

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der Anwendung von Cyclosporin A (Atopica®) bei Hund und Katze

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Corinna Mangels
aus Kiel

München 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Ammer

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Kölle

Tag der Promotion: 21. Juli 2012

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|-----------|--|-----------|
| I | EINLEITUNG | 1 |
| II | LITERATURÜBERSICHT | 3 |
| 1. | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | 3 |
| 1.1. | Begriffsbestimmungen | 3 |
| 1.2. | Definitionen von „Nebenwirkung“ | 4 |
| 1.3. | Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen - Pharmakovigilanz..... | 5 |
| 1.3.1. | Definition von „Pharmakovigilanz“ | 6 |
| 1.3.2. | Ziele der Pharmakovigilanz | 6 |
| 1.3.3. | Durchführung der Pharmakovigilanz auf europäischer Ebene | 8 |
| 1.3.4. | Die Rolle der Europäischen Arzneimittelagentur..... | 10 |
| 1.3.5. | Pharmakovigilanz in Deutschland | 11 |
| 1.3.6. | Regionales Pharmakovigilanz-Zentrum der LMU München | 12 |
| 2. | Cyclosporin A (Atopica®) | 14 |
| 2.1. | Geschichte des Cyclosporin A | 14 |
| 2.2. | Physikalische und chemische Eigenschaften..... | 14 |
| 2.3. | Pharmakokinetik..... | 15 |
| 2.3.1. | Absorption | 15 |
| 2.3.2. | Wirkstoffspiegel..... | 16 |
| 2.3.3. | Plasmaproteinbindung | 17 |
| 2.3.4. | Distribution | 17 |
| 2.3.5. | Metabolismus..... | 17 |
| 2.3.6. | Exkretion | 18 |
| 2.3.7. | Wechselwirkungen | 18 |
| 2.4. | Wirkungsmechanismus | 19 |
| 2.5. | Anwendungsgebiete in der Tiermedizin | 22 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.6. | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | 23 |
| 2.6.1. | Gastrointestinale Beschwerden | 23 |
| 2.6.2. | Anorexie..... | 24 |
| 2.6.3. | Gingivahyperplasie..... | 24 |
| 2.6.4. | Veränderung der Haut oder des Haarkleides..... | 25 |
| 2.6.5. | Beeinflussung des Insulinspiegels | 26 |
| 2.6.6. | Erhöhte Inzidenz maligner Erkrankungen | 27 |
| 2.6.7. | Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen | 28 |
| III | FRAGESTELLUNG | 29 |
| IV | MATERIAL UND METHODEN | 30 |
| 1. | Studienpopulation..... | 30 |
| 2. | Statistische Analyse | 31 |
| V | ERGEBNISSE | 33 |
| 1. | Studienpopulation..... | 33 |
| 1.1. | Gruppe A..... | 33 |
| 1.2. | Gruppe B..... | 35 |
| 2. | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | 36 |
| 2.1. | Gruppe A..... | 36 |
| 2.1.1. | „Erwartete“ UAWs | 36 |
| 2.1.2. | „Unerwartete“ UAWs | 38 |
| 2.1.3. | Weitere UAWs | 40 |
| 2.2. | Gruppe B..... | 40 |
| 2.2.1. | „Erwartete“ UAWs | 40 |
| 2.2.2. | „Unerwartete“ UAWs | 41 |
| VI | DISKUSSION..... | 42 |
| 1. | Erwartete UAWs | 43 |
| 2. | Unerwartete UAWs..... | 46 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| VII | ZUSAMMENFASSUNG | 51 |
| VIII | SUMMARY | 53 |
| IX | LITERATURVERZEICHNIS..... | 55 |
| X | ANHANG | 65 |
| 1. | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis..... | 65 |
| 2. | Weitere UAWs der PhV-Datenbank..... | 66 |
| XI | DANKSAGUNG | 72 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------------------------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| Abs. | Absatz |
| AMG | Arzneimittelgesetz |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| AP-1 | Activator Protein-1 |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BVL | Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit |
| C_{max} | maximale Plasmakonzentration |
| CVMP | Committee for Medicinal Products for Veterinary Use |
| CyA | Cyclosporin A |
| Da | Dalton |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur) |
| EU | Europäische Union |
| FLI | Friedrich-Löffler-Institut |
| GGT | γ -Glutamyl-Transferase |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| GLDH | Glutamatdehydrogenase |
| GM-CSF | Granulozyten-Monozyten-Koloniestimulierender Faktor |
| h | Stunde |
| IFAH | International Federation of Animal Health |
| IFN-γ | Interferon- γ |

| | |
|---------------|---|
| IL | Interleukin |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| l | Liter |
| MDR | Multi drug resistance |
| ME | Mikroemulsion |
| mg | Milligramm |
| MHC | Major histocompatibility complex |
| Min | Minute |
| ml | Milliliter |
| MRT | Mittlere Residenzzeit |
| NFAT | Nuclear factor of activated T-cells |
| NFκB | Nuclear Factor kappa B |
| ng | Nanogramm |
| NSAID | non-steroidal anti-inflammatory drug (nicht-steroidale Entzündungshemmer) |
| OR | Odds Ratio/Quotenverhältnis |
| PEI | Paul-Ehrlich-Institut |
| PhV | Pharmakovigilanz |
| p.o. | per os |
| PT | Preferred term |
| RL | Richtlinie |
| SOC | System organ class |
| TGF-β | Transforming Growth Factor-β |
| TNF-α | Tumor Nekrose Faktor-α |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| VeDDRA | Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities |

| | |
|-------------|--|
| VICH | International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products |
| VO | Verordnung |
| WHO | World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation) |

I EINLEITUNG

Die kontinuierliche Überwachung von Arzneimitteln nach ihrer Zulassung spielt für die Arzneimittelsicherheit eine bedeutende Rolle. Neben einer Vertiefung der Kenntnisse über bereits bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs), sollen hier bei der Anwendung an einem umfangreichen Patientenkollektiv auch bis dahin unbekannte oder seltene UAWs aufgedeckt werden. Eine wichtige Rolle bei der Erkennung von Arzneimittelrisiken spielt die Pharmakovigilanz, deren Ziel es ist, entsprechende UAWs zu erfassen und zu bewerten. Das Spontanmeldesystem stellt ein grundlegendes Instrument zur Erfüllung dieser Aufgabe dar, da es alle Meldungen von UAWs eines Arzneimittels seit seiner Marktzulassung erfasst. Gemeldet werden größtenteils bekannte, schwerwiegende, unbekannte und neue unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Cyclosporin A (CyA), auch als Ciclosporin oder Cyclosporin bezeichnet, ist ein Immunsuppressivum, das in Form des zugelassenen Medikamentes Atopica® für Hunde seit September 2003 und für Katzen seit August 2011 zur Behandlung der atopischen Dermatitis bzw. der chronischen allergischen Dermatitis zur Verfügung steht. In der Humanmedizin wird CyA v.a. in der Transplantationsmedizin, aber auch bei schweren Formen rheumatoider Arthritis, Psoriasis und atopischer Dermatitis eingesetzt. In der Langzeittherapie zeigen sich beim Menschen neben Nierenfunktionsstörungen, Infektionen, Hypertonie oder gastrointestinalen Effekten auch schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wie maligne Neoplasien und lymphoproliferative Störungen (Durnian et al., 2007; Ryan et al., 2010).

Hinsichtlich des Vorkommens von UAWs in der Kleintiermedizin existieren bereits Literaturstudien, die häufig auftretende und vorübergehende UAWs, darunter v.a. gastrointestinale Störungen, beschreiben (Robson, 2003; Guaguère et al., 2004; Steffan et al., 2006; Olivry et al., 2010). Informationen über Langzeiteffekte oder selten auftretende, schwerwiegende Störungen liegen bisher kaum vor.

Da CyA mittlerweile eine breite Anwendung bei Hunden und Katzen findet, ist es von großem Interesse auch Erkenntnisse darüber zu gewinnen, inwiefern CyA bei Kleintieren Langzeitschäden bzw. seltene, schwerwiegende UAWs verursachen kann. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit sämtliche verfügbaren Meldungen zu CyA/Atopica® der Datenbank des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) über einen Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2010 hin retrospektiv evaluiert. Da die Auswertung des Spontanmeldesystems keine Abschätzung der Inzidenz erlaubt, wurde über den gleichen Zeitraum die Frequenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen in einer zweiten Studienpopulation erfasst. Hierzu wurden alle mit CyA behandelten Patienten der Medizinischen Kleintierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München herangezogen.

II LITERATURÜBERSICHT

1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

„Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat“ (Kuschinsky et al., 1999).

1.1. Begriffsbestimmungen

Um eine vom Volksmund als „Nebenwirkung“ bezeichnete Reaktion eines Arzneimittels zu beschreiben, werden in der Literatur und von zuständigen Behörden verschiedene Begriffe verwendet.

In dem Leitfaden für eine „Gute Pharmakovigilanz-Praxis“ in der Veterinärmedizin der International Federation of Animal Health (IFAH-Europe)-Europe werden als häufigste Bezeichnungen folgende genannt:

- unerwünschte Arzneimittelwirkung/Nebenwirkung
- vermutete unerwünschte Reaktion
- vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkung/Nebenwirkung
- unerwünschtes Ereignis (dieses umfasst neben unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch Probleme bezüglich Wirksamkeit, Rückständen und Umwelt)

Die gängige Bezeichnung im deutschen Sprachgebrauch ist „Nebenwirkung“ und wird als solche in einschlägigen Gesetzestexten (Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften, 2001; AMG, 2005) auch verwendet und definiert. Als Synonym dazu wird man im klinischen Zusammenhang meist auf den Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW) verwiesen, da dieser konkreter vor allem die unerwünschten bzw. schädlichen Effekte eines Pharmakons beinhaltet (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 2002; Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch, 2010).

Für Hapke (1981) existierte der Begriff „Nebenwirkung“ in der Pharmakologie nicht und sollte richtigerweise durch „unerwünschte,

unbeabsichtigte Wirkungen“ ersetzt werden, da Nebenwirkungen nicht von Hauptwirkungen unterschieden werden können. So seien einige Effekte bei breitem Wirkungsspektrum eines Arzneimittels therapeutisch erwünscht, andere hingegen nicht.

1.2. Definitionen von „Nebenwirkung“

Der Begriff „Nebenwirkung“ (Englisch „side effect“) bezieht sich auf einen Effekt, der aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Medikamentes auftritt, aber nicht beabsichtigt ist. Dabei kann es sich sowohl um günstige als auch um ungünstige Wirkungen handeln, die neben der Hauptwirkung auftreten. Damit definierte die World Health Organisation (WHO) einen Begriff, der sich sehr weit fassen lässt. Daher soll er auch nicht synonym mit „unerwünschter Arzneimittelwirkung“ verwendet werden (WHO, 1991).

In Deutschland ist der Begriff „Nebenwirkung“ im §4 Abs. 13 des Arzneimittelgesetzes (AMG) näher definiert:

„Nebenwirkungen“ sind die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen, unbeabsichtigten Reaktionen.

Eine weitere Definition lässt sich Artikel 1 Abs. 10 der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel entnehmen. Sie deckt sich mit jener der WHO für „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (Englisch „adverse reaction“) (WHO, 1972). Damit kommt es zu einer Harmonisierung des Begriffes „Nebenwirkung“ bzw. „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ auf europäischer Ebene.

Unter „Nebenwirkung“ wird eine Reaktion auf ein Tierarzneimittel verstanden, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise bei Tieren zu Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Beeinflussung einer physiologischen Funktion verwendet werden.

Zusätzlich lassen sich in der o.g. Richtlinie unter Absatz 11 - 13 noch folgende Definitionen finden:

„Schwerwiegende Nebenwirkung“ (Englisch „serious adverse reaction“):

Hierunter wird eine Nebenwirkung verstanden, die tödlich oder lebensbedrohend ist, zu signifikanter Behinderung oder Invalidität führt, kongenitale Anomalien bzw. Geburtsfehler bei der folgenden Generation bewirkt oder bei den behandelten Tieren ständig auftretende bzw. lang anhaltende Symptome hervorruft.

„Unerwartete Nebenwirkung“ (Englisch „unexpected adverse reaction“):

Dies ist eine Nebenwirkung, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Zusammenfassung der Erzeugermerkmale abweicht.

Wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen einer während der Therapie auftretenden Gesundheitsstörung und einem sachgemäß verabreichten Arzneimittel hergestellt werden kann, so spricht man von einer „unerwünschten Arzneimittelwirkung“. Falls sich die Gesundheitsstörung des Patienten, seien es subjektive oder objektive Krankheitssymptome, nicht zwangsläufig auf das pharmazeutische Präparat zurückführen lässt, handelt es sich um ein „unerwünschtes Ereignis“ (Englisch „adverse event“) (Edwards und Aronson, 2000; Nebeker et al., 2004).

1.3. Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen - Pharmakovigilanz

Leider können unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Therapie auch bei großer Sorgfalt nicht immer verhindert werden. Trotz klinischer Studien und gründlicher Überprüfung des Arzneimittels auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor der Marktzulassung können manche Wirkungen erst nach der Markteinführung erkannt werden. Seltene oder verzögert einsetzende UAWs oder solche, die nur bei Subpopulationen wie z.B. bestimmten Rassen, nach chronischer Anwendung oder durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auftreten, werden erst in der täglichen Praxis erkannt (Schott und Berthold, 2005). Denn erst in dieser Phase wird das Arzneimittel bei einer größeren Anzahl von Tieren und unter verschiedensten Bedingungen angewandt (Montastruc et al., 2006). Die Statistik verlangt 400 Behandlungen, um mit 95%iger Sicherheit eine Nebenwirkung mit einer Häufigkeit von 1% feststellen zu können. Um eine

Schadenshäufigkeit von 1:100.000 erkennen zu können, müssten demnach 400.000 Tiere behandelt werden (Eikmeier, 1981).

Aus diesem Grund kommt der Überwachung der Arzneimittel nach ihrer Marktzulassung eine ganz besondere Bedeutung zu. Die Sammlung von UAWs und deren wissenschaftliche Bewertung sind das grundlegende Ziel der Pharmakovigilanz und ein unumstrittenes System zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit (Wilke und Ibrahim, 2005).

1.3.1. Definition von „Pharmakovigilanz“

Der Begriff „Pharmakovigilanz“ setzt sich zusammen aus dem griechischen Wort „Pharmakon“ (Heilmittel, Gift) und dem lateinischen Begriff „vigilare“ (wachsam sein).

Die WHO definiert Pharmakovigilanz als die Wissenschaft und die Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung unerwünschter Wirkungen oder anderer Probleme in Verbindung mit Arzneimitteln dienen (WHO, 2004).

Sie bildet somit ein Instrument zur laufenden und gezielten Überwachung eines Arzneimittels nach seiner Zulassung, indem unerwünschte Arzneimittelwirkungen systematisch gesammelt, eingeordnet und analysiert werden können (IFAH-Europe, 2004).

1.3.2. Ziele der Pharmakovigilanz

Das primäre Ziel der Pharmakovigilanz ist die Sammlung von Informationen zu Nebenwirkungen, die sowohl beim Tier als auch beim Menschen im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln auftreten. Weiterhin dient das Pharmakovigilanz-System der wissenschaftlichen Auswertung dieser Informationen (Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften, 2001). Doch lässt sich der Aufgabenbereich der Pharmakovigilanz in der Veterinärmedizin noch weiter ausdehnen. Sie umfasst alle Bereiche der Sicherheit und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln und kann daher als Synonym für die

fortlaufende Kontrolle nach der Marktzulassung verstanden werden (Keck und Ibrahim, 2001).

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen am Tier werden auch Nebenwirkungen am Menschen bearbeitet, die durch Tierarzneimittel hervorgerufen werden. Durch die Forderung der EU-Gesetzgebung „die öffentliche Gesundheit, die Tiergesundheit und die Umwelt zu schützen“, befasst sich die Pharmakovigilanz zudem mit Informationen zu mangelnder Wirksamkeit, zu nicht vorschriftsmäßiger Verwendung der Erzeugnisse (Umwidmung, Englisch „off-label-use“), zu nicht ausreichender Wartezeit und zu potenziellen Umweltproblemen durch Arzneimittel (Wilke und Ibrahim, 2005).

Die Hauptziele der Pharmakovigilanz, die für Arzneimittel beim Menschen festgelegt worden sind, können nach Woodward (2005) ohne weiteres auch für die Veterinärmedizin übernommen werden:

- Identifizierung und Quantifizierung bisher unbekannter UAWs.
- Erkennen bestimmter Risikogruppen für UAWs, die z.B. mit der Spezies, der Rasse, dem Alter, dem Geschlecht, dem physiologischen Status und der zugrunde liegenden Krankheit zusammenhängen.
- Kontinuierliche Überwachung der Sicherheit für eine zuverlässige Nutzen-Risiko-Einschätzung.
- Vergleich von UAW-Profilen mit denen gleicher Stoffgruppen.
- Erkennen von ungeeigneten Indikationen und Verabreichungswegen.
- Weitere Untersuchung der toxikologischen, pharmakologischen oder mikrobiologischen Eigenschaften eines Produkts, um die Mechanismen zu verstehen, auf denen die UAWs basieren.
- Feststellung von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.
- Bereitstellung hilfreicher Informationen über UAWs und Wechselwirkungen für Tierärzte und andere Personen, die mit der Behandlung von Tieren zu tun haben.

- Verminderung der Anzahl sogenannter „falsch positiver“ Meldungen durch geeignetes Informationsmaterial.
- Bereitstellung von Daten zu UAWs, die durch Umwidmungen entstanden sind.
- Bestimmung von UAWs beim Menschen, die z.B. durch versehentliche Selbstinjektion oder durch Medikamentenmissbrauch entstehen.

1.3.3. Durchführung der Pharmakovigilanz auf europäischer Ebene

Die gesetzliche Basis für Pharmakovigilanz in der Veterinärmedizin auf EU-Ebene bilden die Richtlinie 2001/82/EG und die Verordnung 726/2004 EG. Die EU-Vorschriften zur Pharmakovigilanz gelten im gesamten Europäischen Wirtschaftsraum, also in den EU-Mitgliedsstaaten zuzüglich Island, Liechtenstein und Norwegen.

Im Artikel 73 der RL 2001/82/EG wird festgelegt, dass jeder Mitgliedsstaat ein Pharmakovigilanz-System für Tierarzneimittel zu betreiben hat. Die durch dieses System gesammelten Informationen, insbesondere solche über Nebenwirkungen, sollen an die anderen Mitgliedsstaaten und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) weitergegeben werden.

Weiterhin wird in Artikel 74 vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels gefordert, eine für die Arzneimittelüberwachung qualifizierte Person ständig zur Verfügung zu stellen. Diese Person ist dafür zuständig ein System zu etablieren, das Informationen zu UAWs verfügbar hält, per elektronischem Bericht an die zuständigen Behörden übermittelt, jederzeit auf weitere Anfragen antwortet oder die zuständigen Behörden über laufende Überwachungsstudien unterrichtet.

