

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der
Anwendung von antibiotischen Tierarzneimitteln bei
Mastschweinen

von Isabel Mercedes Beinert geb. Jaspersen

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

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der
Anwendung von antibiotischen Tierarzneimitteln bei
Mastschweinen

von Isabel Mercedes Beinert geb. Jaspersen
aus München

München 2023

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

Lehrstuhl für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie

Arbeit angefertigt unter der Leitung

von

Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. Claudia Guldemann, Ph.D.

Tag der Promotion: 11. Februar 2023

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
2.1	Schwanzbeißen beim Schwein	2
2.2	Antibiotikaeinsatz und Schwanzbeißen	6
2.3	Überwachung der Arzneimittelsicherheit in der Tiermedizin	8
III.	FRAGESTELLUNG	12
IV.	MATERIAL UND METHODEN	13
4.1	Extraktion der Daten	13
4.2	Aufbereitung der Daten	14
4.3	Auswertung der Daten	15
V.	ERGEBNISSE	17
5.1	Datenbasis	17
5.2	Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung antibiotischer Tierarzneimittel	19
5.2.1	Allgemeine Auswertung der Pharmakovigilanz-Daten	19
5.2.2	Auswertung der Pharmakovigilanz-Daten getrennt nach Produktionsabschnitten	26
5.3	Antibiotika und Schwanzbeißen	32
VI.	DISKUSSION	36
6.1	Pharmakovigilanz-Daten als Basis für wissenschaftliche Untersuchungen	36
6.2	Unerwünschte Ereignisse durch antibiotische Tierarzneimittel	38
6.3	Einfluss von antibiotischen Tierarzneimitteln auf das Tierwohl	40
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	42
VIII.	SUMMARY	44
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	45
X.	ANHÄNGE	54
10.1	Abbildungsverzeichnis	54
10.2	Tabellenverzeichnis	55
10.3	Anhangsverzeichnis	56
XI.	DANKSAGUNG	80

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AB	Antibiotika
ADR	Adverse Drug Reaction (unerwünschte Arzneimittelwirkung)
AHAW	The Panel on Animal Health and Welfare
AMG	Arzneimittelgesetz
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EU	Europäische Union
EU-TAMV	EU-Tierarzneimittelverordnung
EudraVigilance	Pharmakovigilanz-Datenbank der EU
HLT	Hohe Begriffsebene
ICSR	Einzelfallbericht (Individual Case Safety Report)
LLT	Niedrige Begriffsebene
NOS	not otherwise specified
PhV	Pharmakovigilanz
PT	Bevorzugter Begriff
ROR	Reporting Odds Ratio
SOC	Systemorganklasse
TAMG	Tierarzneimittelgesetz
TierSchG	Tierschutzgesetz
TierSchNutzV	Tierschutznutztierhaltungsverordnung
UE	Unerwünschtes Ereignis
VeDDRA	Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs
VICH	International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
VigilanceVet	Nationale Pharmakovigilanz-Datenbank
VO	Verordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

I. EINLEITUNG

Die vorliegende Dissertationsschrift geht aus einer Anfrage des Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt und Verbraucherschutz hervor, ob der Einsatz von Antibiotika bei lebensmittelliefernden Tieren das Tierwohl negativ beeinflussen kann. Diese Frage ist berechtigt, da aus der Humanmedizin umfangreiche Informationen über neurologische und psychiatrische Nebenwirkungen bei einzelnen antibiotischen Wirkstoffgruppen bekannt sind. Im Gegensatz zur Humanmedizin werden im Zulassungsprozess von Tierarzneimitteln jedoch keine Auswirkungen z.B. auf das Wohlbefinden oder das Verhalten von Tieren erfasst.

Um erste Hinweise für eine mögliche Auswirkung von Antibiotikabehandlungen auf das Tierwohl zu gewinnen, wurden Pharmakovigilanz-Daten zu Antibiotika beim Schwein auf ein gehäuftes Auftreten des Begriffes „Schwanzbeißen“, einem anerkannten Tierwohlparameter, untersucht und ausgewertet.

Das Schwanzbeißen beim Schwein ist eine multifaktorielle Verhaltensstörung, die erhebliche wirtschaftliche Auswirkungen verursacht und das Wohlbefinden der Tiere beeinträchtigt. Neben mangelhaften Haltungsbedingungen wird auch ein eingeschränkter Gesundheitsstatus der Tiere als Auslöser diskutiert. In diesem Zusammenhang könnten typische Nebenwirkungen der Antibiotika seitens des Gastrointestinaltrakts, der Haut oder des neuromuskulären Systems zum Schwanzbeißen beitragen. Darüber hinaus wäre auch vorstellbar, dass Antibiotika als Auslöser für aggressives oder depressives Verhalten als Trigger fungieren.

Pharmakovigilanz-Daten stellen eine wertvolle Datenbasis für wissenschaftliche Untersuchungen dar. Die Auswertung der nationalen Pharmakovigilanz-Datenbank „VigilanceVet“ zeigte, dass in den verschiedenen Produktionsabschnitten der Schweinemast altersabhängig unterschiedliche Nebenwirkungsmuster auftreten. In den Fallberichten wurde der Begriff „Schwanzbeißen“ zusammen mit den im Rahmen der Pharmakovigilanz verwendeten klinischen Symptombeschreibungen „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“ fast ausschließlich bei Tieren in der Endmast identifiziert. Dabei wurde in der Datenbank eine relative Häufung der beiden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit einer Anwendung von Amoxicillin und Colistin beobachtet. Die Daten liefern die Basis für eine breit angelegte prospektive Studie zum Einfluss von Antibiotika auf das Tierwohl bei lebensmittelliefernden Tieren.

II. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Schwanzbeißen beim Schwein

Das Schwanzbeißen (lat. Caudophagie) beim Schwein ist eine multifaktorielle Verhaltensstörung, die seit mehr als 80 Jahren in der Schweinehaltung beobachtet wird (Jericho und Church, 1972). Sie stellt eine Frustrationsreaktion auf innere und äußere Einflüsse dar, bei der die Tiere das Beißen als Ventil zum Stressabbau nutzen (Freitag et al., 2010). Das Schwanzbeißen stellt ein bedeutendes Tierschutzproblem dar, das kürzlich vom EFSA-Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) einer umfassenden wissenschaftlichen Würdigung unterzogen wurde (Nielsen et al., 2022).

Es geht aber auch mit erheblichen wirtschaftlichen Einbußen einher. Infiziert sich die Wunde, kann es zu einer Ausbreitung der Infektion in Gelenke und Lunge kommen, sowie auch in Becken, Rippen und Peritoneum (Huey, 1996; Norval, 1966; Schröder- Petersen und Simonsen, 2001). Weitere Folgen aufsteigender Infektionen können, nach Erreichen des Rückenmarks, Lähmungen der Hinterhand sein oder die Keime lösen durch das Eindringen in die Blutbahn eine Septikämie aus, was im schlimmsten Fall zum Tod des Tieres führen kann. Dies geht mit erheblichen Tierarztkosten für die Behandlung der Tiere einher und kann sowohl zu einer verminderten Wachstumsrate als auch zu einem Verwerfen des Schlachtkörpers und damit zu erheblichen wirtschaftlichen Einbußen führen (Chambers et al., 1995; EFSA, 2007; Keeling et al., 2012; Van Putten, 1969). Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass bei Schweinen, die am Schlachthof mit Bissverletzungen am Schwanz angeliefert wurden, deutlich mehr Abszesse im Schlachtkörper zu finden sind als bei Schweinen ohne Bissverletzungen (Holling et al., 2016).

Die bisher effizienteste Methode gegen das Schwanzbeißen vorzugehen, war lange Zeit das routinemäßige Kupieren der Schwänze in den ersten Lebenstagen. Dieses behebt jedoch nicht die Ursachen, wenn die ungünstigen Haltungsbedingungen fortbestehen, sondern reduziert lediglich die Häufigkeit des Auftretens (EFSA, 2007).

Entsprechend der Richtlinie 2008/120/EG über die Mindestanforderungen für den Schutz von Schweinen, darf das Kupieren der Schwänze heute nicht mehr

routinemäßig vorgenommen werden (Europäische Kommission, 2001). Erst wenn alle anderen Maßnahmen zur Verbesserung der Haltungsbedingungen und der Tiergesundheit ausgeschöpft sind, dürfen nach § 6 Abs.1 Nr. 3 in Verbindung mit § 5 Abs. 3 Nr. 3 TierSchG die Schwänze von unter 4 Tage alten Ferkeln ohne Betäubung gekürzt werden. Der Eingriff muss dabei im Einzelfall begründet werden und für die vorgesehene Nutzung des Tieres zu dessen Schutz oder zum Schutz anderer Tiere unerlässlich sein (TierSchG 2006, § 6, Absatz 1).

Weitere Vorschriften enthält die Tierschutznutztierhaltungsverordnung (TierSchNutzV, 2021). Diese gibt vor, dass das Kürzen von Schwänzen bei Schweinen nur in einzeln zu begründenden Ausnahmefällen erlaubt und nur dann zulässig ist, wenn in dem jeweiligen Betrieb durch einen Verzicht nachweislich bereits schwerwiegende und nicht abstellbare Schwanzverletzungen aufgetreten sind (Maurer und Moritz, 2019). Weiterhin müssen die Betriebe bereits Maßnahmen zur Vorbeugung des Schwanzbeißen getroffen haben, wie die Bereitstellung von Beschäftigungsmaterial, Reduzierung der Besatzdichte oder die Beseitigung anderer möglicher Einflussfaktoren, die das Schwanzbeißen ausgelöst haben können (RL 2001/93/EG).

Im Jahr 2018 wurde bei einem Audit der EU-Kommission festgestellt, dass in den Mitgliedstaaten flächendeckend gegen diese Rechtsschrift verstoßen wird. Um sicher zu stellen, dass die Vorschriften zukünftig eingehalten werden, wurden sie dazu verpflichtet, einen Aktionsplan vorzulegen. Dieser schafft eine Rechtssicherheit für Schweinehalter, unter welchen Prämissen das Kupieren weiterhin noch zulässig ist (Maurer und Moritz, 2019).

