinischen Diabetes in Zusammenhang stehen kann.

Andere häufige Nennungen betrafen Störungen der Leber und Nieren, einschließlich des harnableitenden Systems. Allein 85 Meldungen beschrieben Erkrankungen der Leber, hier wurden v. a. Hepathopathien allgemein, Hepatitis, Ikterus und Fettleber genannt.

Über kardiovaskuläre Störungen wurde ebenfalls berichtet, jedoch in deutlich geringerem Maße als es die Daten der Vorjahre zeigten. Neurologische Ausfallerscheinungen, hier stehen Ataxie, Krämpfe, Muskelzittern und Verhaltensänderungen im Vordergrund, wurden als Begleitsymptomatik zu anderen schwerwiegenden organischen Problemen gedeutet.

In 21 der 360 Fälle (5,8 Prozent) wurde über anaphylaktische/allergische Reaktionen berichtet. Auch diese Häufigkeit deckt sich mit den Daten der Vorjahre.

Insgesamt 108 der 360 von UAW betroffenen Tiere starben oder wurden euthanasiert.

UAW bei Katzen

Für Katzen liegen dem BVL aus den letzten zwei Jahren 87 Meldungen mit 471 codierten Symptome vor, die bei den erwarteten UAW ein abweichendes Verteilungsmuster zeigen, im Bereich der unerwarteten UAW jedoch ein sehr ähnliches.

Bei den erwarteten UAW dominieren auch bei dieser Spezies die gastrointestinalen Störungen und die Anorexie. Gingivahyperplasie, Veränderungen der Ohrmuscheln, Muskelschwäche- und krämpfe traten aber nur vereinzelt auf.

Ein nahezu identisches Bild erbrachte die Auswertung der unerwarteten Nebenwirkungen der Katze im Vergleich zum Hund. Bei 11 Patienten wurde im Verlauf der Behandlung mit CyA ein Diabetes mellitus diagnostiziert, weitere 61 Patienten entwickelten Symptome, die auf eine Entgleisung des Glukosestoffwechsels hinwiesen (Polyurie, Polydipsie, Hyperglykämie, Gewichtsverlust). Erkrankungen der Leber wurden 35 Mal gemeldet, dabei entfiel der überwiegende Anteil auf Hepathopathien, Ikterus und Fettleber, analog zu den Meldungen beim Hund. Abnorme Laborwerte (haupt-

sächlich Veränderungen im Blutbild) wurden in 47 Fällen gemeldet.

Wie bei Hunden wurde auch bei Katzen im Bereich der diagnostizierten Neoplasien die Bildung von Lymphomen am häufigsten mit der CyA-Behandlung in Verbindung gebracht. Insgesamt 42 Katzen starben oder wurden euthanasiert.

Fazit

Zunächst ist es sehr wichtig zu erwähnen, dass jede UAW-Meldung eine individuelle Krankheitsgeschichte repräsentiert. Dabei kann die beschriebene adverse Symptomik auf eine Vielzahl von Faktoren zurückzu-

führen sein, die sich dem Beobachter nicht unmittelbar erschließen. Teilweise werden die Patienten gleichzeitig mit anderen Medikamenten behandelt, leiden an Vorerkrankungen oder es treten weitere Krankheiten auf. Daher begründet eine UAW-Meldung, insbesondere wenn es sich um eine unerwartete Reaktion auf einen Wirkstoff handelt, lediglich einen Verdacht auf einen Kausalzusammenhang zwischen der Gabe des Arzneimittels und der unerwünschten Symptomatik.

Nach den hier dargestellten Forschungsergebnissen [1] ist ein wichtiger Aspekt der CyA-Therapie die potenzielle Gefahr für die

Anzeige

Anzeige

Entstehung einer Neoplasie. Annähernd 23 Prozent aller Fälle der PhV-Datenbank betreffen die Entwicklung von Tumoren unter CyA-Behandlung. In der Kleintierklinik der LMU München traten allerdings nur bei 3 Prozent der Patienten unter CyA-Therapie Neoplasien auf. Dieser deutliche Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens könnte damit zusammenhängen, dass Patienten an der Universitätsklinik anders als in Tierarztpraxen überwiegend kurzzeitig behandelt werden und daher die Beobachtungszeit an der Klinik kürzer war. In den Jahren 2011 und 2012 wurden nach CyA-Gabe bei Hunden 91 Fälle von Neoplasien, und bei Katzen 15 Fälle an das BVL gemeldet. Auch wenn CyA nicht als karzinogen oder mutagen klassifiziert ist, kann diese Substanz aufgrund der Immunsuppression die Tumorentstehung fördern und zu einer vermehrten Anzahl maligner Erkrankungen führen [12].