In Artikel 75 wird festgelegt, dass alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen am Tier und alle Nebenwirkungen beim Menschen unverzüglich oder spätestens innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden der zuständigen Behörde des Mitgliedsstaats, in dem die Nebenwirkung aufgetreten ist, vom Zulassungsinhaber mitgeteilt werden

müssen. Ferner sollen in regelmäßigen Abständen aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln verfasst werden.

Eine wichtige Voraussetzung für den internationalen Datenaustausch zur Pharmakovigilanz ist der Aufbau eines Datennetzes, das laut Artikel 76 von der Agentur in Zusammenarbeit mit den Mitgliedsstaaten und der Kommission eingerichtet wird.

Diese Forderung wurde mit der Einrichtung von EudraVigilance Veterinary 2006 erfüllt, einer gemeinsamen Datenbank und einem Daten verarbeitenden Netzwerk für Pharmakovigilanz von Tierarzneimitteln auf europäischer Ebene, das einen schnellen Austausch und eine sichere Übermittlung von Berichten zu UAWs zwischen allen Mitgliedsstaaten ermöglicht.

Um einen Standard bezüglich der veterinärmedizinischen Terminologie zu schaffen, wird das Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities (VeDDRA) etabliert (EMA, 2011).

Es handelt sich dabei um eine klinische Terminologie, anhand derer die nach Anwendung eines Tierarzneimittels auftretenden UAWs beschrieben werden können. Die Symptome sind hier in einem hierarchischen System über vier Stufen einem Organsystem zugeordnet (Finnah, 2008).

Damit der Austausch von Pharmakovigilanz-Daten weiterhin erleichtert wird, erstellt die Europäische Kommission nach Konsultation der Agentur, der Mitgliedsstaaten und der interessierten Parteien einen Leitfaden, der sich mit der Sammlung, Prüfung und Präsentation von Berichten über Nebenwirkungen befasst, einschließlich der technischen Anforderungen an den elektronischen Austausch von Pharmakovigilanz-Daten, der sich auf die international anerkannte, veterinärmedizinische Terminologie stützt (Art. 77).

Dieser Leitfaden wird im Band 9B der „Leitregeln für Medizinische Produkte in der Europäischen Gemeinschaft“ veröffentlicht (Volume 9B of the Rules Governing Medicinal Products in the European Community).

1.3.4. Die Rolle der Europäischen Arzneimittelagentur

Die EMA mit Sitz in London ist eine dezentralisierte Einrichtung der Europäischen Union. Die Aufgaben werden in Titel IV Kapitel 1 der VO 726/2004 genauer beschrieben. Nach Art. 55 ist sie „verantwortlich für die Koordinierung der vorhandenen Wirtschaftsressourcen, die ihr von den Mitgliedsstaaten zur Beurteilung, Überwachung und Pharmakovigilanz von Arzneimitteln zur Verfügung gestellt werden“.

Um diesen Aufgaben gerecht zu werden, stehen sechs wissenschaftliche Ausschüsse zur Verfügung. Neben dem Ausschuss für Tierarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; CVMP) umfasst die Agentur weiterhin den Ausschuss für Humanarzneimittel, Arzneimittel für seltene Krankheiten, pflanzliche Arzneimittel, Pädiatrie und neuartige Therapien.

Der EMA obliegt die zentrale Rolle bei der wissenschaftlichen Beurteilung sowohl von Human- als auch Veterinärarzneimitteln, für die ein Antrag auf EU-weite Zulassung gestellt wurde und die somit dem zentralisierten Zulassungsverfahren unterworfen sind. Im Anhang der VO 726/2004 werden Arzneimittel aufgeführt, für die das zentralisierte Zulassungsverfahren obligatorisch ist. Relevant für die Veterinärmedizin sind einerseits Arzneimittel, die mit biotechnologischen Verfahren hergestellt werden und solche, die vorwiegend als Wachstumsförderer oder zur Erhöhung der Ertragsleistung eingesetzt werden.

Die EMA koordiniert die stetige Überwachung von bereits zugelassenen Arzneimitteln in der EU, ist der zuständige Ansprechpartner für Pharmakovigilanz auf europäischer Ebene und ergreift die notwendigen Maßnahmen, wenn sich aufgrund von Pharmakovigilanz-Daten herausstellt, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels seit Beginn der Zulassung verändert hat. Zusätzlich ist sie dafür verantwortlich, die Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs festzulegen (EMA, 2010).

Besonders wichtig ist die Kommunikation und auch Kooperation mit allen EU-Mitgliedsstaaten, der Europäischen Kommission und den Arzneimittelherstellern sowie mit den Tierärzten selbst. Die EMA arbeitet auch über die Grenzen der EU hinaus mit zuständigen Behörden im

Bereich der Pharmakovigilanz zusammen, insbesondere mit den VICH-Partnern und anderen internationalen Organisationen, die für die öffentliche Gesundheit und die Tiergesundheit verantwortlich sind (Woodward, 2009).

Das Ziel der VICH, die als trilaterales Programm (EU, Japan, USA) agiert, ist die Harmonisierung der Anforderungen der Arzneimittelzulassungen von Tierarzneimitteln. Die Pharmakovigilanz ist eines der aktuellen Arbeitsgebiete, zu dem bereits fünf Leitlinien der VICH veröffentlicht wurden (VICH, 2010).

1.3.5. Pharmakovigilanz in Deutschland

Die zuständige Bundesoberbehörde hat gemäß §62 AMG die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftretenden Risiken (Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Verfälschungen und Risiken für die Umwelt) zentral zu erfassen, auszuwerten und die nach diesem Gesetz zu ergreifenden Maßnahmen zu koordinieren. In Deutschland sind zwei verschiedene Bundesoberbehörden für die Pharmakovigilanz von Tierarzneimitteln zuständig, einerseits das BVL für den Bereich Tierarzneimittel und das Paul-Ehrlich-Institut (Handschumacher et al., 1984) als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel.

Die Pharmakovigilanz von Tierarzneimitteln in Deutschland basiert auf einem Spontanmeldesystem. Über 80 % dieser Meldungen, die das BVL erhält, stammen direkt vom Zulassungsinhaber (Woodward, 2009). Laut §63b AMG ist dieser gesetzlich dazu verpflichtet alle Verdachtsfälle schwerwiegender UAWs der zuständigen Bundesoberbehörde innerhalb von 15 Tagen zu melden. Vermutete UAWs werden in den regelmäßig herausgegebenen Aktualisierungsberichten zur Arzneimittelsicherheit gemeldet. Die Mehrheit der Fälle, ca. zwei Drittel, stammt aus sog. Drittländern, d.h. Ländern außerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes. Schwerwiegende und unerwartete UAWs von Produkten, die zentral zugelassen wurden, müssen der EMA und den Mitgliedsstaaten gemeldet werden, in denen das Produkt eine nationale Zulassung besitzt.

Die meisten Meldungen zu Fällen in Deutschland werden von Tierärzten gemacht. Der Meldende hat die Wahl sich entweder direkt an das BVL oder PEI, an die Bundestierärztekammer oder an den pharmazeutischen Unternehmer zu wenden.

Die Anzahl der Meldungen zu UAWs hat sich in den letzten Jahren stark verändert. In den ersten zehn Jahren nach Etablierung eines Pharmakovigilanz-Systems 1978 gingen im Durchschnitt nur ca. 10 - 15 Meldungen pro Jahr bei der zuständigen Bundesoberbehörde ein. In den 90er Jahren, als es auch zur Einrichtung der EMA kam, konnten langsam mehr Erfolge verzeichnet werden. Seitdem wird kontinuierlich daran gearbeitet, das System voranzutreiben und durch Öffentlichkeitsarbeit die noch immer eher niedrige Meldequote der Tierärzte zu steigern (Woodward, 2009).

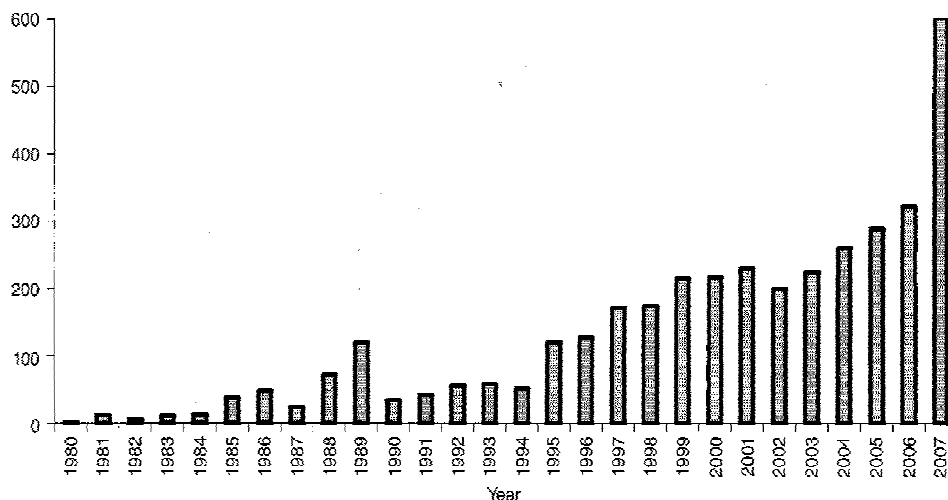


Abbildung 1: Anzahl der beim BVL eingegangenen Meldungen von UAWs aus Deutschland von 1980 bis 2007 (Woodward, 2009)

1.3.6. Regionales Pharmakovigilanz-Zentrum der LMU München

Ein besonderes Vorhaben des BVL ist es, regionale Pharmakovigilanz-Zentren an den Tierärztlichen Fakultäten und anderen tiermedizinischen Einrichtungen in Deutschland zu schaffen, um der niedrigen Meldequote und den teilweise auch unvollständigen Meldungen entgegenzuwirken.

Das Ziel ist eine intensivierte und systematische UAW-Erfassung an den Kliniken der Universitäten zur Ergänzung des Spontanmeldesystems sowie eine Vermittlung der Inhalte der angewandten Pharmakovigilanz in der Lehre. Dadurch soll das Gebiet der Pharmakovigilanz bei Tierärzten bekannter gemacht werden und eine größere Akzeptanz erlangen.

Zu diesem Zweck steht in jedem Regionalzentrum ein speziell geschulter Pharmakovigilanz-Doktorand als Ansprechpartner für die Kliniktierärzte zur Verfügung. Seine Aufgabe ist es, in regelmäßigen Abständen in strukturierten Interviews mit Vertretern der Kliniken potentielle UAWs zu erfassen, zu bewerten und diese über ein spezielles Online-Formular an das BVL zu übermitteln.

Des Weiteren können dem Doktoranden zusätzlich zu selbstständig erfassten UAWs Daten aus der Pharmakovigilanz-Datenbank des BVL (VigilanceVET®) zur Verfügung gestellt werden, um spezielle Fragestellungen wissenschaftlich im Rahmen einer Dissertation aufzuarbeiten. In der vorliegenden Arbeit wurden sämtliche digital verfügbaren Meldungen, die seit 2005 beim BVL zu CyA bzw. Atopica® eingegangen sind, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München statistisch aufgearbeitet und ausgewertet, um so einen weit gefassten Überblick sowohl über häufige oder erwartete als auch über seltene bzw. unerwartete, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu bekommen.

2. Cyclosporin A (Atopica®)

2.1. Geschichte des Cyclosporin A

Die Geschichte des CyA begann 1970 mit der Isolierung aktiver Metaboliten mit antimykotischen Eigenschaften aus einer Bodenprobe in Norwegen, die von Mikrobiologen der Firma Sandoz Pharma vorgenommen wurde. Der Pilzstamm ließ sich als *Tolypocladium inflatum* GAMS (früher *Trichoderma polysporum* (LINK ex PERS.) Rifai) bestimmen. Seine immunsuppressive Wirkung wurde 1972 im Rahmen eines allgemeinen Screening-Programms von Sandoz entdeckt, in dem mehr als 1000 Stoffe pro Jahr auf verschiedene pharmakologische Wirkungen hin geprüft wurden (Stähelin, 1996).

Nach Reinigung des Pilzextrakts und Isolierung der aktiven Stoffwechselprodukte wurde CyA als Hauptbestandteil identifiziert (Rüegger et al., 1976).

Nach intensiven Forschungsarbeiten bezüglich Wirkungsweise, Applikationsform und Toxizität zuerst an Tieren, später auch am Menschen als viel versprechendes Medikament vor allem für die Transplantationsmedizin, erhielt CyA 1983 als Sandimmun® zunächst für Knochenmarkstransplantationen die Zulassung in der Schweiz, in den folgenden Monaten für Nierentransplantationen in Deutschland, dann in den USA und schließlich in den übrigen Ländern (Haller, 1992).

Nachdem das Produkt für die Humanmedizin fortlaufend weiterentwickelt wurde, ist für die Tiermedizin seit 2003 CyA als Atopica® (Novartis Animal Health) auf dem Markt.

2.2. Physikalische und chemische Eigenschaften

Cyclosporin A ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$) ist ein zyklisches Undecapeptid mit einem Molekulargewicht von 1202,6 Da (Borel et al., 1976; Dreyfuss et al., 1976; Rüegger et al., 1976).

Bis auf eine Ausnahme besteht CyA ausschließlich aus aliphatischen Aminosäuren. Die sehr apolaren Eigenschaften des neutralen Moleküls

sind auf die 7 N-methylierten Aminosäuren zurückzuführen, wohingegen die übrigen 4 Aminosäuren intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen mit Carboxylgruppen eingehen (Vine und Bowers, 1987).

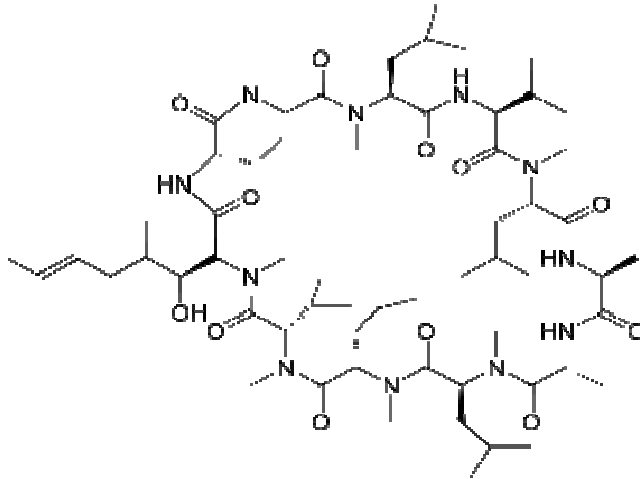


Abbildung 2: Strukturformel des Cyclosporin A

Es besitzt weder basische noch saure Gruppen und ist durch die oben beschriebene Struktur in vielen organischen Lösungsmitteln wie Äther oder Chloroform gut, in Wasser hingegen nur schwach löslich. CyA kommt als weißes, kristallines Pulver vor und sein Schmelzpunkt liegt bei 148 - 151 °C (Rüegger et al., 1976).

2.3. Pharmakokinetik

2.3.1. Absorption

Beim Hund wird CyA nach oraler Verabreichung nur schlecht absorbiert. So betrug die perorale Bioverfügbarkeit bei Formulierungen, die auf Pflanzenölen basierten, zwischen 20 - 27 % (Buice et al., 1985; Gridelli et al., 1986; White et al., 1986). Dabei zeigen sich große Variationen sowohl bei der Absorption, beim Metabolismus als auch bei der Exkretion hinsichtlich der verabreichten Formulierung, der Spezies und des Individuums (Whalen et al., 1999). Durch die ultramikronisierte

Formulierung (Atopica[®], Neoral[®]) konnte die Bioverfügbarkeit wesentlich gegenüber der traditionellen Form (Sandimmun[®]) verbessert werden, da es bei Kontakt mit Magensaft spontan eine Mikroemulsion bildet (Choc, 1997). Somit wird bei Hunden eine Bioverfügbarkeit von ca. 35 % erreicht (Novartis, Data on file).

Bei der Frage, ob die gleichzeitige Futteraufnahme die Absorption von CyA beeinflusst, stößt man auf widersprüchliche Antworten. Nach einer Studie von Steffan et al. (2004) sinkt die Absorptionsrate um ca. 22 %, wenn CyA zusammen mit Futter verabreicht wird. Eine neuere Studie jedoch besagt, dass die klinische Wirksamkeit unabhängig von der Verabreichung mit Futter sei (Thelen et al., 2006).

2.3.2. Wirkstoffspiegel

Die maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) wird nach ca. 1 - 2 h erreicht (Buice et al., 1985; Ericzon et al., 1987; Robson und Burton, 2003; Guaguère et al., 2004; Steffan et al., 2004). In der Literatur lassen sich verschiedene Werte für C_{\max} beim Hund finden:

- nach 5 mg/kg p.o. (ME): 577 ng/ml (Robson und Burton, 2003; Steffan et al., 2004)
- nach 5 mg/kg p.o. (ME) über 3 Tage: 1046 ng/ml (Daigle et al., 2001)
- nach 20 mg/kg p.o.: 1165 ng/ml (Ericzon et al., 1987)
- nach 20 mg/kg p.o.: 1235 ng/ml (Venkataramanan et al., 1986)

Der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration wurde nach 1h (Daigle et al., 2001) bzw. nach 1,4 h erreicht (Robson und Burton, 2003).

Die mittlere Residenzzeit (MRT) beträgt 17,3 h und das Verteilungsvolumen im Steady-state 6,8 l/kg (Daigle et al., 2001).

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ liegt je nach Untersuchung zwischen 8,6 und 9,4 h (Guaguère et al., 2004; Steffan et al., 2004).

Die terminale Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ wurde mit 9,4 h bestimmt (Robson und

Burton, 2003).

2.3.3. Plasmaproteinbindung

Wegen seines lipophilen Charakters wird CyA im Blut zu mehr als 80% an Plasmaproteine gebunden. Dabei ist die Proteinbindung unabhängig von der Plasmakonzentration (zwischen 0,02 und 20 µg/ml), jedoch abhängig von der Temperatur (73% bei 4 °C, 98% bei 37 °C) (Quesniaux, 1990).

2.3.4. Distribution

CyA besitzt eine gute Verteilung, die allerdings abhängig von den verschiedenen Geweben ist. Die höchsten Konzentrationen lassen sich im Fett, in der Niere, Leber und dem Pankreas finden (Vine und Bowers, 1987; Quesniaux, 1990).

2.3.5. Metabolismus

Die Metabolisierung von CyA findet v.a. in der Leber durch das Cytochrom P450-System statt. Durch Hydroxylierung und N-Demethylierung des sich im Endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten befindenden Cytochrom P450-Systems entstehen dabei die drei Hauptmetaboliten M1, M17 und M21 (Watkins, 1990). Da Cytochrome nicht nur in der Leber exprimiert werden, sondern auch in den Enterozyten der Darmwand zu finden sind, ist CyA einer umfangreichen Biotransformation ausgesetzt, die dazu führt, dass sich bereits in der Portalvene Metaboliten nachweisen lassen, wodurch sich die niedrige Bioverfügbarkeit erklären lässt (Watkins, 1990; Kolars et al., 1991). Eine Metabolisierung von CyA durch Mikrosomen der Dünndarmepithelien lässt sich beim Hund, aber auch beim Hamster und Kaninchen nachweisen (Whalen et al., 1999).