Um auf ein routinemäßiges Kupieren des Schweineschwanzes verzichten zu können, wurde die Verhaltensstörung in den letzten beiden Jahrzehnten umfassend wissenschaftlich untersucht. Dabei wurden zunächst zu den Haltungsbedingungen umfangreiche Studien durchgeführt. Als kritische Risikofaktoren wurden dabei die Abwesenheit von Stroh, besonders als Beschäftigungsmaterial (Valros et al., 2016; Pedersen et al., 2014), die Haltung auf Spaltenboden sowie eine karge, reizlose Umgebung der Ferkel erkannt. Neben der Anwesenheit von Einstreu ist die Strohmenge und -beschaffenheit (lang oder zerkleinert) von Bedeutung (Bulens et al., 2015).

Das Schwanzbeißen kann weiterhin durch Konkurrenz an den Futterstellen bzw.

durch Rankämpfe bei der Nahrungsaufnahme gefördert werden. Seitens der Fütterung kann ein ungenügender Anteil an Natrium im Futter, ein Mangel an essenziellen Aminosäuren, sowie eine plötzliche Nahrungsumstellung zum Schwanzbeißen beitragen (EFSA, 2007).

Neben den Haltungsbedingungen scheinen auch genetische Faktoren an der Verhaltensstörung beteiligt zu sein (Breuer et al., 2003). In diesem Zusammenhang wurde eine positive Korrelation zum Muskelfleischanteil und eine negative Korrelation zur Rückenspeckdicke beobachtet (Moinard et al., 2003; Sinisalo et al., 2012). Dabei scheinen rassespezifische Unterschiede in der Heritabilität der Verhaltensstörung zu existieren. Während das Schwanzbeißen bei der Rasse Large White nicht vererblich zu sein scheint, wurde eine solche für die dänische Landrasse beschrieben. Außerdem haben Studien gezeigt, dass die Schweine der Rasse Duroc und Landrasse ein stärkeres Beißverhalten zeigten als die Rasse Large White (Breuer et al., 2005). Weiterhin wird vermutet, dass weibliche Tiere eine stärkere Veranlagung zum Schwanzbeißen aufwiesen als Eber (Zonderland et al., 2010) und, dass Kastraten meist die Opfertiere darstellen (Kritas and Morrison, 2004). Schließlich scheint in gemischtgeschlechtlichen Gruppen die Beißaktivität geringer zu sein als in gleichgeschlechtlichen Gruppen, insbesondere bei reinen Sauengruppen (Hunter et al., 2001; Kritas and Morrison, 2004).

Hinsichtlich der Rangordnung innerhalb einer Tiergruppe gibt es widersprüchliche Meinungen. Einige Quellen führen an, dass kleine, unterentwickelte Ferkel aus Frustration vornehmlich zum Beißer werden (Plonait, 2004; Van de Weerd et al., 2005). Anderen Berichten nach sollen sie aufgrund ihrer schwächeren Stellung in der Gruppe meist die Opfertiere darstellen (Munsterhjelm et al., 2017, 2019).

Als weitere wesentliche Auslöser des Schwanzbeißens wurde nicht nur eine hohe Besatzdichte, sondern auch der, mit dem Absetzen der Ferkel und der Umstallung in den Mastbetrieb verbundene Stress erkannt (Sambraus, 1997). Durch die Umsetzung werden Tiere verschiedener Würfe vermischt und kommen mit einer neuen Umgebung in Kontakt, die vielfältige Auswirkungen auf das Tierwohl besitzen kann. So muss einerseits die Rangordnung in den einzelnen Gruppen neu hergestellt werden (Hansen und Hagelsø, 1980; Schröder-Petersen und Simonsen, 2001), andererseits müssen sich die Tiere an die geänderte Fütterung und neue

Keimflora im Maststall anpassen (EFSA, 2022). Dies geht mit einem gehäuften Auftreten von Infektionskrankheiten einher. Insbesondere scheinen Infektionen der Atemwege (Munsterhjelm et al., 2013; Walker und Bilkei, 2006; Freitag et al., 2013), sowie der Befall mit Ektoparasiten (Plonait, 2004; Sambraus, 1993), die Juckreiz auslösen und das betroffene Tier dadurch das gegenseitige Beknabbern als wohltuend empfindet (Busse, 1994; Kampmann, 2000), das Risiko für Schwanzbeißen, um ein Vielfaches zu steigern. In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass ein Ungleichgewicht im Magen-Darm-Trakt (Almond und Bilkei, 2006; Palander et al., 2013), sowie Lahmheiten in Zusammenhang mit Schwanzverletzungen stehen (Marques et al., 2012).

Auch das Stallklima kann sich maßgeblich als Stressfaktor auf Schweine auswirken und damit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Schwanzbeißen führen (Sambraus, 1997; Van Putten, 1969; Roozen und Scheepens, 2006). Die EFSA (2007) geht davon aus, dass vor allem in den kalten Wintermonaten, durch die verminderte Luftwechselrate und der damit verbundenen deutlich schlechteren Luftqualität, eine erhöhte Gefahr für Schwanzbeißen besteht. Besonders der erhöhte Gehalt von Schadgasen (vor allem Ammoniak und Kohlenstoffmonoxid), sowie Zugluft und Hitze- und Kältestress, haben ein schlechteres Wohlbefinden und Aggressivität der Tiere zufolge (Busse, 2012; EFSA, 2022).

Trotz Kenntnis der vielfältigen Faktoren kann das Schwanzbeißen aber immer noch nicht experimentell ausgelöst werden. Darin liegt wohl auch der Grund, warum es trotz Optimierung der Haltungsbedingungen immer noch zu Ausbrüchen der Verhaltensstörungen in den Betrieben kommt (Schukat, S., & Heise, H., 2019). Andererseits wird weiter an den Ursachen geforscht, in der Hoffnung, neue Prädispositionsfaktoren für diese Verhaltensstörung zu finden (EFSA, 2022).

Aktuell untersucht eine Forschungsgruppe aus Deutschland, ob auch das so genannte „SINS“ (= Entzündungs- und Nekrosesyndrom des Schweins) Auswirkung auf das Schwanzbeißen haben kann. Unter diesem Krankheitsbild versteht man eine Toxin bedingte (Myko- und Endotoxine) Minderdurchblutung von Endstromgebieten, die zu Entzündungen führt und daraus Nekrosen entstehen (Reiner et al., 2019). Die Läsionen können nicht nur im Bereich des Schwanzes, sondern auch im Bereich der Sohle, des Ballens und Kronsaums, des Gesäuges und des Nabels, sowie im Gesicht und an den Ohren auftreten und wurden

schon ab dem ersten Lebenstag bei Ferkeln beobachtet. Durch die genannten Verletzungen, die ganz ohne das Zutun von anderen Tieren entstehen, kann es anschließend zu Schwanzbeißen kommen (Lechner und Reiner, 2016).

2.2 Antibiotikaeinsatz und Schwanzbeißen

Der Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin wurde bisher allein unter dem Aspekt der Förderung der Tiergesundheit gesehen. Dabei werden die Tierbestände bei ersten Anzeichen eines Infektionsgeschehens metaphylaktisch behandelt, um die Ausbreitung einer Infektionskrankheit in der Tiergruppe oder im Bestand zu verhindern.

Als wesentliche Gründe für den Einsatz von Antibiotika werden gastrointestinale Erkrankungen (Leeb et al., 2019), respiratorische Erkrankungen (Museau et al., 2020), Lahmheiten (Jensen et al., 2007) und Verletzungen durch Schwanzbeißen genannt (Meissner, K., 2022; Stygar et al., 2020).

Der Einfluss von Antibiotikabehandlungen auf das Tierwohl und damit auf das Auftreten von Schwanzbeißen wurde kurz vor Fertigstellung der Dissertation in einer wissenschaftlichen Stellungnahme der EFSA behandelt (Nielsen et al., 2022). Auch wenn keine Daten zu diesem Thema vorliegen, so wird durchaus ein Einfluss des Antibiotikaeinsatzes auf das Tierwohl und damit auf das Auftreten von Schwanzbeißen gesehen. In diesem Zusammenhang werden verschiedene Risikofaktoren erkannt, die mit einer erhöhten Behandlungsfrequenz einhergehen. Hier wird vor allem der Zeitpunkt des Absetzens der Ferkel genannt. Dabei liegt eine negative Korrelation vor. Je später das Absetzen der Ferkel erfolgt, desto seltener treten behandlungswürdige, gastrointestinale Erkrankungen auf. Auch steigt die Mortalität in den Beständen je früher die Ferkel abgesetzt werden (Edge et al., 2008).

Eine direkte Korrelation zwischen Antibiotikaeinsatz und dem Auftreten von Schwanzbeißen beim Schwein konnte aber aufgrund der fehlenden Datenlage nicht hergestellt werden.

Eine finnische Untersuchung zeigte einen Zusammenhang zwischen Haltungsbedingungen und Antibiotikaverbrauch auf. Dabei war der Einsatz von Antibiotika umso geringer, je besser die Haltungsbedingungen und damit das

Tierwohl waren. In dieser Studie wurden muskuloskelettale Erkrankungen und die Behandlung verletzter Tiere aufgrund von Schwanzbeißen als häufigste Indikationen für den Antibiotikaeinsatz identifiziert (Stygar et al., 2020).

Die aktuellen Bestrebungen sind darauf ausgerichtet, das Tierwohl und die Tiergesundheit durch Verbesserung der Haltungsbedingungen zu optimieren, um den Einsatz von Antibiotika so gering als möglich zu halten (Schäkel, 2019).