In der vorliegenden Arbeit trat außerdem bei ca. 10 Prozent der gemeldeten Fälle aus Gruppe A unter der Therapie ein Diabetes mellitus auf [1]. Darüber hinaus zeigten sechs Prozent der Kleintierpatienten Polyurie, Polydipsie und Hyperglykämie, die auf einen gestörten Glukosestoffwechsel hinweisen. Auch in den neueren Daten der PhV-Datenbank waren Diabetes mellitus, Hyperglykämie und Polyurie sowie Polydipsie die häufigsten

unerwünschten Ereignisse in der Gruppe der unerwarteten Nebenwirkungen.

Die Untersuchung zeigt, dass die Therapie mit CyA trotz der Verfügbarkeit eines für Hunde und Katzen zugelassenen Medikamentes im Klinikalltag mit einer Vielzahl erwarteter und unerwarteter UAW verbunden sein kann. Dies erfordert eine wohl überlegte Verschreibung und kontinuierliche, sorgfältige Überwachung der Patienten, v. a. bei Langzeittherapie.

Literatur

- [1] Mangels, C. (2012): Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der Anwendung von Cyclosporin A (Atopica®) bei Hund und Katze. Dissertation, LMU München
- [2] Fachinformation zu Atopica® der Firma Novartis Tiergesundheit GmbH
- [3] Doust, R.; Griffiths, L.G.; Sullivan, M. (2003): Evaluation of once daily treatment with cyclosporine for anal furunculosis in dogs. *Vet Rec.* 152(8):225–229.
- [4] Robson, D.C.; Burton, G.G. (2003): Cyclosporin: applications in small animal dermatology. *Vet Dermatol.* 14(1):1–9.
- [5] Mauldin, E.A.; Morris, D.O.; Brown, D.C.; Casal, M.L. (2010): Exfoliative cutaneous lupus erythematosus in German shorthaired pointer dogs: disease development, progression and evaluation of three immunomodulatory drugs (cyclosporine, hydroxychloroquine, and adalimumab) in a controlled environment. *Vet Dermatol.* 21(4):373–82
- [6] Whitley, N. T. and Day, M. J. (2011): Immunomodula-

tory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J Small Anim Pract* 52(2):70–85.

- [7] Guaguère, E.; Fontaine, J. (2004): P-69 Efficacy of cyclosporin in the treatment of feline urticaria pigmentosa: two cases. *Vet Dermatol.* 15(s1):63.
- [8] Luna, S.P.; Basilio, A.C.; Steagall, P.V.; Machado, L.P.; Moutinho, F.Q.; Takahira, R.K.; Brandao, C.V. (2007): Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res* 68(3):258–264.
- [9] EMA (2011): Combined VeDDRA list of clinical terms for reporting suspected adverse reactions in animals and humans to veterinary medicinal products. EMA/CVMP/10418/2009-Rev.
- [10] Ishizuka, J.; Gugliuzza, K.K.; Wassmuth, Z.; Hsieh, J.; Sato, K.; Tsuchiya, T.; Townsend, C.M. Jr.; Fish, J.C.; Thompson, J.C. (1993): Effects of FK506 and cyclosporine on dynamic insulin secretion from isolated dog pancreatic islets. *Transplantation* 56(6):1486–1490.
- [11] Wahlstrom, H.E.; Lavelle-Jones, M.; Endres, D.; Akimoto, R.; Kolterman, O.; Moossa, A.R. (1990): Inhibition of insulin release by cyclosporine and production of peripheral insulin resistance in the dog. *Transplantation* 49(3):600–604.
- [12] Bugelski, P.J.; Volk, A.; Walker, M.R.; Krayer, J.H.; Martin, P.; Descotes, J. (2010): Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. *Int J Toxicol.* 29(5): 435–466.