Der ausgeprägte First-Pass-Effekt entsteht weiterhin dadurch, dass CyA dem intestinalen ATP-abhängigen Transportsystem der P-Glykoprotein-Effluxpumpe unterliegt, die durch das MDR 1-Gen exprimiert wird. Somit führt das P-Glykoprotein, auch als ABCB1 bezeichnet (ABC-Transporter = ATP binding cassette), zu einer variablen Absorption von CyA aus dem

Darm und trägt maßgeblich zur systemischen Clearance bei (Fricker et al., 1996; Wacher et al., 1998).

Die Metabolisierungsrate beim Hund ist sehr hoch. So werden in den Mikrosomen der Leber innerhalb von 30 min. 70 - 100% des CyA umgewandelt (Whalen et al., 1999).

2.3.6. Exkretion

CyA wird hauptsächlich via Galle über den Kot ausgeschieden. Mit dem Urin werden weniger als 3% eliminiert, davon liegen nur weniger als 1% unverändert vor (Quesniaux, 1990; Whalen et al., 1999; Guaguère et al., 2004).

2.3.7. Wechselwirkungen

Wechselwirkungen entstehen insbesondere bei Substanzen, die mit dem Cytochrom P450-System interagieren und dieses entweder induzieren oder kompetitiv hemmen. In diesem Zusammenhang ist das Antimykotikum Ketokonazol klinisch am relevantesten, da es die Enzymaktivität mindert und somit die Metabolisierungsrate von CyA verringern kann.

Werden CyA und Ketokonazol gemeinsam verabreicht, kann die Plasmahalbwertszeit von CyA von 8,7 h auf 19,5 h verlängert und die systemische Clearance von 7,0 ml/min/kg auf 2,5 ml/min/kg vermindert werden (D'Mello et al., 1989). Somit ließen sich die Wechselwirkungen auch positiv nutzen, und die erforderliche Dosis von CyA deutlich reduzieren.

Bei einer niedrigen therapeutischen Dosis von Ketokonazol (13,6 mg/kg pro Tag) kann die Dosis von CyA um 75% verringert werden und gleichzeitig zu einer Kostenersparnis von ca. 57% führen (Dahlinger et al., 1998).

Auch bei Katzen wurden ähnliche Ergebnisse verzeichnet. So stieg bei Komedikation mit Ketokonazol die Plasmahalbwertszeit von 10,7 auf 22,2 h an (Jonathan und Lensmeyer, 1999).

Neben Ketokonazol können auch andere Substanzen zu einer Erhöhung des Wirkstoffspiegels von CyA führen, wie z.B. Fluconazol, Kalziumkanalblocker (Verapamil, Diltiazem), Antibiotika (Erythromycin), Metoclopramid und Steroide (Androgene) (Quesniaux, 1990).

Für Grapefruitsaft wurden ähnliche Wirkungen wie für Ketokonazol festgestellt. Bei gleichzeitiger Verabreichung kam es zu einem signifikanten Anstieg von C_{\max} und damit auch der Bioverfügbarkeit, mit dem Vorteil, dass Grapefruitsaft im Gegensatz zu Ketokonazol mit keinerlei Nebenwirkungen verbunden ist (Amatori et al., 2004).

Zu einer Erniedrigung des Wirkstoffspiegels können bestimmte Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin) und Antibiotika (Trimethoprim/Sulfadimidin) führen. Weiterhin kann CyA die Nephrotoxizität von Aminoglykosid-Antibiotika oder Trimethoprim verstärken (Novartis, Data on file).

2.4. Wirkungsmechanismus

Cyclosporin A wurde aufgrund seiner immunsuppressiven Eigenschaften entdeckt und weiter erforscht. Anfangs wusste man nur, dass es eine Selektivität für T-Lymphozyten aufweist (Borel et al., 1977) und die Produktion von Lymphokinen durch aktivierte T-Lymphozyten während der Transkriptionsphase inhibieren kann (Krönke et al., 1984).

Im Laufe der Zeit wurde nach und nach die komplexe Kaskade der Aktivierung und klonalen Expansion der T-Lymphozyten aufgeklärt und damit die Wirkungsweise von CyA genauer verstanden (s. Abb 3).

CyA bindet an ein Protein im Zytosol der Zelle, das so genannte Cyclophilin (Handschumacher et al., 1984; Haendler et al., 1987), welches eine Peptidyl-Prolyl-Isomeraseaktivität besitzt (Fischer et al., 1989). Der Cyclophilin-CyA-Komplex wiederum bindet an Calcineurin und hemmt dadurch die Phosphataseaktivität dieses calciumabhängigen Enzyms (Liu et al., 1991).

Bei der Bindung eines Antigen-MHC-Komplexes an den T-Zell-Rezeptor kommt es in Folge einer komplexen intrazellulären Signalkaskade zum

Anstieg der Calcium-Konzentration in der Zelle, der in der Aktivierung von Calcineurin resultiert. Calcineurin wiederum führt zu einer Dephosphorylierung der Transkriptionsfaktoren der NFAT-Familie (Nuclear factor of activated T-cells) im Zytoplasma. Daraufhin „wandern“ die Transkriptionsfaktoren in den Zellkern und induzieren zusammen mit Partnermolekülen (AP-1, NF κ B) die Gentranskription, die einerseits in Proliferation und Differenzierung von T-Zellen resultiert und andererseits zur Produktion von Cytokinen (v.a. IL-2) führt.

Durch die Bindung an Calcineurin stört CyA die normale Signalkaskade und inhibiert damit die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren und die Bindung dieser an die DNA (Emmel et al., 1989; Mattila et al., 1990; Flanagan et al., 1991). Folglich kommt es auch zu einer reduzierten Produktion von IL-2 und anderen Cytokinen (Herold et al., 1986). Durch die verminderte IL-2-Produktion nimmt die Proliferationsrate der T-Lymphozyten stark ab und führt so sekundär zu einer verminderten Expression von IL-3, IL-4, GM-CSF, IFN- γ sowie zur Stimulation von TGF- β , der einerseits immunsuppressive Eigenschaften besitzt (Ho et al., 1996) und andererseits die Vermehrung der extrazellulären Matrix stimuliert sowie die Bildung abbauender Proteasen vermindert, sodass es vermehrt zur Faserbildung kommt (Massague, 1990). Die mRNA Expression von TNF- α wiederum wird nicht inhibiert (Kobayashi et al., 2007).

Weiterhin reduziert CyA die Anzahl der Mastzellen in der Haut (Oran et al., 1997) und deren Histamin-Freisetzung (Garcia et al., 1998). In ähnlicher Weise besitzt CyA die Fähigkeit die Aktivierung und die Bereitstellung von eosinophilen Granulozyten am Ort allergischer Entzündungen und damit auch die Freisetzung von Cytokinen zu verhindern (Marsella und Olivry, 2001).

Zusätzlich werden die Antigenpräsentation durch Langerhanszellen und deren lymphozytenaktivierende Funktion von CyA gehemmt (Dupuy et al., 1991; Teunissen et al., 1991).

Auch die Zellteilung der B-Lymphozyten wird in Folge einer verringerten Produktion von IL-4 und CD40L inhibiert (Matsuda und Koyasu, 2000).

Zusätzlich zu den immunsuppressiven Wirkungen zeigte sich schon früh

eine Beeinflussung der Proliferation von Keratinozyten. Furue et al. (1988) konnten zeigen, dass CyA die DNA-Synthese und damit die Proliferation von Keratinozyten abhängig von der Dosis und der Dauer der Anwendung unterdrückt sowie die Expression der Gene für Cytokine der Keratinozyten dosisabhängig verhindert (Won et al., 1994).

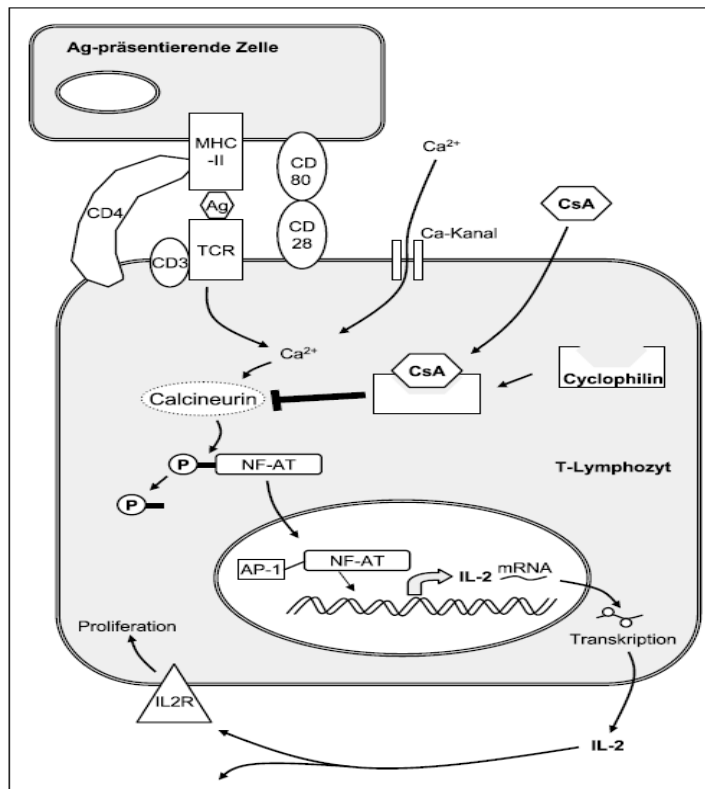


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Wirkungsmechanismus von Cyclosporin A (CyA) (Linek et al., 2007)

Die beim Menschen sehr häufige, beim Hund jedoch eher selten beobachtete Hypertrichose (Boss, 2004; Guaguère et al., 2004; Adamo et al., 2007) lässt sich nach einer Untersuchung an Nacktmäusen von Gafter-Gvili et al. (2003) darauf zurückführen, dass das Haarwachstum mit der Inhibierung der Calcineurin-abhängigen Aktivierung von NFAT in follikulären Keratinozyten zusammenhängt. Somit induziert CyA auch das Haarwachstum (anagen) und verzögert die Übergangsphase (katagen).

2.5. Anwendungsgebiete in der Tiermedizin

Cyclosporin A findet in der Veterinärmedizin bei einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere der Haut und des Auges, Anwendung. Es ist derzeit zum einen als orale Formulierung für die Behandlung der chronischen atopischen Dermatitis beim Hund (Atopica[®], Novartis Animal Health) und zum anderen als Augensalbe (Optimmune[®] Augensalbe 2,0 mg/g, für Hunde; Intervet Deutschland GmbH) für die topische Behandlung der chronischen idiopathischen Keratokonjunktivitis sicca und der chronischen superfiziellen Keratitis zugelassen. Doch zahlreiche klinische Studien haben auch die Wirksamkeit bei anderen Krankheitsbildern der Haut und Hautanhangsgebilde beschrieben.

Eine gute Wirksamkeit von CyA bei Perianalfisteln wurde in zahlreichen Studien bewiesen (Mathews et al., 1997; Mouatt, 2002; Patricelli et al., 2002; Doust et al., 2003; Hardie et al., 2005).

Literaturangaben zu Erfolgen bei der Behandlung der idiopathischen Sebadenitis mit CyA sind eher spärlich. In zwei Studien konnte eine gute Wirksamkeit aber festgestellt werden (Boss, 2004; Linek et al., 2005) und auch in mehreren Einzelfällen wurden Behandlungserfolge erzielt (Carothers et al., 1991; Paterson, 2004).

Die Behandlung des kutanen Lupus erythematoses mit CyA konnte bei einem Hund zu einer Reduktion der oralen Läsionen führen (Rosenkrantz et al., 1986) und zeigte bei einem Collie mit vesikulärem kutanen Lupus erythematoses eine komplette Remission der klinischen Symptome über 18 Monate (Font et al., 2006).

Auch als Therapiemöglichkeit gegen Pemphigus foliaceus und erythematosus wurde CyA getestet. Jeweils zwei Hunde und Katzen zeigten während der Therapie moderate bis gute Verbesserung des Krankheitsbildes (Rosenkrantz et al., 1986). Nach einer neueren Studie zur Wirksamkeit von CyA bei Pemphigus foliaceus hingegen konnte bei keinem der fünf teilnehmenden Hunde eine Verbesserung erzielt werden, zudem musste die Therapie sogar aufgrund einer Verschlechterung der Symptome bei vier Hunden abgebrochen werden (Olivry et al., 2003).

Bei der sterilen nodulären Pannikulitis wurde bei zwei Hunden durch CyA

eine vollständige Remission herbeigeführt (Guaguère, 2000).

Auch bei Hauterkrankungen der Katze wurde CyA angewandt. Gute Ergebnisse konnten bei der Behandlung verschiedener allergischer Hauterkrankungen erzielt werden. Die Symptome Alopezie, Erythem und Pruritus wurden bei ca. 50% der Patienten erfolgreich gelindert (Noli und Scarampella, 2006). Auch konnten eindeutige Remissionen bei der Mehrheit der Patienten mit eosinophilem Granulomkomplex beobachtet werden (Guaguère und Prélaud, 2000; Vercelli et al., 2006). Zusätzlich gibt es Berichte über die effektive Behandlung von Urticaria pigmentosa (Guaguère und Fontaine, 2004), einer feline, der Pseudopelade des Menschen ähnelnden Alopezie (Olivry et al., 2000) und auch von Pruritus und atopischer Dermatitis (Vercelli et al., 2006; Wisselink und Willemse, 2009).

2.6. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Therapie mit CyA ist vergleichsweise sicher. Trotzdem können Nebenwirkungen potenziell bei allen Patienten auftreten. Zumeist jedoch sind sie von milder Form und klingen mit dem Absetzen des Arzneimittels wieder ab. Eine gute Übersicht der bisher in der Literatur beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von CyA wurde in einer Metaanalyse von Steffan et al. (2006) aufgestellt.

Die Analyse fasst die Ergebnisse von zehn zwischen 2001 und 2005 publizierten Studien an insgesamt 672 mit CyA behandelten Hunden zusammen, die das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis zeigten. Die Behandlungsdauer variierte zwischen zwei Wochen und sechs Monaten und die tägliche orale Dosis betrug in allen Studien 5 mg/kg pro Tag.

2.6.1. Gastrointestinale Beschwerden

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. So wurden in allen Studien Vomitus und andere Magen-Darm-Störungen mit einer Inzidenz von insgesamt 25% bzw. 18% festgestellt. Bei 53 - 71% der betroffenen Tiere trat Vomitus ein bis drei

Mal während einer 120-Tage-Periode auf und zeigte sich nur selten häufiger.

Neben Vomitus waren 15% der Hunde von Diarrhö oder weichem Kot und 3% von sonstigen gastrointestinalen Beschwerden betroffen. Auch hier kam es nur selten zu einer länger andauernden (> sieben Tage) Problematik.

Die meisten gastrointestinalen Störungen traten während des ersten Monats der Behandlung auf.

Aus Berichten und Studien zur Anwendung von CyA bei Katzen lassen sich ähnliche Ergebnisse ableiten. Ähnlich wie beim Hund wurden bei ca. 17% der Katzen Vomitus oder Diarrhö festgestellt (Noli und Scarampella, 2006; Vercelli et al., 2006; Wisselink und Willemse, 2009).

2.6.2. Anorexie

Bei 14 von 672 Patienten (2%) wurde eine verminderte Futteraufnahme oder Anorexie festgestellt.

In zwei weiteren Studien zur Behandlung von Perianalfisteln in Kombination mit Ketokonazol ließ sich hingegen bei ca. 47% der Hunde eine milde Anorexie diagnostizieren (Mouatt, 2002; Patricelli et al., 2002).

2.6.3. Gingivahyperplasie

Bei etwa 1% der behandelten Hunde zeigte sich eine Schwellung des Zahnfleisches.

Auch in früheren Studien wurde schon von diesem Phänomen berichtet. Seibel und Mitarbeiter (1989) berichteten, dass bei einer täglichen Dosis von 30 mg/kg (Sandimmun®) 42% der behandelten Beagles bereits nach drei Wochen Anfänge einer gingivalen Hyperplasie zeigten, die nach Absetzen des Medikamentes vollständig reversibel war.

In einer Kombinationstherapie mit Azathioprin und Prednisolon entwickelte sich bei drei von vier Hunden 20 Wochen nach einer Nierentransplantation eine Gingivahyperplasie. Inwieweit sich diese Veränderung auf CyA bzw.

die Kombinationstherapie zurückführen lässt, bleibt umstritten (Nam et al., 2008).

Ursächlich für die Hyperplasie wird zum einen eine CyA-induzierte erhöhte IL-6 Produktion der Fibroblasten diskutiert, die in vermehrter Proliferation jener Zellen und damit in einer Fibrose resultiere (Morton und Dongari-Bagtzoglou, 1999). Zum anderen komme es zu einem verminderten Kollagenabbau, der durch die Unterdrückung der mRNA Expression der Kollagenase und weiterhin durch eine reduzierte Phagozytose des Kollagens hervorgerufen wird (Kataoka et al., 2000).

2.6.4. Veränderung der Haut oder des Haarkleides

Sehr selten (2%) traten unter CyA-Therapie Knoten und Zysten auf.

Bei <1% entwickelten sich im Laufe der Therapie Papillome an der Haut. Dieses Phänomen wurde auch schon von anderen Autoren berichtet.

In einer Langzeitstudie über 26 Wochen mit 12 Beagles entwickelten alle Tiere bei einer Dosierung von 30 mg/kg (Sandimmun®) bis zur siebten Woche papillomatöse Hyperplasien in der Haut über den ganzen Körper verteilt. In keinem der Papillome konnten Papillomaviren nachgewiesen werden (Seibel et al., 1989).

In einer weiteren Langzeitstudie (min. 6 Monate CyA) zeigte einer von 51 Hunden (ca. 2%) nach 30 Tagen Behandlung oral drei squamöse Papillome, die sich aber auf einen viralen Ursprung zurückführen ließen (Radowicz und Power, 2005).

Von Veränderungen des Haarkleides berichteten Radowicz et al. (2005), die bei 6% der Patienten Hirsutismus beobachteten sowie zwei weitere Studien, in denen 30 bzw. 25% der Hunde unter CyA-Therapie vermehrtes Haarwachstum zeigten (Patricelli et al., 2002; Adamo et al., 2007). Ein exzessives Haarwachstum besonders im Zwischenzehenbereich wurde von Doust et al. (2003) bei 12,5% der Patienten beschrieben. Ein vermehrter Haarwuchs an bestimmten Stellen kann im Fall von atopischer Dermatitis durchaus zu einer klinischen Verbesserung führen und ist somit auch als erwünschte Nebenwirkung zu betrachten.

Weiterhin findet man in der Literatur auch häufiger Berichte über Alopezie und vermehrten Haarausfall, der aber nach Absetzen des CyAs reversibel ist (Mouatt, 2002; Doust et al., 2003; Allenspach et al., 2006; Adamo et al., 2007).

2.6.5. Beeinflussung des Insulinspiegels

Bei manchen Patienten kann die Verabreichung von CyA zu einer Beeinflussung des Glukosestoffwechsels und damit auch des Insulinspiegels führen. Diese Problematik wurde schon relativ früh in verschiedenen Studien beschrieben.