Neben einem erhöhten Einsatz von Antibiotika infolge von Gesundheitsproblemen durch mangelhafte Haltungsbedingungen wurde auch die Frage beantwortet, ob der prophylaktische Einsatz von Antibiotika die Tiergesundheit verbessert.

In einer irischen Studie konnte dabei kein negativer Effekt auf die Tiergesundheit und das Tierwohl durch den Verzicht von antibiotischen Leistungsförderern bei Absetzferkeln beobachtet werden.

Weitere Ergebnisse der Studie waren, dass die Tiere, die Antibiotika erhielten, eine höhere Wahrscheinlichkeit für Schwanzbisse, aber eine geringere Wahrscheinlichkeit für Ohrverletzungen aufwiesen. Und dass die Anzahl der Ohrenbisse und Kämpfe zwischen den Buchtengenossen bei den Schweinen, die weiterhin Antibiotika bekamen, höher als bei den Tieren ohne Antibiotikagabe war. Eine Erklärung dafür, dass sie mehr kämpfen, könnte mit ihrer größeren Motivation zu fressen und dem damit verbundenen verstärkten Wettbewerb um den Zugang zu Futter zusammenhängen (Diana et al., 2017). Es ist allerdings auch möglich, dass die Unterschiede in dem aggressiven Verhalten zwischen den Schweinen, die mit AB gefüttert wurden, und solchen ohne AB, auf eine Störung ihrer Darmmikrobiota zurückzuführen sind. Dies wird durch neuere Studien gestützt, die nicht nur die schädliche Wirkung von Antibiotikabehandlungen auf die Biodiversität und das Überleben der Mikrobiota bei verschiedenen Tierarten wie Mäusen (Desbonnet et al., 2015) und Schweinen (Schokker et al., 2015) gezeigt haben, sondern auch, dass solche Veränderungen der Mikrobiota erhebliche Auswirkungen auf die Entwicklung des Gehirns und des Verhaltens, einschließlich Angst, haben können (Desbonnet et al., 2015).

In einer U.S. amerikanischen Studie wurden verschiedene Behandlungsstrategien mit Antibiotika in einen Problembestand mit PRRS (endemisches porcines respiratorisches und reproduktives Syndrom) untersucht. Ein Verzicht auf Antibiotika ging hier mit einem erhöhten Risiko für Sekundärinfektionen und einer erhöhten Mortalität einher. Die Autoren zogen den

Schluss, dass in diesem Problembetrieb der umsichtige Einsatz von Antibiotika, die Tiergesundheit und das Tierwohl steigern kann (Dee et al., 2018).

Trotz umfangreicher Literatur zum Einsatz von Antibiotika in der Schweinemast liegen keine konkreten Informationen für einen direkten Einfluss von Antibiotika auf das Tierwohl vor.

Aus der Humanmedizin ist ein breites Spektrum an Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Antibiotika bekannt; Wie z. B. gastrointestinale Störungen, die mit Diarrhoe einhergehen, Hautveränderungen, wie Pruritus und Urtikaria, sowie Verhaltensstörungen, die sich durch Aggression und Depression äußern können (Scavone et al., 2020; Ferreira et al., 2022). Diese werden im Rahmen der Pharmakovigilanz weltweit systematisch gesammelt und sind in der globalen WHO-Datenbank „VigiBase“, sowie in der Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur „EudraVigilance“ zu finden.

2.3 Überwachung der Arzneimittelsicherheit in der Tiermedizin

Mit der Neuordnung tierarzneimittelrechtlicher Vorschriften zum 28.01.2022, werden im Zulassungsverfahren erstmals Unterlagen zu mittelbaren oder unmittelbaren Risiken für die Tiergesundheit gefordert, die sich aus der Anwendung eines antimikrobiellen Tierarzneimittels beim Tier ergeben (Art. 8 Abs. 2 VO [EU] 2019/06). Diese werden im Rahmen der klinischen Prüfung aufgeführt und unter gebührender Berücksichtigung der internationalen Leitlinien zur guten klinischen Praxis, sowie der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen erfasst (Golombiewski und Bode, 2008). Sie betreffen jedoch lediglich die Gefahren durch antimikrobielle Resistenzen und deren Auswirkungen auf die Gesundheit von Menschen und Tier. Direkte Auswirkungen von Antibiotikabehandlungen auf die Tiergesundheit können daher nur über Pharmakovigilanz-Daten erfasst werden.

Der Begriff Pharmakovigilanz setzt sich aus dem griechischen „Pharmakon“, deutsch „Heilmittel, Gift, Zaubermittel“ und aus dem lateinischen „Vigilantia“, deutsch „Wachsamkeit, Fürsorge“, zusammen. Damit wird die systematische Erfassung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen (UE) nach der Anwendung von Tier- aber auch Humanarzneimitteln durch Behörden, Inhaber von Zulassungen und Registrierungen und Angehörige der Heilberufe verstanden. Ihre

wichtigste Aufgabe ist es, die Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln einschließlich Impfstoffen und Diagnostika zu überwachen. Die Nutzen-Risiko-Bilanz eines Arzneimittels wird auf Grundlage aller verfügbaren Informationen über das Arzneimittel bewertet.

Aufgabe der Pharmakovigilanz ist es, geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung einzuleiten und zu koordinieren, wenn sich dieses Verhältnis zum Negativen verschiebt. Mit dem EU-Tierarzneimittelrecht wurde auch die Überwachung der Sicherheit von Tierarzneimitteln neu geordnet. Das Pharmakovigilanz-System besteht aus den folgenden Säulen:

- a) Risikoerkennung
- b) Risikobewertung
- c) Risikokommunikation
- d) Risikomanagement

Die zentralen Säulen der Pharmakovigilanz sind das Meldesystem für unerwünschte Ereignisse (UE) nach der Anwendung von (Tier-)Arzneimitteln, das Signalmanagement und die Inspektionen der Pharmakovigilanz-Systeme, bei den Inhabern von Zulassungen und Registrierungen.

Als wichtigste Informationsquelle dienen dabei Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Tierarzneimitteln beobachtet werden und den zuständigen Behörden gemeldet werden sollen. Dadurch können mögliche Verdachtsfälle von jeder Person oder Mitglied eines medizinischen Fachkreises an die Behörde gemeldet werden.

In Deutschland ist die Überwachung von Tierarzneimitteln am Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) angesiedelt. Insbesondere sollen folgende Ereignisse gemeldet werden (Art. 73 Abs. 2 VO [EU] 2019/06):

- a) ungünstige und unbeabsichtigte Reaktionen eines Tieres auf ein Tierarzneimittel,
- b) Beobachtungen mangelnder Wirksamkeit eines Tierarzneimittels nach Verabreichung an ein Tier entsprechend oder entgegen der Fachinformation,
- c) Beobachtungen von Umweltvorfällen nach Verabreichung eines

Tierarzneimittels an ein Tier,

- d) schädliche Reaktionen bei Menschen auf den Kontakt mit einem Tierarzneimittel,
- e) Nachweis eines pharmakologisch wirksamen Stoffes oder eines Markerrückstands in einem Erzeugnis tierischen Ursprungs in einer Höhe, die die Rückstandhöchstmengen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 übersteigt, nachdem die festgelegte Wartezeit beachtet wurde,
- f) Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch ein Tierarzneimittel sowie
- g) ungünstige und unbeabsichtigte Reaktionen eines Tieres auf ein Humanarzneimittel.

Die gemeldeten Verdachtsfälle werden von der zuständigen Behörde auf Vollständigkeit geprüft, um eventuell fehlende, relevante Informationen durch in Kontakt treten mit der Meldeperson, zu ergänzen. Binnen 30 Tagen nach Eingang der Meldung werden alle weiteren vergleichbaren unerwünschten Ereignisse in der Pharmakovigilanz Datenbank erfasst, einer Duplikatsprüfung unterzogen und anschließend der Schweregrad, sowie die Kausalität des Zusammenhangs zwischen dem Ereignis und der Arzneimittelanwendung anhand unterschiedlicher Kriterien ermittelt. Auf Basis der gesammelten Informationen können gesetzliche Maßnahmen eingeleitet werden, um die Tierarzneimittelsicherheit zu verbessern. Diese Maßnahmen des Risikomanagements reichen von Änderungen der Zulassung bis hin zum Verlust der Verkehrsfähigkeit (Ruhe oder Widerruf) der Tierarzneimittel bei besonders schwerwiegenden Risiken. Meist werden Änderungen in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation vorgenommen, denn Ziel der Pharmakovigilanz ist es, Tierarzneimittel in einer möglichst sicheren, an den Erfahrungen der Praxis orientierten Form, für die Therapie verfügbar zu halten.

Die Bewertung unerwünschter Ereignisse erfolgt durch Kausalitätsabschätzung anhand des europaweit einheitlichen ABON-Systems.

Dieses besteht aus 5 Klassen, die mit Buchstaben gekennzeichnet sind:

A bedeutet, dass ein Kausalzusammenhang „wahrscheinlich“,

B „möglich“,

O „nicht beurteilbar“ aufgrund unvollständiger Informationen,

O1 „nicht beurteilbar“ wegen nicht schlüssiger Angaben oder

N „unwahrscheinlich“ ist.

Zusätzlich dazu wird der Schweregrad der Reaktion als „schwerwiegend“ oder „nicht schwerwiegend“ bestimmt.

Um den Vorfall anschließend in die nationalen und internationalen Datenbanken aufnehmen zu können, wird er in die englische Sprache übersetzt. Eine Eingangsbestätigung sowie die Kausalitätsbewertung wird der Meldeperson übermittelt (Kirsch, 2015).