Informationen in Kürze

Aufbewahrung und sichere Anwendung von Arzneimitteln im landwirtschaftlichen Betrieb

Um die Sicherheit des Personals und der Tiere in einem Betrieb zu gewährleisten, müssen alle Medikamente an einem sicheren Ort aufbewahrt, angemessen beschriftet, bei der empfohlenen Temperatur gelagert und transportiert sowie gemäß den Anweisungen des Herstellers verabreicht werden. Mit zahlreichen positiven sowie negativen Beispielen und sehr anschaulichen Fotos beschreiben zwei britische Wissenschaftler die Vorsichtsmaßnahmen, die von landwirtschaftlichen Mitarbeitern und Tierärzten beim Umgang mit Medikamenten zu treffen sind, um die Arbeitssicherheit einerseits und eine gute Versorgung der Tiere andererseits zu gewährleisten.

Carr, J.; Smith J. (2013): Storage and safe use of medicines on farm. In *Practice* 35: 36–42

Erhöhte Vorsicht beim Einsatz von Repellentien

In den Regalen der Tierbedarfs- und Zoofachgeschäfte findet der Verbraucher eine vielfältige Auswahl sog. Anti-Parasitenmittel. Bei diesen Produkten handelt es sich nicht immer um zugelassene Tierarzneimittel, sondern z. B. um Biozide. Doch auch der Einsatz dieser Produkte, die häufig damit umworben werden, dass sie „rein pflanzlich“ sind, kann zu teilweise schwerwiegenden Folgen für das Tier führen. So sind dem BVL wenige jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen nach dem Einsatz von Produkten mit Neem (Produkt des Niembaum) bei der Katze bekannt geworden.

Problematisch in diesen Fällen ist, dass diese Produkte nicht in die Zuständigkeit der Pharmakovigilanz fallen und Tierärzte und Verbraucher oft nicht wissen, wohin sie sich wenden können. Sie

können Ihre Meldungen jedoch wie gewohnt an das BVL senden, wir leiten Ihre Meldungen zu diesen Produkten an die zuständigen Behörden weiter und stehen gerne beratend zur Verfügung. Nutzen Sie hierfür entweder den Vordruck auf der nächsten Seite oder melden Sie es online, z. B. unter www.vet-uaw.de. **BVL**

Nebenwirkungen nach der Anwendung von Doxycyclin bei Katzen

Die Ergebnisse einer Studie zu Nebenwirkungen der Doxycyclintherapie bei Katzen von Schulz et al. wurde im Januar 2013 im *Veterinary Record* veröffentlicht. Darin konnte beobachtet werden, dass Katzen, die mit Doxycyclinhydrat behandelt wurden, ein signifikant höheres Risiko aufwiesen, Fieber zu entwickeln als solche, die mit Doxycyclinmonohydrat behandelt wurden. Dies wird sekundären Infektionen zugeschrieben, da das Monohydrat eine stark saure Lösung ist, die bei oraler Verabreichung die Schleimhäute reizen kann, sodass Pathogene diese Barriere leichter überwinden können.

Zusätzlich ergab die Studie, dass Katzen, die gleichzeitig mit aluminiumhaltigen Antazida oder Antiemetika behandelt wurden, ein höheres Risiko aufwiesen, Erbrechen zu entwickeln als Katzen ohne zusätzliche Medikation. Eine mögliche Erklärung vermuten die Autoren darin, dass schwer erkrankte Tiere mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Organversagen, Präparate zum Schutz des Magens und Antiemetika erhalten. Sie verweisen aber auch darauf, dass gastrointestinale Nebenwirkungen in der Humanmedizin reduziert werden, indem die Patienten das Arzneimittel mit den Mahlzeiten einnehmen.

Schulz, B.S.; Zauscher, S.; Ammer, H. et al. (2013): Side effects suspected to be related to doxycycline use in cats. *Veterinary Record* published online January 12, 2013 doi: 10.1136/vr.101031