So wurde in zwei in-vivo Versuchen an Wistar-Ratten nach Verabreichung von CyA über 21 Tage (50 mg/kg bzw. 10 mg/kg) ein deutlich verminderter Insulingehalt des Pankreas gefunden. Klinisch ließen sich eine verschlechterte Glukosetoleranz und im Anschluss daran auch eine Hyperglykämie beobachten (Hahn et al., 1986; Bani-Sacchi et al., 1990).

In den Langerhans-Inseln von Mäusen zeigte sich in der Anwesenheit von CyA und Glukose eine verminderte Insulinbiosynthese und -freisetzung (Andersson et al., 1984).

Aber auch bei Hunden wurde eine erniedrigte Insulinfreisetzung (Garvin et al., 1988) mit peripherer Insulinresistenz (Wahlstrom et al., 1990) beschrieben, die einerseits vom Wirkstoffspiegel des CyAs abhängt und reversibel ist (van Schilfgaarde et al., 1987) und andererseits auch schon nach kurzer Zeit (24 h) abhängig von der Dosis auftreten kann (Ishizuka et al., 1993).

Bei einer Kombinationstherapie mit Prednison zeigte ein Hund mit Prädiabetes bereits nach wenigen Tagen Hyperglykämie und Glukosurie mit erforderlicher Insulinbehandlung. Nach Absetzen des CyAs am elften Tag normalisierte sich der Glukosespiegel wieder, bis der Hund nach zwölf Wochen dauerhaft an Diabetes mellitus erkrankte (Murray et al., 2009).

Auf ein vermehrtes Auftreten von Diabetes mellitus bei Katzen, die nach Nierentransplantation auf eine Langzeittherapie mit CyA angewiesen

waren, wird von Bernstein et al. (2000) hingewiesen. Weiterhin zeigte eine retrospektive Studie an 187 Katzen, dass solche nach einer Nierentransplantation und CyA-Therapie mit einer 5,45-fach höheren Wahrscheinlichkeit an Diabetes mellitus erkranken als Kontrolltiere mit chronischem Nierenversagen (Case et al., 2007).

2.6.6. Erhöhte Inzidenz maligner Erkrankungen

Es ist allgemein bekannt, dass der Einsatz immunsuppressiver Substanzen das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen kann. In diesem Zusammenhang liefern eine Reihe von Studien auch Hinweise darauf, dass unter der Therapie mit CyA vermehrt Neoplasien auftreten können. Laut Euvrard et al. (2003) sind beim Menschen Hautkrebs mit 90% die häufigste (v.a. squamöse Zellkarzinome, Basalzellkarzinome und Kaposi-Sarkome) und lymphoproliferative Erkrankungen die zweithäufigste Tumorart.

In einer Übersicht und Analyse aller relevanten Studien zu CyA-assoziierten malignen Erkrankungen führen Durnian et al. (2007) als maßgebliche Faktoren die durch CyA induzierte Synthese von TGF- β , eine inhibierte DNA-Reparatur und zelltypabhängige anti-apoptotische Eigenschaften für die Entwicklung von Tumoren auf. Eine Reihe von Langzeitstudien aus der Transplantationsmedizin zeigt ein signifikant höheres Krebsrisiko bei Patienten, die mit CyA therapiert wurden als bei der Therapie mit anderen Immunsuppressiva. Aber auch bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis und dermatologischen Erkrankungen wurden ähnliche Ergebnisse festgestellt. Dabei scheint die Tumorrates abhängig zu sein von der Behandlungsdauer und der jeweiligen Dosis, die verabreicht wurde (Durnian et al., 2007).

Im Vergleich zur Humanmedizin gibt es in der Veterinärmedizin kaum Berichte über CyA-abhängige Tumorerkrankungen. In einer retrospektiven Studie über Katzen mit Nierentransplantation allerdings konnte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen gegenüber einer Kontrollgruppe festgestellt werden (Schmiedt et al., 2009). Weiterhin wird in einem Fallbericht ein 11-jähriger deutscher Schäferhund

vorge stellt, der unter CyA- und Ketokonazoltherapie nach vier Wochen ein multizentrisches Lymphom entwickelte (Blackwood et al., 2004). Nach 3-jähriger chronischer Immunsuppression in Kombination mit Prednison zeigte eine 4-jährige Foxterrierhündin mit nicht regenerativer immunmediierter Anämie im Anschluss an eine Papillomavirusinfektion multiple epidermale Hamartome und squamöse Zellkarzinome in situ (Callan et al., 2005). Über die Entstehung von malignen Erkrankungen nach Transplantationen existiert bisher nur eine retrospektive Studie, in der gezeigt wird, dass Katzen, bei denen aufgrund von chronischem Nierenversagen eine Nierentransplantation mit gleichzeitiger Immunsuppression durch CyA durchgeführt wurde, mit einer größeren Wahrscheinlichkeit maligne Neoplasien entwickelten als die Kontrolltiere (Schmiedt et al., 2009).

2.6.7. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Als weitere, sehr selten auftretende, unerwünschte Arzneimittelwirkungen ($\leq 1\%$) werden von Steffan et al. (2006) Lethargie/Schläfrigkeit, verschiedene reproduktive und neurologische Störungen erwähnt.

III FRAGESTELLUNG

Die Anwendung von CyA in der Humanmedizin kann mit einer Vielzahl an unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden sein. Da CyA schon seit Jahrzehnten für die Humanmedizin auf dem Markt ist, liegen dank eines gut funktionierenden Pharmakovigilanz-Systems auch weit reichende Kenntnisse über seltene oder schwerwiegende Nebenwirkungen vor, die erst bei der breiten Anwendung und über einen längeren Zeitraum erkannt werden können. CyA erlangte seine Zulassung für Hunde mit atopischer Dermatitis erst im Jahr 2003 und für Katzen mit chronischer allergischer Dermatitis im Jahr 2011. Aus diesem Grunde existieren bisher kaum Studien zu seltenen und schwerwiegenden UAWs bei diesen Spezies in der Tiermedizin. Zusätzlich hat sich das Pharmakovigilanz-System der Veterinärmedizin erst ab Mitte der 1990er erfolgreich entwickelt, als zeitgleich auf EU-Ebene der Begriff der Pharmakovigilanz mit der Gründung der europäischen Arzneimittelagentur an Bedeutung gewann. Die Kenntnis von weniger häufigen oder schwerwiegenden Arzneimittelwirkungen spielt allerdings für die Nutzen-Risiko-Abschätzung im klinischen Gebrauch eine wichtige Rolle.

Daher wurden für die vorliegende Arbeit folgende Ziele formuliert:

1. Auswertung aller bisher gemeldeten UAWs (erwartete und unerwartete Ereignisse) zu CyA/Atopica®.
2. Identifizierung möglicher Risikofaktoren für die UAWs.
3. Identifizierung unbekannter, seltener oder schwerwiegender UAWs.
4. Vergleich von UAW-Meldungen mit tatsächlichen Inzidenzen von UAWs einer Kontrollgruppe.

IV MATERIAL UND METHODEN

1. Studienpopulation

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Studienkollektive ausgewertet, zum einen das Spontanmeldesystem des BVL (deutsche Pharmakovigilanz-Datenbank; PhV, A) und zum anderen Patientendaten aus der Medizinischen Kleintierklinik der Tierärztlichen Fakultät der LMU München (MTK, B).

A) Die Pharmakovigilanz-Datenbank wurde nach CyA-assoziierten Einträgen durchsucht, indem „Cyclosporin“, „Cyclosporin A“ und „Atopica®“ als Suchwörter verwendet wurden. Alle Meldungen im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2010 wurden für die Auswertung herangezogen. Sämtliche klinische Symptome, die den Meldungen entnommen werden konnten, waren gemäß der VeDDRA-Terminologie auf der SOC (System organ class)- bzw. PT (Preferred term)-Ebene kodiert (EMA, 2011).

B) Mithilfe des Klinik- und Patientenverwaltungsprogramms VETERA (GP Software, Eltville, Deutschland) und den Suchbegriffen „Cyclosporin“, Cyclosporin A“ und „Atopica®“ wurden sämtliche Patienten identifiziert, denen in der Medizinischen Kleintierklinik zwischen Januar 2005 und Dezember 2010 CyA verabreicht wurde. Alle Symptome, die während der Therapie auftraten und nach Absetzen von CyA wieder verschwanden, wurden als „vermutete“ UAWs registriert.

Sämtliche verfügbare Daten aus den Populationen A und B wurden tabellarisch erfasst und folgende Kovariate definiert: Signalement (Alter, Rasse und Geschlecht), Indikation der CyA-Therapie, Einzelheiten zur Dosierung (Dosis, Frequenz, Dauer) und Komedikationen. Um die Vielfalt aller eingesetzten Komedikationen etwas einzuschränken, wurden nur solche Medikamente in die statistische Analyse mit einbezogen, die bei >5% der Studienpopulation A und bei >10% der Studienpopulation B zusätzlich verabreicht wurden. Dieses Kriterium erfüllten in Gruppe A Cephalosporine, Glukokortikoide, Ketokonazol und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) und in Gruppe B Amoxicillin/Clavulan-

säure, Cephalexin, Dalteparin, Doxycyclin, Fluorchinolone (Enrofloxacin, Marbofloxacin), Ketokonazol, Metoclopramid, Metronidazol, Prednisolon, Ranitidin und Sucralfat.

Beim Vergleich der Ergebnisse zwischen den Gruppen A und B beziehen sich alle der UAWs der Gruppe B nur auf Individuen, die unter Therapie UAWs entwickelten ($n = 54$), da in der Gruppe A auch ausschließlich UAW-Fälle enthalten sind. In der Diskussion hingegen werden zur Verdeutlichung die Befunde auf alle mit CyA-behandelten Tiere bezogen ($n = 104$), um den wahren Anteil erkrankter Patienten mit Angaben aus der Literatur vergleichen zu können.

2. Statistische Analyse

Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem Programmpaket SPSS, Version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.) durchgeführt.

Die UAWs, die in der Packungsbeilage von Atopica[®] aufgeführt werden, wurden als „erwartete“ UAWs eingestuft. Dazu zählen die am häufigsten zu beobachtenden gastrointestinalen Störungen (Erbrechen, schleimiger oder weicher Kot und Diarrhö) und Symptome, die seltener auftreten, wie Anorexie, Gingivahyperplasie, Hautreaktionen wie verruköse Läsionen oder Veränderungen des Haarkleides, rote und geschwollene Ohrmuscheln und Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe. Alle weiteren, nicht in der Packungsbeilage aufgeführten UAWs wurden als „unerwartete“ UAWs definiert.

Um potenzielle, signifikante Zusammenhänge zwischen einzelnen UAWs und der oben festgelegten Kovariate aufzudecken, wurde eine binäre logistische Regressionanalyse mit Rückwärtselimination (Waldtest) durchgeführt. Dafür wurden initial alle definierten Kovariate in die Regressionsanalyse eingegeben und in einem weiteren Schritt nicht signifikante Variablen nacheinander eliminiert, bis nur noch signifikante Variablen im Modell bestehen blieben. Signifikanz wurde bei einem p -Wert $< 0,05$ festgesetzt. Der Zusammenhang und damit die Chance bzw. das Risiko zwischen bestimmten UAWs und der o.g. Kovariate wurde mithilfe

des Quotenverhältnisses (Odds Ratio, OR) bestimmt. Dabei wurde ein Konfidenzintervall (KI) von 95% gewählt. Bedingt durch die begrenzte Studienpopulation und die damit einhergehende eingeschränkte, statistische Aussagekraft wurde die Regressionsanalyse nur bei UAWs angewendet, die bei mindestens 10% der Studienpopulation aufgetreten sind. Zusätzlich wurden auch einige weitere UAWs in die Analyse mit einbezogen, die bei <10% der Patienten auftraten aber von besonderem Interesse sind, da sie im möglichen Zusammenhang mit Neoplasien oder Diabetes mellitus stehen könnten. Dazu zählen die Symptome Lymphom, Lymphosarkom, Polyurie, Polydipsie, Hyperglykämie und Glukosurie.

V ERGEBNISSE

1. Studienpopulation

1.1. Gruppe A

In der PhV-Datenbank konnten 294 Meldungen zu CyA identifiziert werden. Die wichtigsten Daten zu den betroffenen Patienten und den Dosierungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Ein Großteil der Meldungen bezog sich auf Hunde (93%), wohingegen in nur 7% der Fälle Katzen betroffen waren. Das Durchschnittsalter bei Hunden betrug 7,9, bei Katzen 7,8 Jahre, wobei in beiden Spezies das Minimalalter bei einem und das Maximalalter bei 16 Jahren lag. 43% der Hunde waren männlich, 56% weiblich und bei 1% war das Geschlecht unbekannt. Nahezu identische Ergebnisse konnten bei den Katzen gefunden werden (46% männlich, 57% weiblich).

Insgesamt wurden 63 verschiedene Rassen registriert, von denen der West Highland White Terrier (67%), Labrador Retriever (54%), Deutscher Schäferhund (27%), Dackel (18%) und Shih Tsu (18%) am häufigsten vertreten waren. In 79% der Fälle wurde CyA aufgrund von atopischer Dermatitis verabreicht, bei 7% wegen anderer immunmediierter Erkrankungen (z.B. autoimmune hämolytische Anämie oder Pemphigus foliaceus), in 4% wegen perianalen Fisteln und bei 5% aufgrund anderer Indikationen (z.B. eosinophile Plaques, Pruritus oder Stomatitis). Die jeweiligen Dosierungen waren bei 89% der Meldungen ersichtlich. Obwohl die durchschnittlich verabreichte Dosis der generellen Dosisempfehlung sehr nahe kommt (4,6 bzw. 5 mg/kg), wurden starke interindividuelle Dosisvariationen zwischen 1,3 bis 13,9 mg/kg festgestellt. Die Behandlungsdauer variierte zwischen zweimal täglich (2%) und einmal wöchentlich (0,3%). Den meisten Patienten wurde CyA allerdings einmal täglich (44%) oder alle 2 Tage (19%) verabreicht. Zusätzlich konnten Unterschiede in der Dosierung in Abhängigkeit von der Indikation beobachtet werden. So bekam ein Patient bei atopischer Dermatitis durchschnittlich 4,5 mg/kg, bei perianalen Fistel 3,2 mg/kg, bei anderen immunmedierten Erkrankungen 5,9 mg/kg und bei allen sonstigen

Indikationen 5,4 mg/kg. Bei Komedikation mit Ketokonazol verringerte sich die durchschnittliche Dosis von CyA um 15% (3,9 mg/kg).

| Parameter | Studienpopulation | | | |
|--------------------------------|--------------------------|------|----------|------|
| | A | | B | |
| Spezies | (n) | (%) | (n) | (%) |
| total | 294 | 100 | 54 | 100 |
| Hunde | 273 | 93 | 48 | 89 |
| Katzen | 21 | 7 | 6 | 11 |
| Geschlecht | (n) | (%) | (n) | (%) |
| männlich | 126 | 43 | 24 | 44 |
| weiblich | 165 | 56 | 30 | 56 |
| unbekannt | 3 | 1 | - | - |
| Alter | (Jahre) | | (Jahre) | |
| Mittelwert | 7,9 | | 6,4 | |
| Min.-Max. | <1 - 16 | | <1 - 15 | |
| Dosis | (mg/kg) | | (mg/kg) | |
| Mittelwert | 4,6 | | 7,34 | |
| Min. - Max. | 1,3 - 13,9 | | 1 - 17 | |
| in Kombination mit Ketokonazol | 3,9 | | 2,4 | |
| Applikationshäufigkeit | (n) | (%) | (n) | (%) |
| zweimal täglich | 6 | 2 | 19 | 35,2 |
| täglich | 128 | 43,5 | 32 | 59,3 |
| alle 2 Tage | 57 | 19,4 | 2 | 3,7 |
| zweimal wöchentlich | 22 | 7,5 | 1 | 1,9 |
| wöchentlich | 1 | 0,3 | - | - |
| unbekannt | 80 | 27,2 | - | - |

Tabelle 1: Zusammenfassung der charakteristischen Merkmale der Patienten und Dosierungen zu CyA. Gruppe A: Deutsche Pharmakovigilanz-Datenbank; Gruppe B: Medizinische Kleintierklinik

1.2. Gruppe B

In den Patientenakten waren 104 Patienten gespeichert, bei denen eine Therapie mit CyA durchgeführt wurde. Aus diesem Kollektiv zeigten 54 Patienten (52%) CyA-assoziierte UAWs und wurden für die weiteren Auswertungen ausgewählt. Atopica[®] wurde als einziges CyA-Präparat in der Klinik verwendet. Die Population setzt sich aus 48 Hunden (89%) und 6 Katzen (11%) zusammen. Das Alter der Patienten variierte zwischen 1 und 15 Jahren und lag im Durchschnitt bei 4,4 Jahren. Es wurden 28 verschiedene Rassen identifiziert, von denen der Deutsche Schäferhund am häufigsten als Patient vertreten war (12%). Die Population beinhaltete zu 44% männliche und zu 56% weibliche Tiere. Als Indikationen für die CyA-Therapie wurden perianale Fisteln (26%), atopische Dermatitis (20%), autoimmune hämolytische Anämie (17%), immunmedierte Thrombozytopenie (13%), chronische Magendarmerkrankung (Englisch „inflammatory bowel disease“; IBD, 9%) und Sonstiges (z.B. eosinophiles Granulom, Stomatitis; 11%) festgestellt. In 2% der Fälle konnte die Indikation nicht zurückverfolgt werden. Als durchschnittliche Dosis wurden 7,3 mg/kg verabreicht, dennoch ließen sich auch in dieser Gruppe indikationsabhängige Dosierungen beobachten. Patienten mit atopischer Dermatitis erhielten 5,4 mg/kg, mit perianalen Fisteln 4,6 mg/kg, bei autoimmuner hämolytischer Anämie 9,3 mg/kg, bei immunmediierter Thrombozytopenie 10,4 mg/kg und bei IBD 6,8 mg/kg. Eine Katze mit eosinophilem Granulom wurde mit 16,8 mg/kg therapiert. Auch die Applikationsintervalle variierten zwischen zweimal täglich (35,2%) und zweimal wöchentlich (1,9%). In den meisten Fällen wurde CyA aber einmal täglich (59,2%) verabreicht. Bei einer gleichzeitigen Therapie mit Ketokonazol, für die die jeweiligen Dosierungen nicht bekannt sind, verringerte sich die Dosis des CyA um 66% auf durchschnittlich 2,45 mg/kg.

2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

2.1. Gruppe A

In den 294 Meldungen wurden insgesamt 1241 klinische Symptome beschrieben, die 196 verschiedenen Begriffen auf der VeDDRA PT-Ebene zugeordnet werden konnten. Die meisten Meldungen wurden offiziell als „schwerwiegend“ eingestuft (231 = 78,6%).

2.1.1. „Erwartete“ UAWs

In 227 Fällen (77%) wurden „erwartete“ UAWs gemeldet. Die relativen Häufigkeiten dieser UAWs sind in Abbildung 4 dargestellt.