In der Humanmedizin hat sich in den letzten Jahrzehnten die Bewertung der Arzneimittelsicherheit durch die Verfügbarkeit großer Datenbanken und computergestützter automatisierter statistischer Verfahren grundlegend verändert. Die Verbesserung der digitalen Datenspeicherkapazität wurde auch auf die Auswertung von Pharmakovigilanz-Daten angewendet. Die WHO-Datenbank „VigiBase“ enthielt im Jahr 2020 mehr als 21 Millionen Einzelfall-Sicherheitsberichte (Bihan et al., 2020). Damit können vor allem durch automatisierte statistische Methoden auch seltene und unbekanntere Signale erkannt werden (Barbian et al., 2020). Auch für Tierarzneimittel wurde kürzlich von einem multinationalen Unternehmen ein automatisierter Signaldetektionsansatz zur Klassifizierung unerwünschter Ereignisse genutzt (Marcon et al., 2020).

Damit stellen Pharmakovigilanz-Datenbanken eine beträchtliche Informationsquelle dar, die jedoch stark von der Qualität der einzelnen erfassten Daten abhängt (Bihan et al., 2020).

III. FRAGESTELLUNG

Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Schwanzbeißen beim Schwein und der Anwendung von Antibiotika mit Hilfe von Pharmakovigilanz-Daten zu untersuchen. Hierfür wurden sämtliche im Zeitraum von 2005 – 2020 in die nationale Pharmakovigilanz-Datenbank „VigilanceVet“ eingegangenen unerwünschten Ereignisse zur Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen beim Schwein extrahiert. Bei der Auswertung wurden folgende Fragen beantwortet:

- a) Wie viele unerwünschten Ereignisse wurden im Berichtszeitraum zu antimikrobiellen Wirkstoffen gemeldet?
- b) Für welche Stoffgruppen werden besonders häufig unerwünschte Ereignisse gemeldet?
- c) Für welche Organklassen werden besonders häufig unerwünschte Ereignisse gemeldet?
- d) Lassen sich für die einzelnen Wirkstoffklassen charakteristische Muster für unerwünschte Ereignisse identifizieren?
- e) Unterscheiden sich die Meldungen bei den einzelnen Produktionsabschnitten in der Schweinemast?
- f) Wie häufig wird der Begriff „Schwanzbeißen“ in den Pharmakovigilanz-Meldungen erwähnt?
- g) Lässt sich eine Korrelation zwischen den Begriffen „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“ und einzelnen Wirkstoffen herstellen?

Daraus abgeleitet soll die Frage beantwortet werden, ob Antibiotika möglicherweise einen direkten oder indirekten Einfluss auf das Tierwohl am Beispiel des Schwanzbeißen beim Schwein besitzen.

IV. MATERIAL UND METHODEN

4.1 Extraktion der Daten

Die nationale Pharmakovigilanz-Datenbank „VigilanceVet“ des BVL enthält alle Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen, die der Behörde im Zusammenhang mit der Anwendung von Antibiotika und antimikrobiellen Chemotherapeutika beim Schwein im Rahmen der Spontanmeldungen zugeleitet wurden. Die Datenabfrage erfolgte durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit mit folgenden ATC-Codes:

QJ01 Antiinfektiva zur systemischen Anwendung

QA07A Intestinale Antiinfektiva

Enthalten sind alle Meldungen, die seit Beginn der Aufzeichnungen im Jahr 2005 bis zum 31.12.2020 eingegangen sind.

Bei dem Anatomical Therapeutic Class (ATC)-Code handelt es sich um ein internationales Klassifizierungssystem, das vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology gepflegt wird und jedem Arzneimittel entsprechend seinem Zielorgan und seinem Wirkmechanismus einen unverwechselbaren Code zuordnet (EMA, 2022).

Der Code besteht aus 5 Ebenen, wobei Tierarzneimitteln zusätzlich der Buchstabe Q vorangestellt wird.

Ebene 1 bezeichnet die anatomische Hauptgruppe, z.B. A = Alimentäres System und Stoffwechsel; J = Antiinfektiva für systemische Gabe.

Ebene 2 besteht aus 2 Zahlen und bezeichnet die therapeutische Untergruppe, z.B. J01 Antiinfektiva zur systemischen Anwendung; A07 = Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antidiarrhoika.

Ebene 3 besteht aus einem Buchstaben und bezeichnet die therapeutische bzw. pharmakologische Subgruppe, z.B. A07A = intestinale Antiinfektiva.

4.2 Aufbereitung der Daten

Die auch als „Line Listings“ bezeichneten Auszüge aus der Datenbank wurden für die spätere Auswertung in ein Excel® Datenblatt (Fa. Microsoft Corporation) übertragen und für jede Meldung folgende Stammdaten übernommen:

BVL-Code (Nummer der Meldung), Datum des Datenbankeintrags, Alter, Geschlecht, Gewicht der Tiere, Anzahl der betroffenen Tiere, Wirkstoff, Indikation sowie Ergebnis der Kausalitätsbeurteilung.

Für die statistische Auswertung wurden die gemeldeten Symptome anhand der Terminologie des “Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities” (VeDDRA) kodiert und mit in das Datenblatt übernommen. Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden dabei den folgende Organklassen zugeordnet:

Ebene	System organ class (SOC) term
1	Application site disorders
2	Behavioural disorders
3	Blood and lymphatic system disorders
4	Cardio-vascular system disorders
5	Digestive tract disorders
6	Ear and labyrinth disorders
7	Endocrine system disorders
8	Eye disorders
9	Hepato-biliary disorders
10	Immune system disorders
34	Investigations
11	Mammary gland disorders
12	Metabolism and nutrition disorders
13	Musculoskeletal disorders
14	Neurological disorders
32	No signs
31	Psychological disorders
15	Renal and urinary disorders
16	Reproductive system disorders
17	Respiratory tract disorders
18	Skin and appendages disorders
19	Systemic disorders
33	Unclassifiable event
20	Uncoded signs

Die VeDDRA Terminologie wird von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Bewertung und Kommunikation von unerwünschten Ereignissen verwendet. Sie besitzt eine hierarchische Struktur und ist in vier Ebenen aufgebaut. Die erste Ebene gibt das von dem unerwünschten Ereignis betroffene Organsystem an und wird als **System Organ Class** oder SOC-Ebene bezeichnet. Die weiteren Ebenen der VeDDRA-Terminologie sind die HLT-Ebene (**H**igh **L**evel **T**erm), PT-Ebene (**P**referred **T**erm) und die LLT-Ebene (**L**ow **L**evel **T**erm). Sie dienen dazu, das aufgetretene Symptom weiter zu charakterisieren. Um eine möglichst eindeutige Symptombeschreibung zu gewährleisten, werden die Symptome nach der Zuordnung zu einem Organsystem noch einer LLT-Ebene zugeordnet.

Nachdem der Begriff „Schwanzbeißen“ auf keiner Ebene der VeDDRA Nomenklatur für die Beschreibung eines unerwünschten Ereignisses vorgesehen ist, wurde das Datenblatt noch um diesen Begriff erweitert. Für die statistische Auswertung wurden das Datenblatt abschließend noch um die beiden LLT terms „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“ ergänzt, die den Begriff „Schwanzbeißen“ am treffendsten charakterisieren.

4.3 Auswertung der Daten

Die Daten wurden entsprechend des in Abbildung 1 dargestellten Vorgehens ausgewertet. Zunächst wurden die beiden „Line Listings“ zusammengefasst und auf Duplikate hin bereinigt. Aus Meldungen, die mehr als einen Wirkstoff enthalten, wurde für jeden Wirkstoff ein Einzelfall gebildet (Anlage 1). Im nächsten Schritt wurden alle Meldungen eliminiert, die bei der Kausalitätsabschätzung mit O = „nicht beurteilbar“ oder N = „unwahrscheinlich“ kategorisiert wurden. Damit kamen nur Einzelfälle in die Auswertung, bei denen ein Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit dem verabreichten Tierarzneimittel wahrscheinlich (A) oder möglich (B) ist. Die Meldungen wurden daraufhin durchgesehen, ob das Auftreten des unerwünschten Ereignisses mit der Applikation des antibiotischen Tierarzneimittels in zeitlicher Verbindung stand.

Die verbliebenen Meldungen wurden schließlich in drei Produktionsrichtungen aufgeteilt: Absatzferkel (Alter 4 – 11 Wochen), Ferkelmast (Alter 12 – 14 Wochen) und Endmast (15 – 26 Wochen). Die drei aufgearbeiteten Rohdaten sind in den

Anhängen 3 – 5 hinterlegt.

Die deskriptive Auswertung des bereinigten Datensatzes erfolgte getrennt für die drei Altersgruppen auf SOC-Ebene und wurde mit dem Programm Excel® (Fa. Microsoft Corporation) durchgeführt.

Die Evaluierung eines statistischen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von „Schwanzbeißen“ und der Anwendung antibiotischer Tierarzneimittel erfolgte auf LLT-Ebene. Nachdem für den Begriff „Schwanzbeißen“ in der VeDDRA Terminologie kein Symptom vorgesehen ist, wurde dieser den LLT-Symptomen „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“ (nicht näher bestimmt) zugeordnet. Die Berechnung eines kausalen Zusammenhangs erfolgte durch Bestimmung des Reporting Odds Ratios (ROR). Damit kann die Wahrscheinlichkeit bestimmt werden, mit der ein unerwünschtes Ereignis bei einem bestimmten Tierarzneimittel auftritt. Das ROR wird wie folgt berechnet:

$$\text{ROR} = \frac{a * d}{b * c}$$

Dabei ist *a* die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei einem untersuchten Tierarzneimittel, *b* die Anzahl der Meldungen des Tierarzneimittels ohne dieses Ereignis, *c* die Anzahl aller anderen Tierarzneimittel, bei denen das unerwünschte Ereignis aufgetreten ist und *d* alle anderen Tierarzneimittel ohne das unerwünschte Ereignis (Rothman et al., 2004).

Als Datengrundlage für die Berechnung des ROR wurden aus der BVL-Datenbank „VigilanceVet“ sämtliche unerwünschten Ereignisse auf LLT-Ebene extrahiert, die im Zeitraum von 2005 bis 2020 für alle Tierarzneimittel beim Schwein gemeldet wurden. Diese enthielt insgesamt 1.779 Datensätze (Anhang 5).

Die Berechnung des ROR erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics 28.0 von 2021).

V. ERGEBNISSE

5.1 Datenbasis

Die nationale Pharmakovigilanz-Datenbank "VigilanceVet" des BVL wurde im Jahr 2005 angelegt und enthält sämtliche Datensätze zu unerwünschten Ereignissen, die der nationalen Behörde im Zusammenhang mit der Anwendung von Tier- und Humanarzneimitteln beim Tier seither gemeldet wurden. Für die vorliegende Arbeit wurden vom BVL alle Datensätze zu unerwünschten Ereignissen beim Schwein mit den Begriffen "QJ01" (Antiinfektiva zur systemischen Anwendung) und „Schwein“ sowie "QA07A" (intestinale Antiinfektiva) und "Schwein" extrahiert. Die Datensätze wurden als „line listings“ zur Verfügung gestellt.

Für die Auswertung wurde zunächst für jede Abfrage eine Excel-Datei erstellt und folgende Informationen aufgenommen: BVL-Code, Datum, Alter, Geschlecht, Gewicht, Anzahl der Tiere, Wirkstoff, Wirkstoffgruppe, Indikation und Ergebnis der Kausalitätsbeurteilung. In Meldungen, bei denen vom BVL keine Kausalitätsbeurteilung erfolgte, wurde diese vom Zulassungsinhaber übernommen. In die Tabelle wurden weiterhin Spalten für die Informationen „Schwanzbeißen“ und die LLT-Terms „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“ eingeführt. Schließlich wurden die Informationen mit den beobachteten unerwünschten Ereignissen auf SOC-Ebene eingeführt.

Für Antiinfektiva zur systemischen Anwendung lagen bis Ende 2020 insgesamt 362 Datensätze, für intestinale Antiinfektiva 59 Datensätze vor. Im nächsten Schritt wurden die beiden Tabellen zusammengeführt von Duplikaten bereinigt. Von den verbliebenen 365 Meldungen wurden daraufhin alle Datensätze entnommen, die im Rahmen der Kausalitätsabschätzung mit „O“ (ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich) oder „N“ (nicht beurteilbar) kategorisiert wurden.

Die verbleibenden 127 Datensätze wurden auf einen zeitlichen Zusammenhang des berichteten unerwünschten Ereignisses mit der Antibiotikabehandlung durchgesehen. Dies war bei insgesamt 46 Meldungen nicht der Fall, so dass die bereinigte Datenbasis schließlich lediglich 81 Meldung von bestätigten unerwünschten Ereignissen umfasste, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von antibiotischen Tierarzneimitteln beim Schwein gemeldet wurden.

Die 81 Meldungen wurden schließlich in die drei Produktionsrichtungen „Ferkelaufzucht“ (43 Meldungen), „Ferkelmast“ (22 Meldungen) und „Endmast“ (16 Meldungen) aufgeteilt. Die Ergebnisse der Datenaufbereitung sind in Abbildung 1 zusammengefasst.



Abbildung 1: Ablauf der Datenaufbereitung und -auswertung.

5.2 Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung antibiotischer Tierarzneimittel

5.2.1 Allgemeine Auswertung der Pharmakovigilanz-Daten

Die bereinigten 81 Meldungen enthielten insgesamt 182 verschiedene unerwünschte Ereignisse, von denen 4.729 Tiere betroffen waren. Die unerwünschten Ereignisse wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Aminoglykosiden (4), beta-Lactamen (9), Fenicolen (16) Makroliden (41), Pleuromutilinen (3), Polymyxinen (2), Sulfonamiden (2) und Tetracyclinen (4) beobachtet. Von den 7 Wirkstoffgruppen wurden insgesamt 12 verschiedene Wirkstoffe in verschiedenen chemischen Formen als Ursache genannt (Tabelle 1).

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Anzahl Meldungen
Aminoglykoside	Dihydrostreptomycin	4
beta-Lactame	Amoxicillin	5
	Benzylpenicillin	4
Fenicole	Florfenicol	16
Makrolide	Tildipirosin	31
	Tilmicosin	4
	Tulathromycin	2
	Tylosin	4
Pleuromutiline	Tiamulin	3
Sulfonamide	Sulfadiazin/Trimethoprim	4
Tetracycline	Doxycyclin	3
	Oxytetracyclin	1

Tabelle 1: Zusammenfassung der Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe, die in Meldungen von unerwünschten Wirkungen beim Schwein beteiligt waren.

Die 182 unerwünschten Ereignisse wurden zunächst auf SOC-Ebene den verschiedenen Organklassen zugeordnet. In 65 Meldungen wurde die Organklasse “systemic disorders” genannt, die auf eine Euthanasie der Tiere zurückzuführen ist. Bei der weiteren Auswertung wurde diese unerwünschte Wirkung ausgenommen, um die Ergebnisse nicht zu verzerren.

Am häufigsten wurden unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts (24), des Immunsystems (18), der Haut- und Anhangsgebilde (17), des Nervensystems (15) und des Atmungsapparates (14) gemeldet. Weitaus seltener sind unerwünschte

Ereignisse seitens des Applikationsortes, des Blutes und des lymphatischen Systems, des Herz/Kreislaufsystems, der Augen, der Leber und Gallengänge, des muskuloskelettalen Systems, der Nieren und der Fortpflanzungsorgane aufgetreten. Auch lagen nur wenige Berichte über Verhaltensstörungen und veränderte Laborparameter vor.

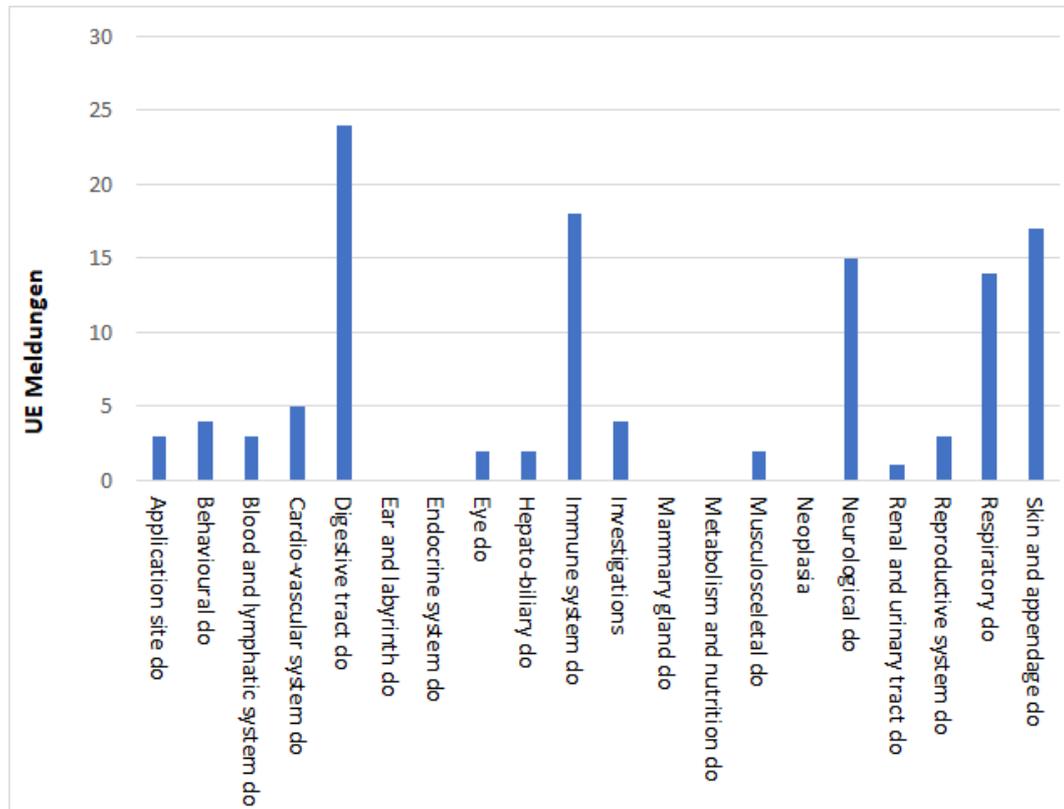


Abbildung 2: Aufschlüsselung der gemeldeten unerwünschten Ereignisse bei der Behandlung von Schweinen mit antibiotischen Tierarzneimitteln (do = disorders).

Im nächsten Schritt wurden die einzelnen Meldungen nach Wirkstoffgruppen aufgeschlüsselt. Dabei ergab sich ein gruppenspezifisches Verteilungsmuster. Für Aminoglykoside wurden jeweils zwei Ereignisse seitens des Gastrointestinaltraktes, des Nervensystems und der Haut mit Anhangsgebilde berichtet (Abbildung 3).

Bei beta-Lactamen wurden vor allem Symptome seitens des Gastrointestinaltraktes gemeldet (5). Weitaus seltener wurden Ereignisse des Immunsystems (1), Nervensystems (2) und des Atmungsapparates (1) gemeldet (Abbildung 4).

Bei den Fenicolen wurden gehäuft unerwünschte Ereignisse seitens des Gastrointestinaltraktes (12) und des Atmungsapparates (10), selten dagegen von dem muskuloskelettalen (1) und des Immunsystems (2) berichtet (Abbildung 5).