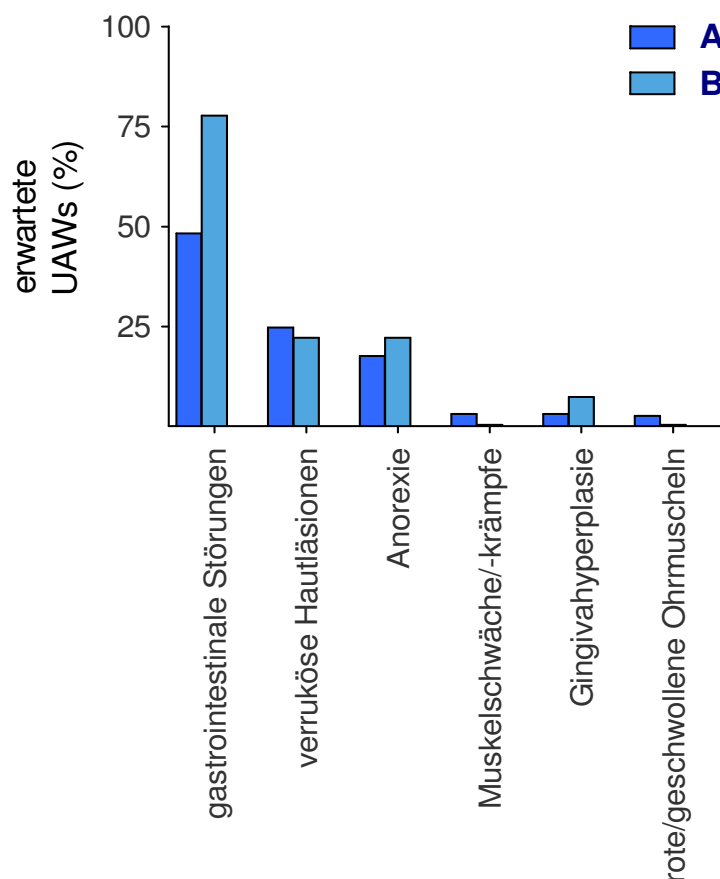


Abbildung 4: relative Häufigkeiten der erwarteten UAWs in Gruppe A und B

Die gastrointestinalen Störungen konnten weiterhin in Emesis (43%), Diarrhö (30%), hämorrhagische Diarrhö (5%), Störungen des Verdauungstrakts (4%) und Blutungen im Verdauungstrakt (4%) untergliedert werden. Eine Zusammenfassung der gastrointestinalen Störungen ist in Tabelle 2 aufgeführt:

| VeDDRA PT Term | Studienpopulation | | | |
|-------------------------------|--------------------------|----|----------|----|
| | A | | B | |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| 211, Emesis | 61 | 43 | 29 | 54 |
| 186, Diarrhö | 42 | 30 | 26 | 48 |
| 195, hämorrhagische Diarrhö | 7 | 5 | n.b. | - |
| 187, Störungen des GIT | 6 | 4 | n.b. | - |
| 188, Hämmorrhagie des GIT | 5 | 4 | n.b. | - |
| 168, unfreiwillige Defäkation | 4 | 3 | n.b. | - |
| 170, Tenesmus | 3 | 2 | n.b. | - |
| 193, Bauchblähung | 3 | 2 | n.b. | - |
| 197, Meläna | 2 | 1 | n.b. | - |
| 216, Hämatemesis | 2 | 1 | n.b. | - |
| 217, Würgen | 2 | 1 | n.b. | - |
| 199, Blähungen | 1 | 1 | n.b. | - |
| 251, Gastritis | 1 | 1 | n.b. | - |
| 633, intestinale Perforation | 1 | 1 | n.b. | - |
| 636, Magendilatation | 1 | 1 | n.b. | - |
| 879, Hypermotilität des GIT | 1 | 1 | n.b. | - |

Tabelle 2: Klassifikation und Häufigkeit gastrointestinaler UAWs aus Gruppe A und B. *n.b.*: nicht beschrieben.

Unter verrukösen Läsionen der Haut (13) wurden die Begriffe Papillom (5), Knoten (3), Ulkus (3) und Granulom (2) eingeordnet. Unter sonstigen dermalen Störungen waren Pruritus (14), Dermatitis/Infektion (11), Erythem (7) und Ödem/Schwellung (7) aufgeführt. Als Veränderungen des Haarkleides wurden Alopezie (5) und Haarveränderung NOS (not otherwise specified; nicht genau angegeben) verstanden.

Bei der Regressionsanalyse zeigte sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der Applikationshäufigkeit und dem Symptom Emesis ($p =$

0,005). Je häufiger CyA verabreicht wurde, desto größer war die Chance Emesis zu entwickeln (OR = 1,79, KI = 1,19 - 2,68). Des Weiteren ließ sich ein signifikanter Einfluss des Alters ($p = 0,01$) sowie der Komedikation mit NSAIDs ($p = 0,002$) auf die Entwicklung von Diarrhö feststellen. So verringerte sich das Risiko für Diarrhö mit dem Lebensalter mit einer OR von 0,86 (KI = 0,77 - 0,97) und erhöhte sich bei der Einnahme von NSAIDs mit einer OR von 7,91 (KI = 2,09 - 29,95).

2.1.2. „Unerwartete“ UAWs

Neben den bereits genannten UAWs enthielt die PhV-Datenbank zusätzlich auch eine große Anzahl CyA-assoziiierter „unerwarteter“ UAWs (Abbildung 5). Darunter befanden sich hauptsächlich veränderte Laborwerte (114), Neoplasien (69), kardiovaskuläre (41) und hämatologische Störungen (39), Diabetes mellitus (30) und allergische Reaktionen (20). Verhaltensänderungen wie Lethargie oder Hyperaktivität (15) bzw. Störungen des Muskelapparats (10) wurden seltener gemeldet. Symptome, die andere Organsysteme betreffen, waren nur selten (<10 Meldungen).

Der PT-Term „veränderte Laborergebnisse“ umfasst hepatische (64), pankreatische (33) und renale Störungen sowie Veränderungen im Elektrolythaushalt (8). Abweichungen der Leberwerte zeigten sich hauptsächlich durch erhöhtes AP (37%), ALT (34%), Bilirubin (14%), AST (7%), GGT (5%) und GLDH (3%).

Ein weiteres Symptom, das Anlass für 23% aller Meldungen der PhV-Datenbank war, waren Neoplasien. Die malignen Erkrankungen ließen sich gemäß der PT-Ebene aufschlüsseln in Neoplasien der Haut und Anhangsgebilde (13), Lymphom/Lymphosarkom (14), Papillom (6), Neoplasien des Harntraktes (3), Neoplasien der Leber oder Mammarydrüse, Histiozytom, Leukämie (je 2) sowie Fibrosarkome der Haut, Melanome, Spindelzelltumor, Neoplasien der Lunge und endokrine Neoplasien (je 1). Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Ketokonazol zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für Neoplasien ($p = 0,006$, OR = 3,46, KI = 1,43 - 8,37) und Lymphome/-sarkome ($p = 0,049$, OR = 4,37, KI = 0,00 - 18,98).

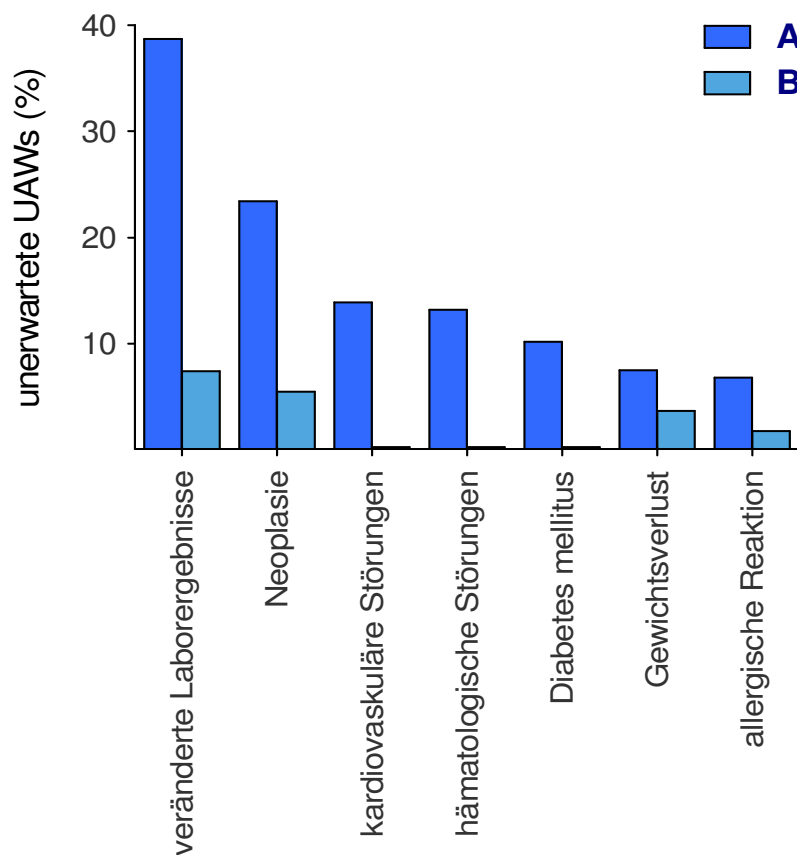


Abbildung 5: Relative Häufigkeiten der „unerwarteten“ UAWs aus Gruppe A und B

Zu kardiovaskulären Störungen konnten insgesamt 47 Einträge (16%) gezählt werden, die sich in blasse Schleimhäute (22), Kollaps (12), Tachykardie (7), Zyanose (4) und gestaute Schleimhäute (3) unterteilen ließen. Bezüglich Störungen des lymphatischen und Blut-Systems (10%) wurden Lymphadenopathie (17), Anämie (8) und Thrombozytopenie (5) am häufigsten festgestellt.

Die PhV-Datenbank enthielt auch 30 Meldungen zu Diabetes mellitus (10%). Bei einem Großteil dieser Fälle ($n = 21$; 68%) war keine vorherige oder gleichzeitige Steroidgabe festzustellen. Einige weitere VeDDRA PT Symptome, die auf Störungen im Glukosestoffwechsel hinweisen, waren Polydipsie (29), Polyurie (28), Hyperglykämie (14), Glukosurie (9) und

Ketonurie (1). Bei Patienten, die gleichzeitig Glukokortikoide erhalten haben, bestand ein signifikant höheres Risiko an Diabetes mellitus ($p = 0,003$; OR = 3,71; KI = 1,55 - 8,90), Polyurie ($p = 0,001$; OR = 5,46; KI = 2,06 - 14,49), Polydipsie ($p = 0,002$; OR = 4,38; KI = 1,72 - 11,13), Hyperglykämie ($p = 0,026$; OR = 3,10; KI = 1,15 - 8,35) und Glukosurie ($p = 0,022$; OR = 4,04; KI = 1,22 - 13,33) zu erkranken als bei den Patienten, denen nur CyA verabreicht wurde.

Allergische Reaktionen konnten bei 5% der Meldungen festgestellt werden und waren meistens vom anaphylaktischen Typ (12).

Alle relativen Häufigkeiten der „unerwarteten“ UAWs aus Gruppe A und B sind in Abbildung 5 dargestellt.

2.1.3. Weitere UAWs

Neben den bereits aufgeführten UAWs beinhaltete die PhV-Datenbank weiterhin eine große Anzahl an Symptomen, die nur bei wenigen Patienten beobachtet werden konnten. Diese seltenen Störungen sind in die jeweiligen SOC eingeordnet worden und im Anhang dargestellt.

2.2. Gruppe B

In den Patientenakten der Klinik konnten von insgesamt 104 mit CyA-behandelten Patienten 54 identifiziert werden, die während der Therapie 32 verschiedene VeDDRA-Symptome entwickelten.

2.2.1. „Erwartete“ UAWs

Die meisten Fälle konnten den „erwarteten“ UAWs zugeordnet werden und zeigten sich mit ähnlichen Häufigkeiten wie in Gruppe A. Allerdings wurden keine roten und geschwellenen Ohrmuscheln bzw. Muskelschwäche oder -krämpfe beobachtet. Gastrointestinale Störungen zeigten sich bei 42 von 54 (78%), darunter v.a. Emesis (29) und Diarrhö (26). Bei 13 Tieren (24%) waren diese beiden UAWs gleichzeitig zu

beobachten. Verruköse Hautläsionen und Anorexie zeigten sich bei jeweils 22% (12) und Gingivahyperplasie bei 4 Tieren (7%).

2.2.2. „Unerwartete“ UAWs

Auch in dieser Gruppe konnten mehrere „unerwartete“ CyA-assoziierte UAWs vermerkt werden. Darunter waren 4 Tiere mit erhöhten Leberenzymen (ALT, AP), 3 mit Neoplasien (Hauttumor, Talgdrüsentumor, Leberzellkarzinom) und 2 Tiere mit Gewichtsverlust. Ein Patient zeigte Lymphadenopathie. Diabetes mellitus wurde bei keinem der Patienten diagnostiziert. Dennoch zeigten sich bei einigen Patienten Symptome, die auf eine Störung des Glukosestoffwechsels hinweisen, darunter Polydipsie (3), Polyurie (2) und Hyperglykämie (1). Weitere „unerwartete“ UAWs waren Hepatomegalie (3), Hypersalivation, Polyphagie, Hecheln, erhöhte Kreatininwerte (je 2) sowie abnormale Kotverfärbung, Tremor, Muskeldegeneration, Unruhe, Schläfrigkeit und Schnaufen (je 1).

Des Weiteren kam es bei 4 Patienten unter CyA-Therapie zur Erkrankung an Sekundärinfektionen. 3 Hunde wurden mit Otitis (mykotisch, bakteriell) und 1 Hund mit einer bakteriellen Harntraktinfektion diagnostiziert.

Bei der statistischen Analyse zeigte sich, dass bei einer Komedikation mit Cephalexin ($p = 0,023$; OR = 8,99; KI = 1,36 - 59,48) die Chance eine Anorexie zu entwickeln, erhöht war. Im Gegenteil dazu konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der gleichzeitigen Verabreichung von Glukokortikoiden und Anorexie festgestellt werden ($p = 0,039$). Hier war die Chance eine Anorexie zu entwickeln deutlich erniedrigt (OR = 0,12; KI = 0,02 - 0,90) bzw. eine Steigerung des Appetits zu verzeichnen.

VI DISKUSSION

In der Humanmedizin wurden seit der Zulassung von CyA in den 1980er Jahren v.a. bei der Langzeitanwendung in der Transplantationsmedizin eine Vielzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen identifiziert, die eine genaue Nutzen-/Risikoabschätzung im klinischen Gebrauch ermöglichen. Eine Zulassung für Hunde und Katzen existiert erst seit einigen Jahren (2003 bzw. 2011) und lässt noch viele Fragen hinsichtlich seltener und schwerwiegender Langzeitwirkungen offen. Daher war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, einen umfassenden Überblick über CyA-abhängige „erwartete und unerwartete“ UAWs nach der Zulassung von Atopica® zu gewinnen. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 348 UAW-Fälle aus dem Zeitraum zwischen 01.01.2005 und 31.12.2010 retrospektiv ausgewertet, die zum einen dem Spontanmeldesystem des BVL (294) und zum anderen den Patientenakten (54) der Medizinischen Kleintierklinik entstammten.

Zusätzlich zur atopischen Dermatitis wurde Atopica® bei Hunden und Katzen auch für eine Vielzahl anderer Indikationen umgewidmet. Sämtliche UAWs, die in der Packungsbeilage der Präparate aufgeführt werden und demnach zu erwarten sind, konnten mit ähnlichen Häufigkeiten, verglichen mit vorangegangenen klinischen und toxikologischen Studien, festgestellt werden. Neben den „erwarteten“ UAWs ließen sich zusätzlich noch eine Reihe „unerwarteter“ UAWs identifizieren. Dazu zählten v.a. Neoplasien, kardiovaskuläre und hämatologische Störungen, Gewichtsverlust, Diabetes mellitus und allergische Reaktionen.

Die Pharmakovigilanz-Datenbank stellt ein Spontanmeldesystem dar, in dem alle UAWs gespeichert und bewertet werden, die nach der Markteinführung eines Arzneimittels beobachtet werden (EMA, 2004). Obwohl es eine gute Möglichkeit zur Identifizierung von seltenen UAWs darstellt (Edwards und Aronson, 2000), kann die Datenauswertung durch niedrige Meldequoten oder fehlerhafte Meldungen limitiert sein (Wysowski und Swartz, 2005). Häufig wird der in der Berufsordnung festgesetzten Meldepflicht auch aufgrund von Unkenntnis über das Meldeverfahren oder

die Meldeverpflichtung nicht nachgegangen. Weitere Gründe für die niedrige Meldequote sind, dass bestimmte auftretende UAWs bereits bekannt sind, der Kausalzusammenhang nicht eindeutig erscheint oder der Tierarzt einfach keine Zeit findet. Auch ist eine genaue Aussage über die wahre Inzidenz von UAWs einer Population nicht möglich, da die tatsächliche Anzahl der Therapien unbekannt bleibt. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit die Datenbank des BVL durch eine weitere Studienpopulation ergänzt, in der alle Patienten mit einbezogen wurden, die in der Medizinischen Kleintierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München mit CyA behandelt wurden. Trotz der relativ niedrigen Anzahl von Patienten in dieser Gruppe, ermöglicht die Datenquelle eine ungefähre Abschätzung der Inzidenz aller CyA-assoziierten UAWs, die in der täglichen Praxis auftreten können. Die einzelnen Merkmale der beiden Studienpopulationen treten bei der Betrachtung der „erwarteten“ UAWs am deutlichsten hervor.

1. Erwartete UAWs

Wie aus Abbildung 4 ersichtlich, sind die relativen Häufigkeiten der „erwarteten“ UAWs in beiden Gruppen vergleichsweise ähnlich ausgeprägt. Ein höherer Anteil gastrointestinaler UAWs in Gruppe B (78%) im Vergleich zu A (48%) ist sehr wahrscheinlich auf die unvollständigen Meldungen bereits bekannter und dem praktischen Tierarzt banal erscheinender UAWs zurückzuführen. Im Gegensatz dazu enthielt Gruppe A einen größeren Anteil an „unerwarteten“ UAWs als Gruppe B (siehe Abbildung 5). Dieses Ergebnis passt zu der Annahme, dass seltene oder schwerwiegende UAWs häufiger vom praktizierenden Tierarzt gemeldet werden als bereits bekannte UAWs (Fletcher, 1991). Darüber hinaus zeigte sich, dass hämatologische oder kardiovaskuläre Störungen, Neoplasien und auch Diabetes mellitus seltene unerwünschte Ereignisse darstellen, die aber mit Hilfe von Postmarketing-Studien an größeren Populationen noch besser charakterisiert werden sollten.