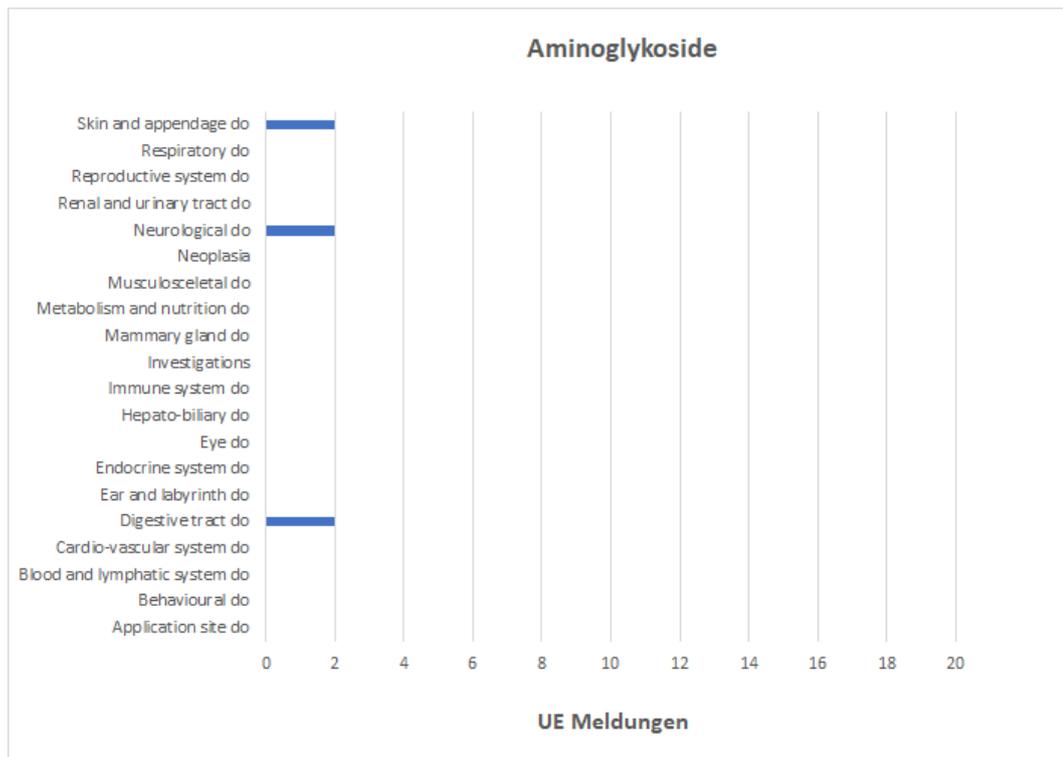


Abbildung 3: Für Aminoglykoside gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

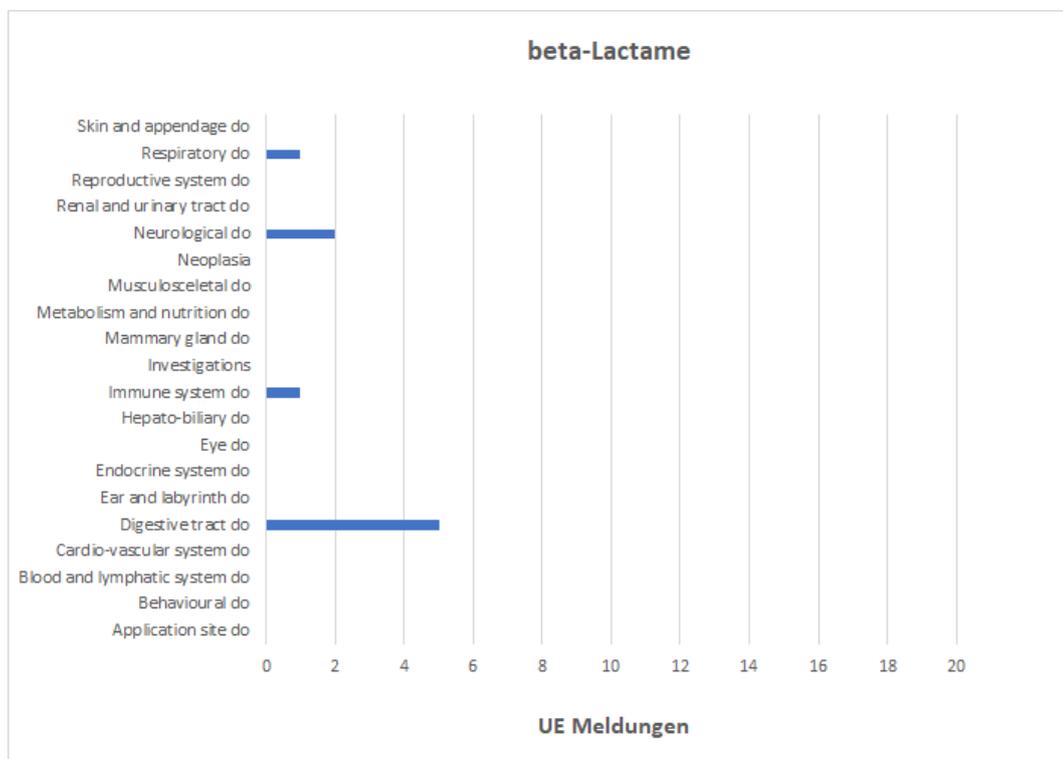


Abbildung 4: Für beta-Lactame gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

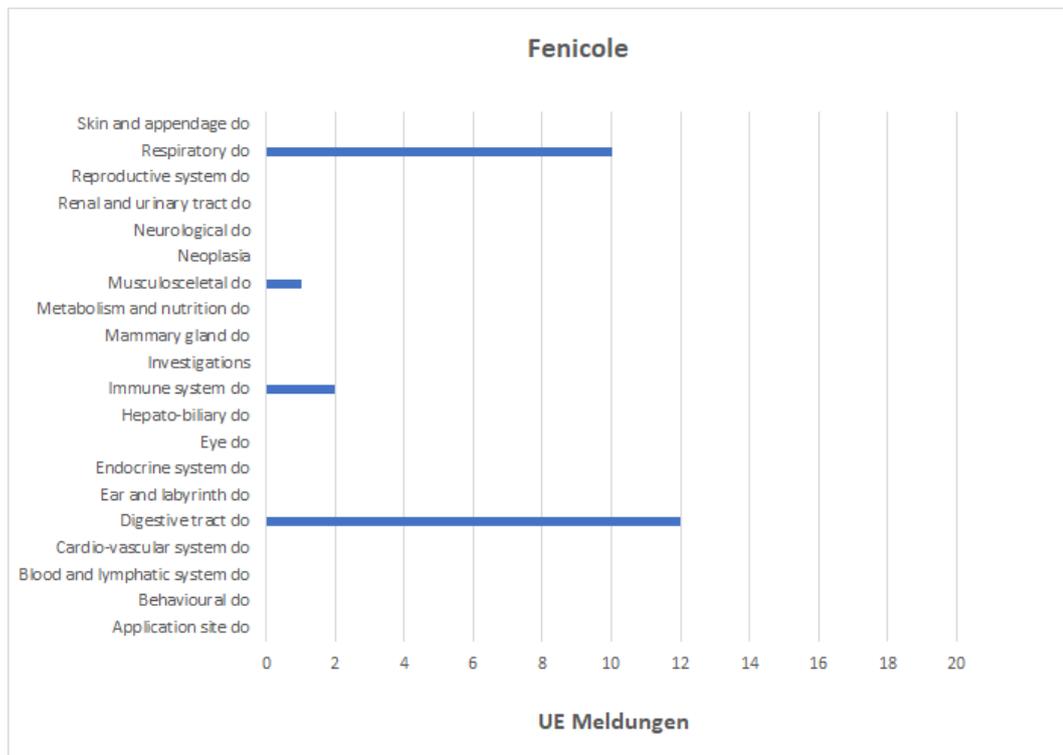


Abbildung 5: Für Fenicole gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

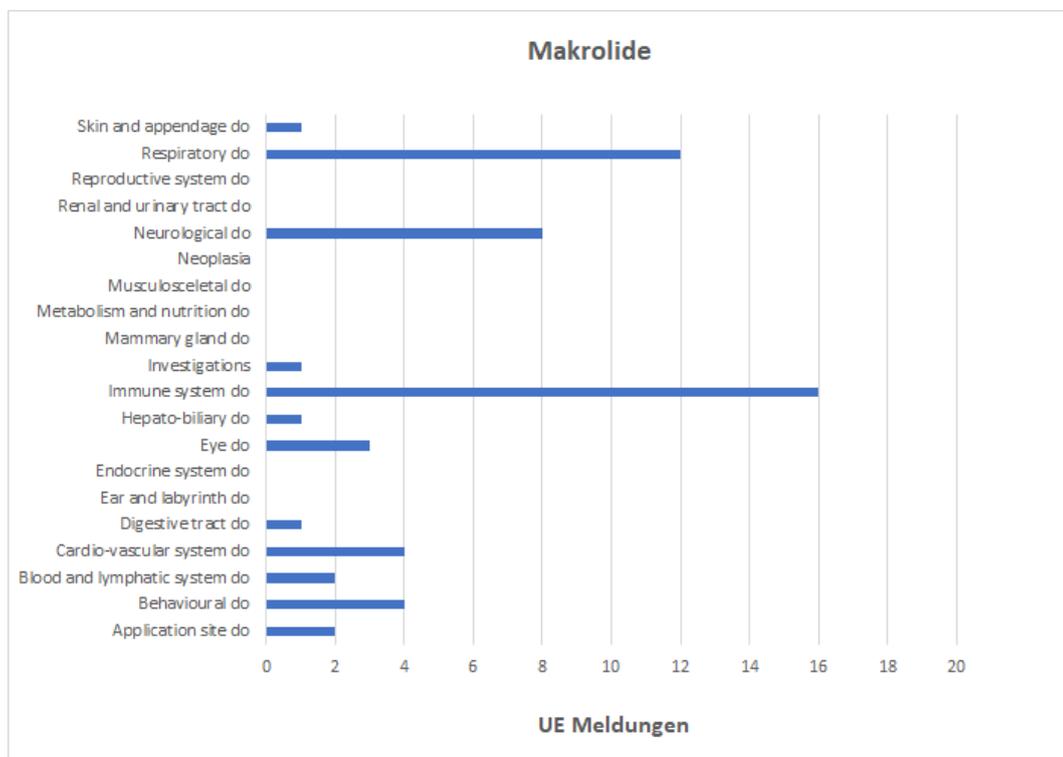


Abbildung 6: Für Makrolide gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

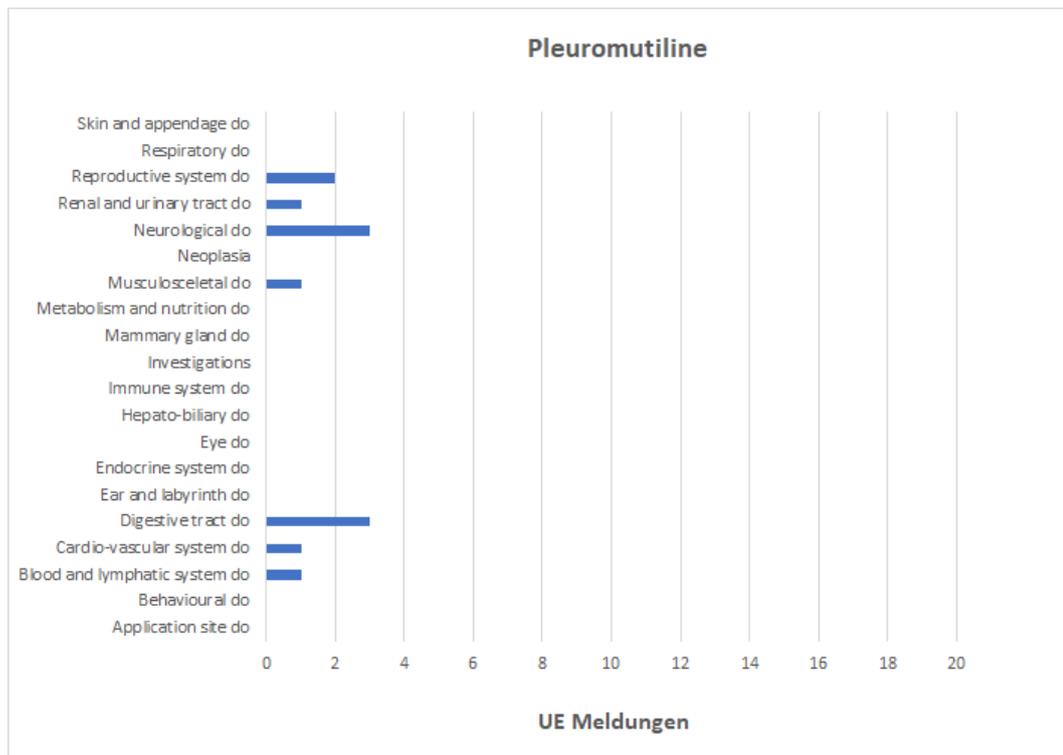


Abbildung 7: Für Pleuromutiline gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

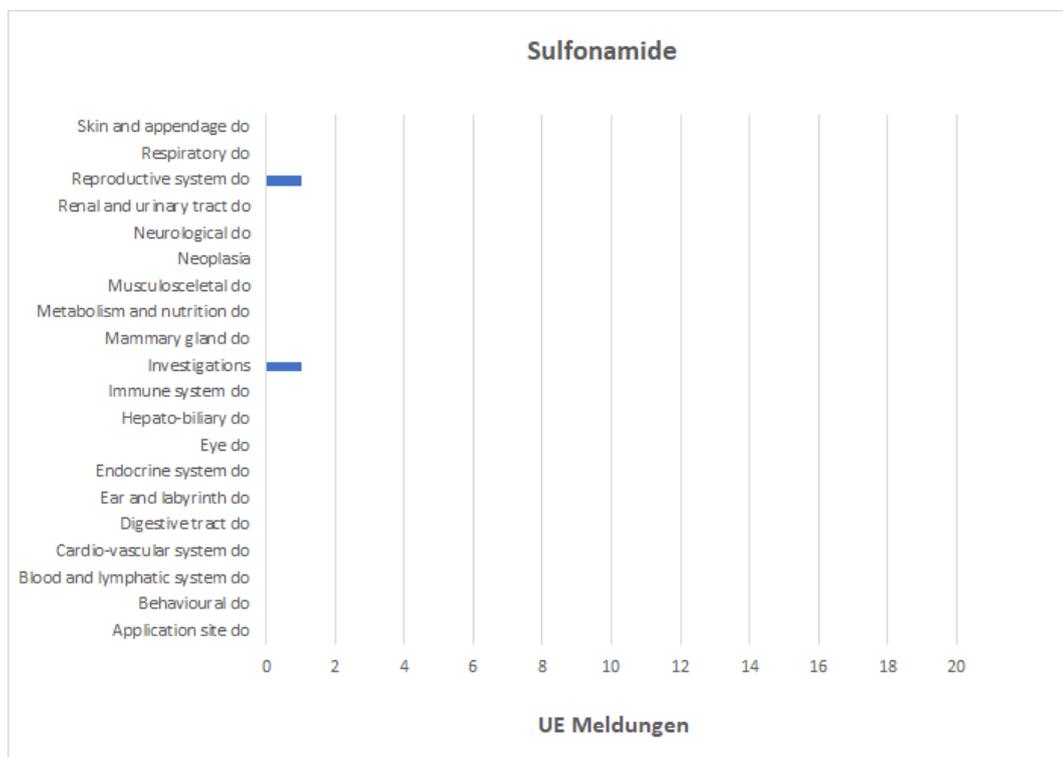


Abbildung 8: Für Sulfonamide gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

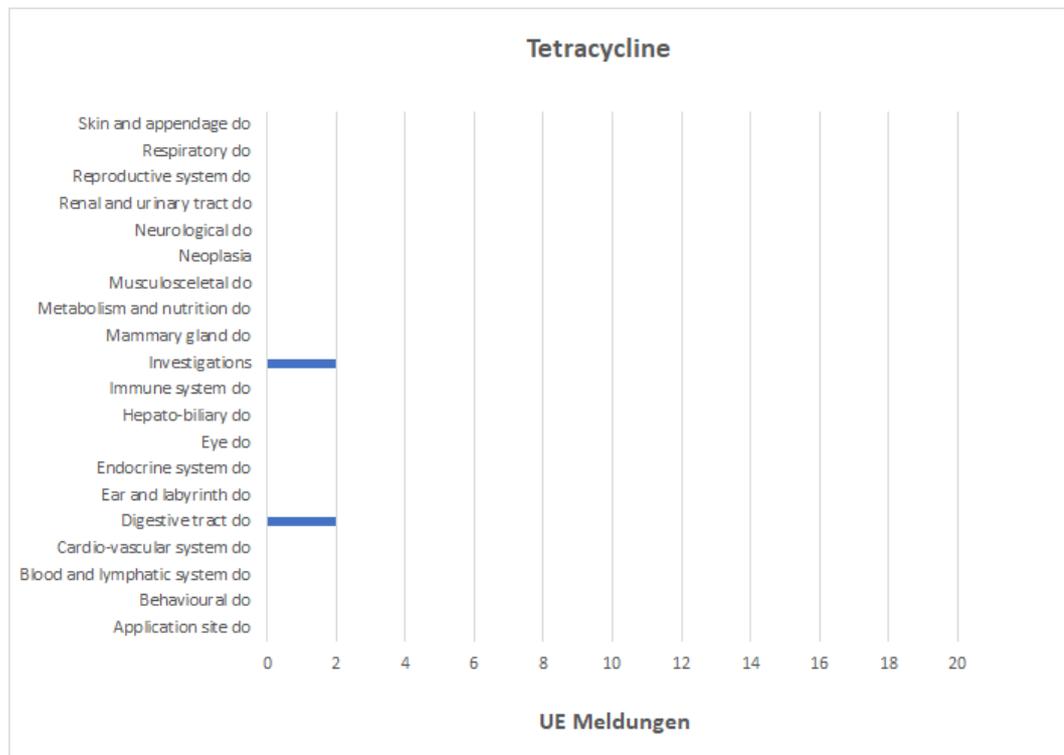


Abbildung 9: Für Tetracycline gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

Am häufigsten gingen Meldungen für Makrolide zu unerwünschten Wirkungen ein. Dabei wurden besonders häufig Symptome seitens des Immunsystems (16) und des Atmungsapparates (12) gemeldet. Etwas seltener wurde von Veränderungen seitens des Nervensystems (8) berichtet. Auffällig bei den Makroliden war auch, dass bei dieser Wirkstoffgruppe eine große Bandbreite an unerwünschten Ereignissen beobachtet wurde. So wurden je viermal Verhaltensstörungen und kardiovaskuläre Veränderungen, dreimal Veränderungen der Augen, je zweimal Veränderungen an der Applikationsstelle und des Blut- und lymphatischen- Systems sowie je einmal Veränderungen des Gastrointestinaltraktes, der Leber, der Haut mit Anhangsgebilden und von Laborparametern erwähnt (Abbildung 6).

Bei den Pleuromutilinen wurden jeweils einige wenige Ereignisse seitens verschiedener Organsysteme gemeldet. Dabei wurden je dreimal Veränderungen des Nervensystems und des gastrointestinalen Systems, zweimal seitens des Fortpflanzungssystems und je einmal seitens der Nieren mit Harnapparat, des muskuloskelettalen Systems, des Kardiovaskulären Systems und des Blut- und lymphatischen Systems beschrieben (Abbildung 7).

Für Sulfonamid/Trimethoprim-Kombinationen gingen nur jeweils eine Meldung zum Fortpflanzungssystem und zu veränderten Laborparametern ein (Abbildung 8).

Schließlich wurden für Tetracycline jeweils zweimal Veränderungen seitens des Gastrointestinaltrakts und von Laborparametern gemeldet (Abbildung 9).