Um die Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten, sollten Medikamente nur für die in der Packungsbeilage aufgeführten Indikationen

angewendet werden (Jukes, 2011). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass Atopica® relativ häufig umgewidmet wird und bei einer Vielzahl von off-label Indikationen bei Hund und Katze Einsatz findet. Folglich ließen sich in Gruppe A bei 21% und in Gruppe B bei sogar 80% der Fälle andere Anwendungsgebiete als die der atopischen Dermatitis feststellen. Zugleich könnte der hohe off-label Einsatz auch im Zusammenhang mit den vielfältigen Dosierungsschemata stehen, die in beiden Populationen zu beobachten waren. Während die Behandlung von autoimmuner hämolytischer Anämie, perianalen Fisteln, Pemphigus foliaceus oder kutanem Lupus erythematosus Dosierungen bis zu 30 mg/kg Körpergewicht erfordert (Doust et al., 2003; Robson und Burton, 2003; Mauldin et al., 2010; Whitley und Day, 2011), werden für die Behandlung der atopischen Dermatitis vom Hersteller 5 mg/kg empfohlen (Guaguère et al., 2004; Steffan et al., 2006). Ferner kann die Dosis bei atopischer Dermatitis schrittweise reduziert werden, sobald eine klinische Besserung festzustellen ist (Robson und Burton, 2003). Wenngleich die Häufigkeit von UAWs im Zusammenhang mit der jeweiligen Dosis stehen sollte, ergab die statistische Analyse keinerlei Korrelationen.

Die Sicherheit von CyA in der Kleintiermedizin wurde bereits sowohl in klinischen als auch in toxikologischen Studien dokumentiert (Guaguère et al., 2004). Normalerweise wird es von Hunden gut vertragen, wenn die empfohlene Dosis, die für canine atopische Dermatitis empfohlen ist, eingehalten wird (Robson, 2003). Alle UAWs, die in der Packungsbeilage von Atopica erwähnt werden, wurden auch im Spontanmeldesystem registriert. Jedoch waren einige Unterschiede zu den Inzidenzen bestimmter UAWs aus der Literatur zu verzeichnen.

In einer systematischen Literaturübersicht und Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von CyA wird die Häufigkeit von Emesis und weichem Kot/Diarrhö bei 25% und 15% der Patienten festgestellt (Steffan et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit waren die Inzidenzen aus Gruppe B geringfügig höher. (28% und 25%). Bei einer Dosiserhöhung zeigte sich eine statistisch größere Chance für Emesis, wohingegen mit zunehmendem Lebensalter das Risiko für die Entwicklung einer Diarrhö sank. Interessanterweise erhöhte sich zudem die Wahrscheinlichkeit von

Diarrhö bei gleichzeitiger Gabe von NSAIDs. Bisher wurden keinerlei Wechselwirkungen zwischen NSAIDs und CyA auf molekularer Ebene beschrieben (Guaguère et al., 2004), daher dürften die Cyclooxygenase-Hemmer, die bekanntermaßen zu Magen-Darm-Irritationen führen können, für diese Effekte verantwortlich sein (Luna et al., 2007).

In Gruppe B waren bei 12% der Patienten verruköse Läsionen der Haut zu beobachten. In einer vorausgegangen Studie entwickelte nur einer von 13 Patienten (8%) bei einer therapeutischen Dosis von 5 mg/kg Hautirritationen (Olivry et al., 2002). Trotzdem kann es bei Dosiserhöhungen auch zu einer erhöhten Inzidenz von Hautläsionen kommen (Seibel et al., 1989). Somit ließe sich die größere Anzahl an verrukösen Läsionen in dieser Studie mit der großen Bandbreite an Dosierungen erklären, die eingesetzt wurden.

Anorexie wurde mit einer wesentlich höheren Inzidenz in Gruppe B beobachtet als man es aus Literaturangaben erwarten würde (12 vs. 2%) (Steffan et al., 2006). Eine gleichzeitige Behandlung mit Cephalexin führte statistisch zu einer erhöhten Chance eine Anorexie zu entwickeln, wohingegen eine Komedikation mit Glukokortikoiden die Chance auf Anorexie senkte. Cephalexin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine und wird bei der Behandlung von Follikulitis und bakteriellen Infektionen insbesondere der Haut eingesetzt (Carlotti et al., 2009). Bislang existieren keine Literaturangaben zu möglichen Interaktionen zwischen CyA und Cephalexin in der Tiermedizin. In der Humanmedizin jedoch wird von ansteigenden Plasmakonzentrationen von CyA bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Cephalexin bei Patienten mit Nierentransplantation berichtet (Minyan et al., 1992). Eine Erhöhung der Plasmaspiegel von CyA könnte vermehrt zu Übelkeit und Erbrechen führen und somit auch einen Einfluss auf das Fressverhalten haben. Da Glukokortikoide einen appetitsteigernden Effekt bei Hunden besitzen, könnten sie demzufolge auch zu einer Verminderung von Anorexie führen. Allerdings konnten bisher keine Wechselwirkungen zwischen Methylprednisolon (20 mg/kg) und CyA (10 mg/kg) nachgewiesen werden (Guaguère et al., 2004).

Eine Gingivahyperplasie entwickelte sich bei 4% der mit CyA behandelten Patienten der Gruppe B, während diese nach Literaturangaben nur mit einer Häufigkeit von 1% auftritt (Steffan et al., 2006). Die Hyperplasie scheint auf eine erhöhte Proliferation von Fibroblasten zurückzuführen zu sein (Morton und Dongari-Bagtzoglou, 1999) und ist deshalb innerhalb weniger Wochen nach dem Absetzen von CyA reversibel (Seibel et al., 1989).

2. Unerwartete UAWs

Zusätzlich zu den UAWs, die durch Hinweise aus der Packungsbeilage zu erwarten sind, wird durch diese Studie auch deutlich, dass der Einsatz von CyA auch mit zusätzlichen Problemen verbunden sein kann.

In 22% aller in der PhV-Datenbank gespeicherten Fälle wurden veränderte Leberwerte gemeldet und auch im klinischen Gebrauch zeigten sich bei 3,7% Abweichungen. Nachdem veränderte Leberwerte bisher in keiner klinischen Studie bei Hunden festgestellt worden sind (Fontaine und Olivry, 2001; Olivry et al., 2002; Steffan et al., 2003; Marsella, 2005), ist dieses Ergebnis etwas überraschend. Doch in Anbetracht der Komedikationen mit Glukokortikoiden, NSAIDs und auch Antibiotika ließen sich auch Störungen der Leberfunktion ohne weiteres erklären. Im Unterschied zur Tiermedizin sind hepatobiliäre Störungen und abnorme Leberwerte bei der Anwendung beim Menschen nicht ungewöhnlich (Lorber et al., 1987).

Ein weiterer wichtiger Aspekt der CyA-Therapie liegt in der potenziellen Gefahr von Neoplasien. Annähernd 23% aller Fälle der PhV-Datenbank berichteten von der Entwicklung verschiedenartiger Tumore. In der Kleintierklinik der LMU München traten bei 3% der Patienten unter CyA-Therapie Neoplasien auf. Auch wenn CyA nicht als karzinogen oder mutagen klassifiziert wird, kann diese Substanz aufgrund der Immunsuppression die Tumorentstehung fördern und zu einer vermehrten Anzahl maligner Erkrankungen führen (Bugelski et al., 2010). In der Humanmedizin ist bereits dokumentiert, dass CyA zur Entwicklung von Tumoren führen kann und das Risiko in Abhängigkeit von der Dosis,

Behandlungsdauer und der Kombination mit anderen Immunsuppressiva steigt (Ryffel et al., 1992).

Auch wenn eine große Anzahl an Meldungen zu Neoplasien in der PhV-Datenbank vorhanden ist, so ist es doch unmöglich einen direkten Zusammenhang zwischen CyA und Neoplasien zu verdeutlichen. Für diesen Zweck wäre eine so genannte case/non-case study mit Berechnung der „Proportional Reporting Ratio“ (PRR) notwendig. Dieser Ansatz wurde zur Signalgenerierung in Spontanmeldesystemen entwickelt und basiert auf einer Disproportionalitätsmessung, bei der das Verhältnis der Anzahl der interessierenden UAWs zur Anzahl aller UAWs bei einem bestimmten Arzneimittel mit der gleichen Proportion bei allen anderen Arzneimitteln der Datenbank verglichen wird (Evans et al., 2001). So können verschiedene UAW-Profile verglichen werden, um mögliche Signale aufzudecken. Ein Signal definiert die WHO als „eine Information zu einem möglichen kausalen Zusammenhang zwischen einer UAW und einem Arzneimittel, der vorher unbekannt war oder unzureichend dokumentiert wurde. Generell sind mehr als eine Meldung erforderlich, um ein Signal auszulösen, abhängig von der Schwere des Ereignisses und der Qualität der Information“ (WHO, 2002). Für solch eine Studie war die Zahl der in Deutschland aufgetretenen Fälle allerdings zu gering.

Dennoch sind in dieser Auswertung einige interessante Ergebnisse zu verzeichnen. So ergab die statistische Analyse, dass eine Komedikation mit Ketokonazol zu einer signifikant höheren Chance eine Neoplasie zu entwickeln führte. Eine mögliche Erklärung dafür findet sich in der Tatsache, dass Ketokonazol mit dem Metabolismus von CyA interferiert und somit den Plasmaspiegel auch bei niedrigeren Konzentrationen steigert (D'Mello et al., 1989). Gleichmaßen konnte in einer Studie von Mayer et al. (2008) eine signifikante Korrelation zwischen der gleichzeitigen Verabreichung von Ketokonazol und CyA und dem gehäuften Auftreten von UAWs bei Hunden festgestellt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Tumoren und dem Alter der Patienten gefunden. Daher besteht der Verdacht, dass CyA auch vermehrt bei jüngeren Tieren zu

Neoplasien führen kann, da in der Regel die Inzidenz von Tumoren mit dem Alter zunimmt.

Schließlich war bei ca. 10% der gemeldeten Fälle aus Gruppe A die Entwicklung von Diabetes mellitus unter CyA-Therapie festzustellen. Überdies zeigten auch 6% der Klinikpatienten die Symptome Polyurie, Polydipsie und Hyperglykämie, die auf einen gestörten Glukosestoffwechsel hinweisen. Im Vergleich zu einer umfassenden Metaanalyse in der Humanmedizin, bei der CyA als Dauermedikation bei 9,8% aller Organempfänger Diabetes mellitus auslöste (Heisel et al., 2004), ist die Inzidenz in der vorliegenden Arbeit etwas niedriger. In vorangegangenen klinischen Studien der Kleintiermedizin wurden hingegen keine Veränderungen in den Blutglukosespiegel verzeichnet (Guaguère et al., 2004). Jedoch zeigten Kovalik et al. (2011) erst kürzlich, dass es bei Hunden, die unter Atopie litten und mit CyA behandelt wurden, vermehrt zu Störungen im Glukosemetabolismus kommen kann. Eine mögliche Erklärung für das erhöhte Risiko für Diabetes mellitus ist dadurch gegeben, dass CyA die Insulinsekretion vermindert (Ishizuka et al., 1993) und peripher eine Insulinresistenz induzieren kann (Wahlstrom et al., 1990). Diese Mechanismen könnten auch erklären, inwiefern eine Komedikation mit Glukokortikoiden in unserer Studie für die signifikant höhere Wahrscheinlichkeit Diabetes mellitus oder verwandte Symptome auszubilden verantwortlich ist. Ähnliche Beobachtungen konnten von Murray et al. (2009) gemacht werden, der in einem Fallbeispiel einen prädiabetischen Hund mit autoimmuner hämolytischer Anämie beschreibt, der in Folge einer Medikation mit CyA und Prednison permanent an Diabetes mellitus erkrankte. Nachdem Glukokortikoide bekanntermaßen diabetogene Eigenschaften besitzen und gelegentlich Symptome wie Polyurie, Polydipsie oder Polyphagie auslösen können, bleibt es unklar inwieweit jeweils CyA oder Glukokortikoide an der Entwicklung der Symptome beteiligt waren.

Um in der Humanmedizin einen dauerhaften Behandlungserfolg gewährleisten zu können, besteht vor allem in der Transplantationsmedizin die Notwendigkeit regelmäßiger Wirkspiegelkontrollen. Für die Tiermedizin sind diesbezüglich in der Literatur recht widersprüchliche

Meinungen zu finden. In einer Studie von Mathews et al. (1997) zeigte sich auch bei unzureichenden Wirkstoffspiegeln eine gute Wirksamkeit, so dass man aufgrund von Wirkstoffspiegeln nicht automatisch Rückschlüsse auf die Effektivität der Therapie und Inzidenz von UAWs schließen kann (Mouatt, 2002; Guaguère et al., 2004). Andere Studien dagegen belegen eine direkte Korrelation zwischen Wirkstoffspiegel und klinischer Wirksamkeit sowie der Entwicklung von UAWs (van Schilfgaarde et al., 1987; Seibel et al., 1989; Daigle et al., 2001). In dieser Arbeit war eine Plasmaspiegelkontrolle aufgrund der wenigen Patienten leider nicht durchführbar. Bei der Behandlung von Atopikern allerdings scheint eine Wirkstoffspiegelkontrolle im Blut nicht allzu relevant zu sein, da bei diesem Krankheitsbild vor allem die kutane Anreicherung des CyA für die klinische Besserung maßgeblich ist.

Bei der Verstoffwechselung von Medikamenten kann es zu individuellen Unterschieden kommen, die durch Polymorphismen der jeweiligen, für den Metabolismus eines Arzneimittels notwendigen Enzyme, hervorgerufen werden. Beim Menschen wird CyA hauptsächlich durch das Cytochrom P450-Isoenzym 3A4 (Cyp3A4) metabolisiert. Genetische Variationen dieses Enzyms tragen maßgeblich zu Komplikationen bei der Anwendung von CyA beim Menschen bei. Infolgedessen wird vor bestimmten Anwendungen wie z.B. Transplantationen oftmals eine Erbgutanalyse (Genotyping) empfohlen, um Risikopatienten zu identifizieren (Elens et al., 2012). Beim Hund sind bisher nur zwei verwandte Isoformen (Cyp3A12 und Cyp3A26) des humanen Cyp3A4-Orthologs bekannt, die jeweils im Darm und in der Leber unterschiedlich stark exprimiert werden (Mealey et al., 2008). Welches Isoenzym beim Hund letztlich für den Metabolismus von CyA verantwortlich ist oder ob noch weitere Isoformen beteiligt sind, ist bisher unbekannt. Die Existenz zahlreicher Polymorphismen beim Menschen legt zudem die Vermutung nahe, dass gerade durch die Rassenvielfalt in der Tiermedizin solche Genvarianten auch eine Rolle für die Arzneimittelsicherheit bei Hunden spielen könnten und somit deren Erforschung ein weiterer Ansatz für eine sicherere Arzneimitteltherapie in der Tiermedizin darstellt könnte.

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, dass trotz der Verfügbarkeit zugelassener Medikamente der Einsatz von CyA in der Kleintiermedizin immer noch mit einer Vielzahl von „erwarteten“ und „unerwarteten“ UAWs verbunden ist. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine längerfristige Medikation mit CyA die Entwicklung von Diabetes mellitus und von malignen Erkrankungen auslösen kann. Um eine bessere Beurteilung hinsichtlich der kausalen Zusammenhänge dieser Krankheitsbilder und CyA zu gewährleisten, wäre allerdings eine prospektive, klinische Studie oder eine case/non-case Studie mit umfangreicheren Pharmakovigilanz-Daten erforderlich.

VII ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, sämtliche Meldungen aus dem Spontanmeldesystem der deutschen Pharmakovigilanz (PhV)-Datenbank zu analysieren, um einen Überblick über Ausbildung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) bei der Anwendung von Cyclosporin A/Atopica® in der Kleintiermedizin zu erhalten. Ein besonderer Schwerpunkt lag in der Ausarbeitung bisher unbekannter, seltener oder schwerwiegender UAWs. Zudem sollten mögliche Risikofaktoren für die jeweiligen UAWs aufgedeckt werden. Im letzten Teil wurden die UAW-Meldungen mit den tatsächlichen Inzidenzen einer Kontrollgruppe verglichen.

Die PhV-Datenbank enthielt 294 Meldungen zu CyA-assoziierten Meldungen, die mit insgesamt 54 Fällen aus der Kleintierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München verglichen wurden. Die Studie zeigte, dass Atopica® neben seiner Anwendung bei atopischer Dermatitis auch für eine Reihe weiterer Indikationen in den verschiedensten Dosierungen umgewidmet wird. Die „erwarteten“ UAWs, bezogen auf alle mit CyA-behandelten Patienten, die mindestens eine UAW unter Therapie zeigten (n = 54), wurden mit folgenden Inzidenzen beobachtet: Emesis (54%), Diarrhö (48%), verruköse Hautläsionen (22%), Anorexie (22%) und Gingivahyperplasie (7%). In der PhV-Datenbank ließen sich des Weiteren einige „unerwartete“ UAWs identifizieren, die nicht in der Packungsbeilage von Atopica® aufgeführt sind. Dazu zählten abnorme Laborergebnisse (39%), Neoplasien (23%), kardiovaskuläre Störungen (14%), hämatologische Störungen (13%), Diabetes mellitus (10%), Gewichtsverlust (7%), allergische Reaktionen (7%), Verhaltensänderungen wie Lethargie oder Hyperaktivität (5%) und Störungen des Muskelapparates (3%). Zudem wurde statistisch nachgewiesen, dass die Komedikation mit Ketokonazol vermutlich wegen der Erhöhung des Wirkstoffspiegels von CyA einen Einfluss auf die Tumorentwicklung haben könnte. Ferner erhöht sich bei der gleichzeitigen Verabreichung von Glukokortikoiden statistisch

signifikant das Risiko für Störungen des Glukosestoffwechsels oder sogar die Entwicklung von Diabetes mellitus.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Therapie mit CyA trotz der Verfügbarkeit eines zugelassenen Medikamentes für die Tiermedizin im Klinikalltag mit einer Vielzahl „erwarteter“ und „unerwarteter“ UAWs verbunden sein kann. Dies erfordert eine genaue Verschreibung und kontinuierliche, sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem einer Langzeittherapie.

VIII SUMMARY

Adverse Reactions of Ciclosporin: Analysis of Medical Records and the German Pharmacovigilance Database

The aim of the present study was the analysis of all ADRs reported to the spontaneous reporting system of the German Pharmacovigilance Database. One main focus was on the detection of so far unknown, rare or serious events. In addition, statistical analysis was used to reveal potential risk factors for the respective ADRs. In a final step all ADRs reported to the PhV-database were compared to the real incidences of a control group. The German Pharmacovigilance database contained 294 case reports of CyA-related ADRs during a 6 year period after the introduction of Atopica[®] into veterinary medicine that were compared to 54 cases observed at the Clinic of Small Animal Medicine of the University of Munich, Germany. The survey showed that during this time period CyA/Atopica[®] was used for a number of off-label indications and at a wide dosing range. The incidence rates of commonly known CyA-associated ADRs in the medical database were as follows: emesis (54%), diarrhoea (48%), verruciform lesions of the skin (22%), anorexia (22 %), and gingival hyperplasia (7%). The pharmacovigilance database revealed the existence of a broad spectrum of rare drug events not stated in the package leaflet of Atopica[®], including abnormal test results (39%), neoplasms (23%), cardiovascular disorders (14%), haematological disorders (13%), diabetes mellitus (10%), weight loss (7%), allergic diseases (7%), lethargy/hyperactivity (5%), and muscle disorders (3%). The statistical analysis revealed a significant influence of the co-medication of ketoconazole and the development of tumours possibly due an increase of the blood level of cyclosporine. Furthermore, an increased risk for disorders in glucose metabolism or even for the development of diabetes mellitus was observed when glucocorticoids were administered concurrently to the patient. These results suggest that despite its availability as a licensed drug, long-term use of CyA in routine veterinary practice is associated with a high frequency of common ADRs and a

remarkable number of less frequently observed drug events that requires careful prescription and continued surveillance of the patients

IX LITERATURVERZEICHNIS

Adamo, P. F., Rylander, H. und Adams, W. M. (2007). "Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs." *Journal of Small Animal Practice* 48(9): 486-496.

Allenspach, K., Rufenacht, S., Sauter, S., Grone, A., Steffan, J., Strehlau, G. und Gaschen, F. (2006). "Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease." *J Vet Intern Med* 20(2): 239-244.

Amatori, F. M., Meucci, V., Giusiani, M., Soldani, G., Corazza, M. und Giorgi, M. (2004). "Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of cyclosporine in dogs." *Vet Rec* 154(6): 180-181.

AMG. (2005). "Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln." from http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html.

Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften (2001). RICHTLINIE 2001/82/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel.

Andersson, A., Borg, H., Hallberg, A., Hellerström, C., Sandler, S. und Schnell, A. (1984). "Long-term effects of cyclosporin A on cultured mouse pancreatic islets." *Diabetologia* 27(0): 66-69.

Bani-Sacchi, T., Bani, D., Filipponi, F., Michel, A. und Houssin, D. (1990). "Immunocytochemical and ultrastructural changes of islet cells in rats treated long-term with cyclosporine at immunotherapeutic doses. ." *Transplantation* May 49(5): 982-986.

Bernsteen, L., Gregory, C. R., Kyles, A. E., Wooldridge, J. D. und Valverde, C. R. (2000). "Renal transplantation in cats." *Clin Tech Small Anim Pract* 15(1): 40-45.

Blackwood, L., German, A. J., Stell, A. J. und O'Neill, T. (2004). "Multicentric lymphoma in a dog after cyclosporine therapy." *Journal of Small Animal Practice* 45(5): 259-262.

Borel, J. F., Feurer, C., Gubler, H. U. und Stähelin, H. (1976). "Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent." *Inflammation Research* 6(4): 468-475.

Borel, J. F., Feurer, C., Magnee, C. und Stähelin, H. (1977). "Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals." *Immunology* 32(6): 1017-1025.

Boss, C. (2004). Untersuchungen zur Therapie der idiopathischen Sebadenitis des Hundes mittels Cyclosporin A (NEORAL®).

Bugelski, P. J., Volk, A., Walker, M. R., Krayner, J. H., Martin, P. und 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.

Buice, R. G., Gurley, B. J. und Sidhu, P. (1985). "The plasma time course

of orally-administered cyclosporine in the dog." *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 50(1): 143-146.

Buice, R. G., Gurley, B. J., Stentz, F. B., Sidhu, P., McClellan, T. und Williams, J. W. (1985). "Cyclosporine disposition in the dog." *Transplantation* 40(5): 483-488.

Callan, M. B., Preziosi, D. und Mauldin, E. (2005). "Multiple papillomavirus-associated epidermal hamartomas and squamous cell carcinomas in situ in a dog following chronic treatment with prednisone and cyclosporine." *Vet Dermatol* 16(5): 338-345.

Carlotti, D. N., Boulet, M., Ducret, J., Machicote, G., Jasmin, P., Reme, C. A. und Albouy, M. (2009). "The use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis: a double-blind controlled study." *Vet Dermatol* 20(5-6): 405-411.

Carothers, M. A., Kwochka, K. W. und Rojko, J. L. (1991). "Cyclosporine-responsive granulomatous sebaceous adenitis in a dog." *J Am Vet Med Assoc* 198(9): 1645-1648.

Case, J. B., Kyles, A. E., Nelson, R. W., Aronson, L., Kass, P. H., Klose, T. C., Bailiff, N. L. und Gregory, C. R. (2007). "Incidence of and risk factors for diabetes mellitus in cats that have undergone renal transplantation: 187 cases (1986–2005)." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230(6): 880-884.

Choc, M. G. (1997). "Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine formulations: Neoral® vs Sandimmune®." *International Journal of Dermatology* 36: 1-6.

D'Mello, A., Venkataramanan, R., Satake, M., Todo, S., Takaya, S., Ptachcinski, R. J., Burckart, G. J. und Starzl, T. E. (1989). "Pharmacokinetics of the cyclosporine-ketoconazole interaction in dogs." *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 64(3): 441-454.

Dahlinger, J., Gregory, C. und Bea, J. (1998). "Effect of Ketoconazole on Cyclosporine Dose in Healthy Dogs." *Veterinary Surgery* 27(1): 64-68.

Daigle, J. C., Hosgood, G., Foil, C. S. und Hunter, R. P. (2001). "Effect of cimetidine on pharmacokinetics of orally administered cyclosporine in healthy dogs." *Am J Vet Res* 62(7): 1046-1050.

Doust, R., Griffiths, L. G. und Sullivan, M. (2003). "Evaluation of once daily treatment with cyclosporine for anal furunculosis in dogs." *Veterinary Record* 152(8): 225-229.

Dreyfuss, M., Härri, E., Hofmann, H., Kobel, H., Pache, W. und Tscherter, H. (1976). "Cyclosporin A and C." *Applied Microbiology and Biotechnology* 3(2): 125-133.

Dupuy, P., Bagot, M., Michel, L., Descourt, B. und Dubertret, L. (1991). "Cyclosporin A Inhibits the Antigen-Presenting Functions of Freshly Isolated Human Langerhans Cells In Vitro." *J Investig Dermatol* 96(4): 408-413.

Durnian, J. M., Stewart, R. M., Tatham, R., Batterbury, M. und Kaye, S. B. (2007). "Cyclosporin-A associated malignancy." *Clin Ophthalmol* 1(4): 421-430.

Edwards, I. R. und Aronson, J. K. (2000). "Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management." *Lancet* 356(9237): 1255-1259.

Eikmeier, H. (1981). "Gesundheitsschäden durch Arzneimittel." *Tierärztl Praxis* 9: 141-151.

Elens, L., Bouamar, R., Hesselink, D. A., Haufroid, V., van Gelder, T. und van Schaik, R. H. (2012). "The new CYP3A4 intron 6 C>T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with an increased risk of delayed graft function and worse renal function in cyclosporine-treated kidney transplant patients." *Pharmacogenet Genomics*.

EMA (2004). "Committee for Veterinary Products. Guideline on Pharmacovigilance for Veterinary Products - Guidance on Procedures for Marketing Authorization Holders." EMEA/CVMP/183/96-Rev.1-Consultation

EMA. (2010). "what we do." from www.ema.europa.eu.

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.

Emmel, E., Verweij, C., Durand, D., Higgins, K., Lacy, E. und Crabtree, G. (1989). "Cyclosporin A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T cell activation." *Science* 246(4937): 1617-1620.

Ericzon, B. G., Todo, S., Lynch, S., Kam, I., Ptachcinski, R. J., Burckart, G. J., Van Thiel, D. H., Starzl, T. E. und Venkataramanan, R. (1987). "Role of bile and bile salts on cyclosporine absorption in dogs." *Transplant Proc* 19(1 Pt 2): 1248-1249.

Euvrard, S., Kanitakis, J. und Claudy, A. (2003). "Skin Cancers after Organ Transplantation." *New England Journal of Medicine* 348(17): 1681-1691.

Evans, S. J., Waller, P. C. und Davis, S. (2001). "Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10(6): 483-486.

Finnah, A. (2008). "Elektronische Übermittlung von Meldungen zu Verdachtsfällen unerwünschter Wirkungen nach Anwendung von Tierarzneimitteln an das BVL." *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 3(4): 445-448.

Fischer, G., Wittmann-Liebold, B., Lang, K., Kiefhaber, T. und Schmid, F. X. (1989). "Cyclophilin and peptidyl-prolyl cis-trans isomerase are probably identical proteins." *Nature* 337(6206): 476-478.

Flanagan, W. M., Corthesy, B., Bram, R. J. und Crabtree, G. R. (1991). "Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A." *Nature* 352(6338): 803-807.

Fletcher, A. P. (1991). "Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison." *J R Soc Med* 84(6): 341-344.

Font, A., Bardagi, M., Mascort, J. und Fondevila, D. (2006). "Treatment with oral cyclosporin A of a case of vesicular cutaneous lupus erythematosus in a rough collie." *Veterinary Dermatology* 17(6): 440-442.

- Fontaine, J. und Olivry, T. (2001). "Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot clinical study." *Vet Rec* 148(21): 662-663.
- Fricker, G., Drewe, J., Huwylar, J., Gutmann, H. und Beglinger, C. (1996). "Relevance of p-glycoprotein for the enteral absorption of cyclosporin A: in vitro-in vivo correlation." *Br J Pharmacol* 118(7): 1841-1847.
- Furue, M., Gaspari, A. A. und Katz, S. I. (1988). "The Effect of Cyclosporin A on Epidermal Cells. II. Cyclosporin A Inhibits Proliferation of Normal and Transformed Keratinocytes." *J Investig Dermatol* 90(6): 796-800.
- Gafter-Gvili, A., Sredni, B., Gal, R., Gafter, U. und Kalechman, Y. (2003). "Cyclosporin A-induced hair growth in mice is associated with inhibition of calcineurin-dependent activation of NFAT in follicular keratinocytes." *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 284(6): C1593-C1603.
- Garcia, Ferrer, Demora und Puigdemont (1998). "Inhibition of histamine release from dispersed canine skin mast cells by cyclosporin A, rolipram and salbutamol, but not by dexamethasone or sodium cromoglycate." *Veterinary Dermatology* 9(2): 81-86.
- Garvin, P. J., Niehoff, M. und Staggenborg, J. (1988). "Cyclosporine's effect on canine pancreatic endocrine function." *Transplantation* June 45(6): 1027-1030.
- Gridelli, B., Scanlon, L., Pellicci, R., LaPointe, R., DeWolf, A., Seltman, H., Diven, W., Shaw, B., Starzl, T. und Sanghvi, A. (1986). "Cyclosporine metabolism and pharmacokinetics following intravenous and oral administration in the dog." *Transplantation* 41(3): 388-391.
- Guaguère, E. (2000). "Efficacy of cyclosporin in the treatment of idiopathic sterile nodular panniculitis in two dogs." *Veterinary Dermatology* 11(Supplement).
- Guaguère, E. und Fontaine, J. (2004). "P-69 Efficacy of cyclosporin in the treatment of feline urticaria pigmentosa: two cases." *Veterinary Dermatology* 15: 63-63.
- Guaguère, E. und Prélaud, P. (2000). "Efficacy of cyclosporin in the treatment of 12 cases of eosinophilic granuloma complex." *Vet Dermatol* 11(Supplement).
- Guaguère, E., Steffan, J. und Olivry, T. (2004). "Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology." *Vet Dermatol* 15(2): 61-74.
- Haendler, B., Hofer-Warbinek, R. und Hofer, E. (1987). "Complementary DNA for human T-cell cyclophilin." *EMBO J* 6(4): 947-950.
- Hahn, H. J., Laube, F., Lucke, S., Kloting, I., Kohnert, K. D. und Warzock, R. (1986). "Toxic effects of cyclosporine on the endocrine pancreas of wistar rats. ." *Transplantation* January 41(1): 44-46.
- Haller, M. (1992). "Der Sandimmun-Krimi: Die Geschichte des Medikamentes, mit dem heute am meisten Geld verdient wird." *Weltwoche (Zürich)*(49; 50; 51): 61-63; 53; 47.
- Handschumacher, R., Harding, M., Rice, J., Drugge, R. und Speicher, D. (1984). "Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A." *Science* 226(4674): 544-547.

Hapke, H.-J. (1981). "Störwirkungen bei Tierarzneimittel." deutsche tierärztliche Wochenschrift 88: 274-278.

Hardie, R. J., Gregory, S. P., Tomlin, J., Sturgeon, C., Lipscomb, V. und Ladlow, J. (2005). "Cyclosporine treatment of anal furunculosis in 26 dogs." Journal of Small Animal Practice 46(1): 3-9.

Heisel, O., Heisel, R., Balshaw, R. und Keown, P. (2004). "New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis." Am J Transplant 4(4): 583-595.

Herold, K., Lancki, D., Moldwin, R. und Fitch, F. (1986). "Immunosuppressive effects of cyclosporin A on cloned T cells." The Journal of Immunology 136(4): 1315-1321.

Ho, S., Clipstone, N., Timmermann, L., Northrop, J., Graef, I., Fiorentino, D., Nourse, J. und Crabtree, G. R. (1996). "The Mechanism of Action of Cyclosporin A and FK506." Clinical Immunology and Immunopathology 80(3): S40-S45.

Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch (2010). Hunnius. H. P. T. Ammon, de Gruyter: 1865.

IFAH-Europe (2004). GVPP. Gute Pharmakovigilanz-Praxis in der Veterinärmedizin. Ein Leitfadens.

Ishizuka, J., Gugliuzza, K. K., Wassmuth, Z., Hsieh, J., Sato, K., Tsuchiya, T., Townsend, C. M., Jr., Fish, J. C. und Thompson, J. C. (1993). "Effects of FK506 and cyclosporine on dynamic insulin secretion from isolated dog pancreatic islets." Transplantation 56(6): 1486-1490.

Jonathan, F. M. und Lensmeyer, G. L. (1999). "The Effects of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Cyclosporine A in Cats." Veterinary Surgery 28(6): 448-455.

Jukes, H. (2011). "Veterinary medicines: demonstrating safety and efficacy." Veterinary Record 169(21): 544-546.

Kataoka, M., Shimizu, Y., Kunikiyo, K., Asahara, Y., Yamashita, K., Ninomiya, M., Morisaki, I., Ohsaki, Y., Kido, J.-I. und Nagata, T. (2000). "Cyclosporin A decreases the degradation of type I collagen in rat gingival overgrowth." Journal of Cellular Physiology 182(3): 351-358.

Keck, G. und Ibrahim, C. (2001). "Veterinary pharmacovigilance: between regulation and science." J Vet Pharmacol Ther 24(6): 369-373.

Kobayashi, T., Momoi, Y. und Iwasaki, T. (2007). "Cyclosporine a inhibits the mRNA expressions of IL-2, IL-4 and IFN-gamma, but not TNF-alpha, in canine mononuclear cells." Journal of Veterinary Medical Science 69(9): 887-892.

Kolars, J. C., Watkins, P. B., Merion, R. M. und Awni, W. M. (1991). "First-pass metabolism of cyclosporin by the gut." The Lancet 338(8781): 1488-1490.

Kovalik, M., Thoday, K. L., Handel, I. G., de C. Bronsvort, B. M., Evans, H., van den Broek, A. H. M. und Mellanby, R. J. (2011). "Ciclosporin A therapy is associated with disturbances in glucose metabolism in dogs with atopic dermatitis." Veterinary Dermatology 22(2): 173-180.

Krönke, M., Leonard, W. J., Depper, J. M., Arya, S. K., Wong-Staal, F., Gallo, R. C., Waldmann, T. A. und Greene, W. C. (1984). "Cyclosporin A Inhibits T-Cell Growth Factor Gene Expression at the Level of mRNA Transcription." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81(16): 5214-5218.

Kuschinsky, G., Lüllmann, H. und Mohr, K. (1999). *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Thieme Georg Verlag.

Linek, M., Boss, C., Haemmerling, R., Hewicker-Trautwein, M. und Mecklenburg, L. (2005). "Effects of cyclosporine A on clinical and histologic abnormalities in dogs with sebaceous adenitis." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226(1): 59-64.

Linek, M., Linek, J., Kaps, S. und Mecklenburg, L. (2007). "Cyclosporin A: Ein Überblick über Anwendung, Wirksamkeit und Sicherheit bei Hunden." *Tierärztl Praxis* 35(5): 333-343.

Liu, J., Farmer Jr, J. D., Lane, W. S., Friedman, J., Weissman, I. und Schreiber, S. L. (1991). "Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes." *Cell* 66(4): 807-815.

Lorber, M. I., Van Buren, C. T., Flechner, S. M., Williams, C. und Kahan, B. D. (1987). "Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients." *Transplantation* 43(1): 35-40.

Luna, S. P., Basilio, A. C., Steagall, P. V., Machado, L. P., Moutinho, F. Q., Takahira, R. K. und 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.

Marsella, R. (2005). "Calcineurin Inhibitors: A Novel Approach to Canine Atopic Dermatitis." *J Am Anim Hosp Assoc* 41(2): 92-97.

Marsella, R. und Olivry, T. (2001). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXII): nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81(3-4): 331-345.

Massague, J. (1990). "The Transforming Growth Factor-beta Family." *Annual Review of Cell Biology* 6(1): 597-641.

Mathews, K. A., Ayres, S. A., Tano, C. A., Riley, S. M., Sukhiani, H. R. und Adams, C. (1997). "Cyclosporin treatment of perianal fistulas in dogs." *Can Vet J* 38(1): 39-41.

Matsuda, S. und Koyasu, S. (2000). "Mechanisms of action of cyclosporine." *Immunopharmacology* 47(2-3): 119-125.

Mattila, P. S., Ullman, K. S., Fiering, S., Emmel, E. A., McCutcheon, M., Crabtree, G. R. und Herzenberg, L. A. (1990). "The actions of cyclosporin A and FK506 suggest a novel step in the activation of T lymphocytes." *EMBO J* 9(13): 4425-4433.

Mauldin, E. A., Morris, D. O., Brown, D. C. und Casal, M. L. (2010). "Exfoliative cutaneous lupus erythematosus in German shorthaired pointer dogs: disease development, progression and evaluation of three immunomodulatory drugs (cyclosporin, hydroxychloroquine, and adalimumab) in a controlled environment." *Vet Dermatol*.

- Mayer, U. K., Glos, K., Schmid, M., Power, H. T., Bettenay, S. V. und Mueller, R. S. (2008). "Adverse effects of ketoconazole in dogs--a retrospective study." *Vet Dermatol* 19(4): 199-208.
- Mealey, K. L., Jabbes, M., Spencer, E. und Akey, J. M. (2008). "Differential expression of CYP3A12 and CYP3A26 mRNAs in canine liver and intestine." *Xenobiotica* 38(10): 1305-1312.
- Minyan, H., X., F. und S., X. (1992). "Effect of cephalexin and cefoperazone on renal function and cyclosporine level." *J First Military Medical University* 1992-04.
- Montastruc, J. L., Sommet, A., Lacroix, I., Olivier, P., Durrieu, G., Damase-Michel, C., Lapeyre-Mestre, M. und Bagheri, H. (2006). "Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods." *Joint Bone Spine* 73(6): 629-632.
- Morton, R. S. und Dongari-Bagtzoglou, A. I. (1999). "Regulation of gingival fibroblast interleukin-6 secretion by cyclosporine A." *J Periodontol* 70(12): 1464-1471.
- Mouatt, J. G. (2002). "Cyclosporin and ketoconazole interaction for treatment of perianal fistulas in the dog." *Aust Vet J* 80(4): 207-211.
- Murray, S. C., Gasser, A. und Hess, R. S. (2009). "Transient hyperglycaemia in a prediabetic dog treated with prednisone and cyclosporin A." *Aust Vet J* 87(9): 352-355.
- Nam, H. S., McAnulty, J. F., Kwak, H. H., Yoon, B. I., Hyun, C., Kim, W. H. und Woo, H. M. (2008). "Gingival overgrowth in dogs associated with clinically relevant cyclosporine blood levels: observations in a canine renal transplantation model." *Vet Surg* 37(3): 247-253.
- Nebeker, J. R., Barach, P. und Samore, M. H. (2004). "Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting." *Ann Intern Med* 140(10): 795-801.
- Noli, C. und Scarampella, F. (2006). "Prospective open pilot study on the use of ciclosporin for feline allergic skin disease." *Journal of Small Animal Practice* 47(8): 434-438.
- Olivry, T., Foster, A. P., Mueller, R. S., McEwan, N. A., Chesney, C. und Williams, H. C. (2010). "Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials." *Vet Dermatol* 21(1): 4-22.
- Olivry, T., Power, H. T., Woo, J. C., Moore, P. F. und Tobin, D. J. (2000). "Anti-isthmus autoimmunity in a novel feline acquired alopecia resembling pseudopelade of humans*." *Veterinary Dermatology* 11(4): 261-270.
- Olivry, T., Rivierre, C., Jackson, H. A., Murphy, K. M., Davidson, G. und Sousa, C. A. (2002). "Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial*." *Veterinary Dermatology* 13(2): 77-87.
- Olivry, T., Rivierre, C. und Murphy, K. M. (2003). "Efficacy of cyclosporine for treatment induction of canine pemphigus foliaceus." *Veterinary Record* 152(2): 53-54.
- Olivry, T., Steffan, J., Fisch, R. D., Prélaud, P., Guaguère, E., Fontaine, J.

und Carlotti, D. N. (2002). "Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221(3): 370-377.

Oran, A., Marshall, J. S., Kondo, S., Paglia, D. und McKenzie, R. C. (1997). "Cyclosporin inhibits intercellular adhesion molecule-1 expression and reduces mast cell numbers in the asebia mouse model of chronic skin inflammation." *British Journal of Dermatology* 136(4): 519-526.

Paterson, S. (2004). "P-71 Successful therapy of sebaceous adenitis with topical cyclosporine in 20 dogs." *Veterinary Dermatology* 15: 64-64.

Patricelli, A. J., Hardie, R. J. und McAnulty, J. F. (2002). "Cyclosporine and ketoconazole for the treatment of perianal fistulas in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220(7): 1009-1016.

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (2002). de Gruyter.

Quesniaux, V. F. (1990). "Pharmacology of cyclosporine (sandimmune). III. Immunochemistry and monitoring." *Pharmacological Reviews* 41(3): 249-258.

Radowicz, S. N. und Power, H. T. (2005). "Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis." *Vet Dermatol* 16(2): 81-86.

Robson, D. (2003). "Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats." *Vet Rec* 152(24): 739-748.

Robson, D. C. und Burton, G. G. (2003). "Cyclosporin: applications in small animal dermatology." *Veterinary Dermatology* 14(1): 1-9.

Rosenkrantz, W. S., Griffin, C. E., Barr, R. J. und Biren, C. A. (1986). "Cyclosporine and cutaneous immunemediated disease." *Journal of the American Academy of Dermatology* 14(6): 1088-1089.

Rüegger, A., Kuhn, M., Lichti, H., Loosli, H.-R., Huguenin, R., Quiquerez, C. und von Wartburg, A. (1976). "Cyclosporin A, ein immunsuppressiv wirksamer Peptidmetabolit aus *Trichoderma polysporum* (LINK ex PERS.) Rifai." *Helvetica Chimica Acta* 59(4): 1075-1092.

Ryan, C., Amor, K. T. und Menter, A. (2010). "The use of cyclosporine in dermatology: Part II." *Journal of the American Academy of Dermatology* 63(6): 949-972.

Ryffel, B., Mihatsch, M. J. und Fisher, G. L. (1992). "Immunosuppression and cancer: the cyclosporin case." *Drug Chem Toxicol* 15(2): 95-115.

Schmiedt, C. W., Grimes, J. A., Holzman, G. und McAnulty, J. F. (2009). "Incidence and risk factors for development of malignant neoplasia after feline renal transplantation and cyclosporine-based immunosuppression." *Veterinary & Comparative Oncology* 7(1): 45-53.

Schott, G. und Berthold, H. K. (2005). "Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft." *Z Allg Med* 81(08): 327,334.

Seibel, W., Sundberg, J. P., Lesko, L. J., Sauk, J. J., McCleary, L. B. und Hassell, T. M. (1989). "Cutaneous Papillomatous Hyperplasia in Cyclosporine-A Treated Beagles." *J Investig Dermatol* 93(2): 224-230.

Seibel, W., Yahia, N. A., McCleary, L. B., Lesko, L. J. und Hassell, T. M. (1989). "Cyclosporine-induced gingival overgrowth in beagle dogs." *J Oral Pathol Med* 18(4): 240-245.

Stähelin, H. F. (1996). "The history of cyclosporin A (Sandimmune) revisited: another point of view." *Experientia* 52(1): 5-13.

Steffan, J., Alexander, D., Brovedani, F. und Fisch, R. D. (2003). "Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized controlled trial." *Veterinary Dermatology* 14(1): 11-22.

Steffan, J., Favrot, C. und Mueller, R. (2006). "A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs." *Vet Dermatol* 17(1): 3-16.

Steffan, J., Strehlau, G., Maurer, M. und Rohlf, A. (2004). "Cyclosporin A pharmacokinetics and efficacy in the treatment of atopic dermatitis in dogs." *J Vet Pharmacol Ther* 27(4): 231-238.

Teunissen, M. B. M., De Jager, M. H., Kapsenberg, M. L. und Bos, J. D. (1991). "Inhibitory effect of cyclosporin A on antigen and alloantigen presenting capacity of human epidermal Langerhans cells." *British Journal of Dermatology* 125(4): 309-316.

Thelen, A., Mueller, R. S., Linek, M., Peters, S., Stechmann, K. und Steffan, J. (2006). "Influence of food intake on the clinical response to cyclosporin A in canine atopic dermatitis." *Vet Rec* 159(25): 854-856.

van Schilfgaarde, R., van der Burg, M. P. und van Suylichem, P. T. R. (1987). "Interference by Cyclosporine with the Endocrine Function of the Canine Pancreas1." *Transplantation* July 44(1): 13-15.

Venkataramanan, R., Perez, H. D., Schwinghammer, T., Burckart, G. J., Ptachcinski, R. J., Van Thiel, D. H. und Starzl, T. E. (1986). "Effect of bile on cyclosporine absorption in dogs." *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 53(1): 137-140.

Vercelli, A., Raviri, G. und Cornegiani, L. (2006). "The use of oral cyclosporin to treat feline dermatoses: a retrospective analysis of 23 cases." *Veterinary Dermatology* 17(3): 201-206.

VICH. (2010). "what is VICH?", from <http://www.vichsec.org/en/what-is.htm>.

Vine, W. und Bowers, L. D. (1987). "Cyclosporine: structure, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring." *Crit Rev Clin Lab Sci* 25(4): 275-311.

Wacher, V. J., Silverman, J. A., Zhang, Y. und Benet, L. Z. (1998). "Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 87(11): 1322-1330.

Wahlstrom, H. E., Lavelle-Jones, M., Endres, D., Akimoto, R., Kolterman, O. und Moossa, A. R. (1990). "Inhibition of insulin release by cyclosporine and production of peripheral insulin resistance in the dog." *Transplantation* 49(3): 600-604.

Watkins, P. B. (1990). "The role of cytochromes P-450 in cyclosporine

metabolism." *Journal of the American Academy of Dermatology* 23(6, Part 2): 1301-1311.

Whalen, R. D., Tata, P. N. V., Burckart, G. J. und Venkataramanan, R. (1999). "Species differences in the hepatic and intestinal metabolism of cyclosporine." *Xenobiotica* 29(1): 3-9.

White, J. V., Ravis, W. R., Nachreiner, R., Schall, W. D., Walshaw, R. und Bull, R. W. (1986). "Cyclosporine pharmacokinetics in normal and pancreatectomized dogs." *Transplantation* October 42(4): 390.

Whitley, N. T. und Day, M. J. (2011). "Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease." *J Small Anim Pract* 52(2): 70-85.

WHO (1972). WHO Technical Report 498.

WHO. (1991). "Practical Pharmacovigilance." from <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13111>.

WHO (2002). The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. WHO. Geneva, World Health Organisation.

WHO (2004). Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. WHO Policy Perspectives on Medicines. WHO. Geneva, World Health Organisation.

Wilke, A. und Ibrahim, C. (2005). "Pharmakovigilanz. Sinn und Funktion eines Systems zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit." *deutsches Tierärztebl*(5): 508-511.

Wisselink, M. A. und Willemse, T. (2009). "The efficacy of cyclosporine A in cats with presumed atopic dermatitis: A double blind, randomised prednisolone-controlled study." *The Veterinary Journal* 180(1): 55-59.

Won, Y.-H., Sauder, D. N. und McKenzie, R. C. (1994). "Cyclosporin A inhibits keratinocyte cytokine gene expression." *British Journal of Dermatology* 130(3): 312-319.

Woodward, K. N. (2005). "Veterinary pharmacovigilance. Part 1. The legal basis in the European Union." *J Vet Pharmacol Ther* 28(2): 131-147.

Woodward, K. N. (2009). *Veterinary pharmacovigilance. Adverse reactions to veterinary medicinal products.* Chichester, Wiley-Blackwell.

Wysowski, D. K. und Swartz, L. (2005). "Adverse Drug Event Surveillance and Drug Withdrawals in the United States, 1969-2002: The Importance of Reporting Suspected Reactions." *Arch Intern Med* 165(12): 1363-1369.

X ANHANG

1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | | |
|---------|---|-------|
| Abb. 1: | Anzahl der beim BVL eingegangen Meldungen von UAWs aus Deutschland von 1980 bis 2007 (Woodward, 2009) | 13 |
| Abb. 2: | Cyclosporin A | 16 |
| Abb. 3: | Schematische Darstellung des Wirkungsmechanismus von Cyclosporin A (CyA) (Linek et al., 2007) | 22 |
| Abb. 4: | relative Häufigkeiten der erwarteten UAWs in Gruppe A und B | 38 |
| Abb. 5: | Relative Häufigkeiten der „unerwarteten“ UAWs aus Gruppe A und B | 41 |
| Tab. 1: | Zusammenfassung der charakteristischen Merkmale der Patienten und Dosierungen zu CyA. Gruppe A: Deutsche Pharmakovigilanz-Datenbank; Gruppe B: Medizinische Kleintierklinik | 35/36 |
| Tab. 2: | Klassifikation und Häufigkeit gastrointestinaler UAWs aus Gruppe A und B | 39 |

2. Weitere UAWs der PhV-Datenbank

| PT CODE | VEDDRA TERM | ANZAHL FÄLLE |
|--|----------------------------------|-----------------|
| <i>Verhaltensänderungen</i> | | |
| 69 | Aggression | 2 |
| 70 | Angst | 2 |
| 71 | Verhaltensänderung NOS | 3 |
| 75 | Unfreiwilliger Harnabsatz | 4 |
| 78 | Lautäußerung | 6 |
| 80 | Pica NOS | 2 |
| <i>Störungen des Blut- und Lymphsystems</i> | | |
| 877 | Knochenmarksstörung NOS | 1 |
| 90 | Sonstige Gerinnungsstörung | 1 |
| 97 | Leukozytose | 2 |
| 98 | Leukopenie | 2 |
| 99 | Lymphozytose | 1 |
| 105 | Leukämie | 2 |
| 114 | Störung der roten Blutzellen NOS | 1 |
| 117 | Splenitis | 1 |
| 118 | Splenomegalie | 1 |
| <i>Kardiovaskuläre Störungen</i> | | |
| 119 | Arrhythmie | 1 |
| 120 | Bradykardie | 3 |
| 132 | Infarkt | 1 |
| 133 | Herzgeräusch | 2 |

| | | |
|---|--------------------------|----|
| 137 | Kreislaufkollaps | 2 |
| 138 | Hypertension | 1 |
| 139 | Hypotension | 1 |
| 153 | Vaskuläre Störung NOS | 1 |
| Störungen des Verdauungstrakts | | |
| 155 | Bauchhöhle Störung NOS | 3 |
| 163 | Abdominalschmerzen | 12 |
| 157 | Peritonitis | 2 |
| 178 | Dysphagie | 1 |
| 182 | Hypersalivation | 2 |
| 180 | Störung an der Zunge | 1 |
| 208 | Störung Pankreas | 1 |
| 880 | Pankreatitis | 7 |
| Störungen am Ohr | | |
| 221 | Hämatom am Ohr | 1 |
| 223 | Störung äußeres Ohr | 2 |
| 224 | Otitis externa | 1 |
| 230 | Taubheit | 4 |
| 231 | Störung inneres Ohr | 2 |
| Störungen des endokrinen Systems | | |
| 250 | Hypothyreose | 1 |
| Störungen am Auge | | |
| 252 | Erblindung | 2 |
| 253 | Eingeschränkte Sehstärke | 3 |
| 256 | Ödem Kornea | 1 |
| 257 | Ulzer Kornea | 2 |

| | | |
|---|--|----|
| 270 | Uveitis | 1 |
| 274 | Katarakt | 4 |
| 280 | Störung Auge NOS | 1 |
| 288 | Netzhautablösung | 1 |
| 291 | Konjunktivitis | 1 |
| 293 | Keratokonjunktivitis sicca | 1 |
| 294 | Skleritis | 1 |
| Hepato-biliäre Störungen | | |
| 638 | Leberversagen | 3 |
| 303 | Leberfibrose | 1 |
| 306 | Hepatitis | 2 |
| 307 | Hepatomegalie | 6 |
| 308 | Hepatopathie | 8 |
| Störungen des Immunsystems | | |
| 320 | Allergisches Ödem | 4 |
| 317 | Anaphylaxie | 12 |
| 321 | Urtikaria | 2 |
| 882 | Immunmedierte hämolytische Anämie | 2 |
| 322 | Sonstige Störungen des Immunsystems NOS | 2 |
| Metabolische Störungen | | |
| 337 | Säure-Basen Störung | 1 |
| Störungen am Skelett- und Muskelsystem | | |
| 352 | Arthritis | 1 |
| 374 | Steifheit Muskel | 1 |
| 375 | Myopathie | 1 |

| | | |
|--|--------------------------|----|
| 378 | Lahmheit | 1 |
| 640 | Sonstige Störungen | 7 |
| Neurologische Störungen | | |
| 389 | Störung des ZNS NOS | 1 |
| 397 | Konvulsion | 7 |
| 398 | Epileptischer Anfall | 1 |
| 400 | Ataxie | 11 |
| 663 | Trübung des Bewusstseins | 3 |
| 405 | Bewusstseinsverlust | 7 |
| 664 | Sedation | 1 |
| 68 | Somnolenz | 2 |
| 409 | Hyporeflexie | 1 |
| 411 | Miosis | 2 |
| 413 | Mydriasis | 1 |
| 414 | Nystagmus | 2 |
| 668 | Paralyse | 2 |
| 416 | Paresis | 2 |
| 646 | Abnorme Propriozeption | 1 |
| Störungen der Niere oder des Harntrakts | | |
| 422 | Anurie | 1 |
| 423 | Nephritis | 1 |
| 424 | Nephropathie | 1 |
| 426 | Renale Störung NOS | 2 |
| 428 | Nierenversagen | 6 |
| 435 | Harnblasenstörung NOS | 2 |
| 436 | Inkontinenz | 6 |

| | | |
|---|----------------------------------|----|
| 432 | Dysurie | 1 |
| 438 | Strangurie | 2 |
| 906 | Urinveränderungen | 16 |
| 907 | Urinveränderungen NOS | 1 |
| 440 | Urolithiasis | 1 |
| <i>Störungen des Geschlechtsapparats</i> | | |
| 486 | Skrotitis | 1 |
| 489 | Metritis | 2 |
| <i>Störungen des Atmungstrakts</i> | | |
| 502 | Apnoe | 1 |
| 506 | Dyspnoe | 9 |
| 507 | Pneumonie | 3 |
| 508 | Lungenstauung | 1 |
| 509 | Störung Lunge NOS | 1 |
| 512 | Lungenödem | 1 |
| 514 | Röcheln | 3 |
| 515 | Tachypnoe | 12 |
| 520 | Epistaxis | 2 |
| 521 | Nasenhöhlen und –nebenhöhlen NOS | 1 |
| 522 | Rhinitis | 1 |
| 524 | Niesen | 1 |
| 532 | Husten | 4 |
| 526 | Schaumbildung | 1 |
| 650 | Sonstige Störung | 2 |
| 536 | Pleuritis | 1 |
| 537 | Pyothorax | 1 |

| Störungen der Haut oder Hautanhänge | | |
|--|-----------------------------------|----|
| 540 | Hyperkeratose | 2 |
| 552 | Pigmentationsstörung | 2 |
| 848 | Hämorrhagie | 5 |
| 584 | Ödem | 3 |
| 847 | Sonstige Störungen | 4 |
| 582 | Läsionen NOS | 4 |
| Systemische Störungen | | |
| 592 | Tod | 65 |
| 338 | Adipsie | 1 |
| 657 | Dehydratation | 10 |
| 603 | Schmerzen | 4 |
| 604 | Hyperthermie | 13 |
| 605 | Hypothermie | 3 |
| 779 | Gesteigerter Appetit | 4 |
| 309 | Gelbsucht | 3 |
| 607 | Lokaler Schmerz NOS | 1 |
| 608 | Malaise | 2 |
| 609 | Ödem NOS | 4 |
| 947 | Liegen | 4 |
| 612 | Steatitis | 1 |
| 613 | Ulzeration NOS | 1 |
| 618 | Verschlechterter Allgemeinzustand | 9 |
| 622 | Systemische Störung NOS | 2 |
| 661 | Unkodierte UAWs | 4 |

XI DANKSAGUNG

Mein größter Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer für die Überlassung des Arbeitsplatzes, die hervorragende wissenschaftliche Betreuung, seine außerordentliche Hilfsbereitschaft in allen wissenschaftlichen und organisatorischen Belangen sowie das wunderbare Arbeitsklima und die gute Teamgemeinschaft.

Bei Frau Dr. Wilke und Frau Dr. Ibrahim vom BVL möchte ich mich herzlich für die Überlassung des Themas, die stete Hilfsbereitschaft und die finanzielle Unterstützung bedanken.

Frau Prof. Dr. Hartmann möchte ich für die Bereitstellung der Patientendaten der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität danken.

Frau Monia Mahling und Herrn Shiao Shuai vom Statistischen Beratungslabor der LMU München möchte ich für ihre Hilfestellung in allen statistischen Fragen danken.

Ich möchte mich auch bei Sarah Koutnik und Inka Weingärtner für das einmalige Arbeitsklima, die moralische Unterstützung und die zügige und hilfreiche Durchsicht dieser Arbeit bedanken.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Instituts für die Zusammenarbeit und die vielen anregenden Gespräche.

Schließlich möchte ich meiner Familie und Manuel Riepl für die Geduld, ihre Unterstützung und ihr Verständnis aus ganzem Herzen danken.