Die Daten wurden weiterhin auf die einzelnen Wirkstoffe hin ausgewertet. Bei den beta-Lactamen wurden sämtliche vier Meldungen zu Veränderungen der Haut und Hautanhangsgebilde durch Amoxicillin verursacht, während die beiden Meldungen zu neurologischen Symptomen durch Procain-Penicillin und Penicillin-Benzathin ausgelöst wurden. Beide Wirkstoffe wurden gleich häufig (je zweimal) mit gastrointestinalen Erscheinungen in Verbindung gebracht.

	Tildipirosin	Tilmicosin	Tulathromycin	Tylosin
Application site do	1			2
Behavioral do				4
Blood and lymphatic system do	2			
Cardio-vascular system do	4			
Digestive tract do	1			
Eye do		2		
Hepato-biliary do	2			
Immune system do	15			
Investigations	1			
Neurological do	8			2
Respiratory do	10			2
Skin and appendage do		1		
Systemic do	30	1	2	4

Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe, die in Meldungen von unerwünschten Wirkungen beim Schwein beteiligt waren.

Bei den Aminoglykosiden, Fenicolen, Polymyxinen und Pleuromutilinen wurde nur jeweils ein Wirkstoff eingesetzt. Bei den Tetrazyklinen verursachten sowohl Doxycyclin als auch Oxytetracyclin je einmal Veränderungen der Laborwerte.

Bei den Makroliden gingen insgesamt Meldung für vier verschiedene Wirkstoffe, dem Tildipirosin, Tilmicosin, Tulathromycin und Tylosin ein. Für Tildipirosin gingen die häufigsten Meldungen ein. Dabei traten besonders Veränderungen seitens des Immunsystems, Nervensystems und Atmungsapparates hervor. Für Tilmicosin lagen nur wenige Meldungen vor, jedoch wurden zweimal Erkrankungen des Auges gemeldet. Auch für Tulathromycin gingen wenige

Meldungen ein. Beide Male verstarben die Tiere. Für Tylosin wurden je zweimal Veränderungen an der Applikationsstelle, des Atmungsapparates und des Nervensystems gemeldet. Auffällig waren vier Berichte zu Verhaltensstörungen (Tabelle 2).

5.2.2 Auswertung der Pharmakovigilanz-Daten getrennt nach Produktionsabschnitten

In den verschiedenen Produktionsrichtungen der Schweinemast treten unterschiedliche Gesundheitsprobleme auf. Die Pharmakovigilanz-Daten wurden daher getrennt, für die drei Produktionsrichtungen „Ferkelaufzucht“, „Ferkelmast“ und „Endmast“, ausgewertet.

Ferkelaufzucht

Die häufigsten Meldungen wurden für die Altersgruppe der Ferkelmast registriert. Bei den 43 Meldungen wurden insgesamt 103 unerwünschte Ereignisse beschrieben, die in der überwiegenden Mehrzahl mit der Anwendung von Makroliden (23) in Verbindung standen. Aminoglykoside (2), beta-Lactame (6), Fenicolen (10), Pleuromutiline (1) und Tetracycline (1) machten dagegen weniger als die Hälfte aller Meldungen aus. Die beschriebenen unerwünschten Meldungen werden in Abbildung 10 zusammengefasst.

Bei den Aminoglykosiden wurden je zweimal gastrointestinale und neurologische Störungen gemeldet. Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit beta-Lactamen traten je zweimal gastrointestinale Störungen, neurologische Störungen und Symptome seitens der Haut und Hautanhangsgebilde auf. Je einmal wurde von Störungen des Immunsystems und des Atmungsapparates berichtet.

Bei den Fenicolen wurden ausschließlich Veränderungen seitens des Gastrointestinaltraktes (9) und der Haut und Hautanhangsgebilde (5) berichtet. Für Pleuromutiline und Tetracycline lag jeweils nur ein Bericht vor, diese enthielten jedoch die verschiedensten Ereignisse. Bei den Pleuromutilinen wurden je einmal Störungen seitens des Gastrointestinaltrakts, der Nieren und Harnableitenden Organe sowie des Atmungsapparates beobachtet. Bei Tetracyclinen lag ein Bericht über veränderte Laborparameter vor.

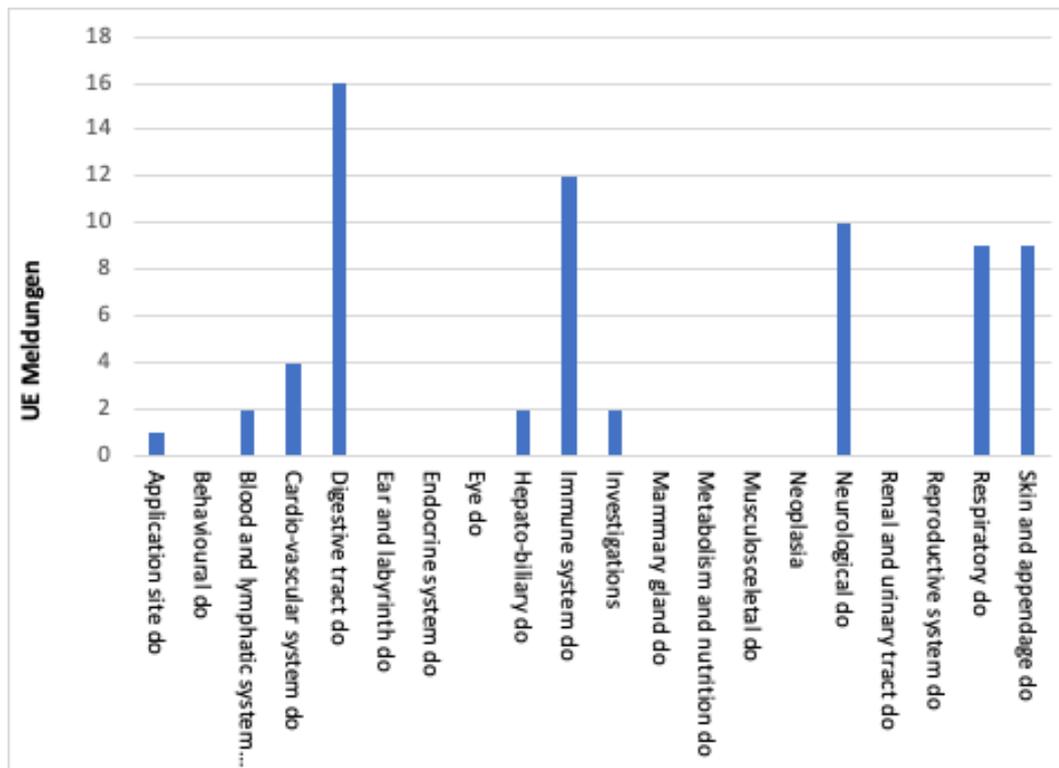


Abbildung 10: Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Organsystemen beim Einsatz von antibiotischen Tierarzneimitteln in der Ferkelaufzucht (do = disorders).

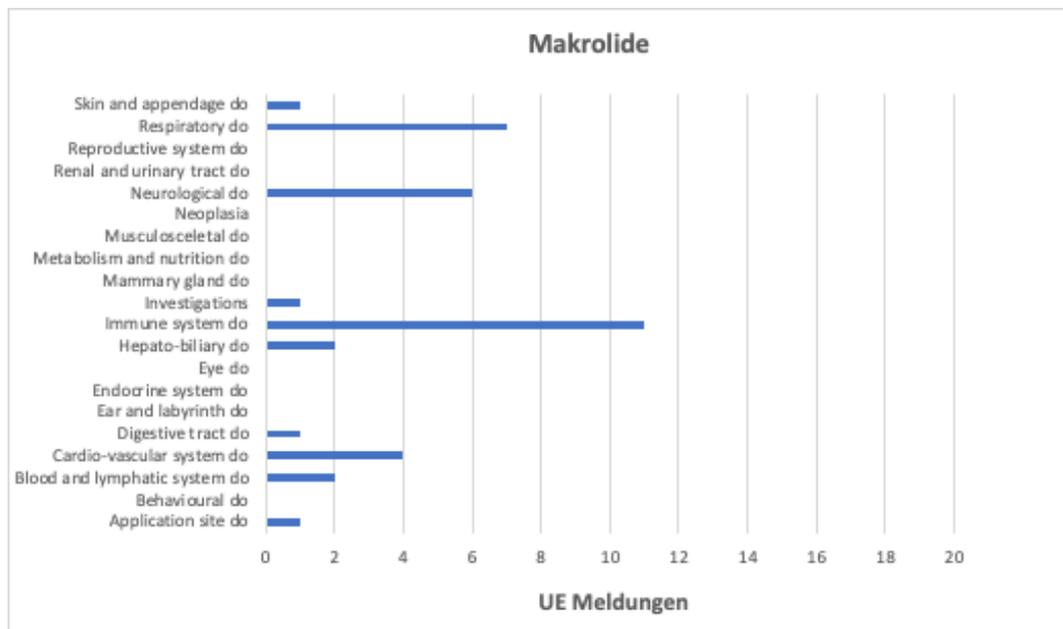


Abbildung 11: Für Makrolide gemeldete unerwünschte Ereignisse für die Produktionsrichtung „Ferkelaufzucht“ (do = disorders).

Bei den Makroliden wurde eine große Bandbreite verschiedener unerwünschter Ereignisse beobachtet, die in Abbildung 11 zusammengefasst sind. Besonders

häufig wurden Veränderungen seitens des Atmungsapparates, des Nervensystems und des Immunsystems beobachtet, ebenso wie Symptome des kardiovaskulären Systems.

Die große Anzahl an Ereignissen bei der Anwendung von Makroliden wurde weiter auf Wirkstoffebene aufgeschlüsselt. In der Ferkelaufzucht wurden ausschließlich Meldungen zu unerwünschten Ereignissen durch Tildipirosin und Tilmicosin registriert. Für Tulathromycin und Tylosin lagen keine Meldungen vor.

	Tildipirosin	Tilmicosin	Tulathromycin	Tylosin
Application site do	1			
Blood and lymphatic system do	2			
Cardio-vascular system do	4			
Digestive tract do	1			
Hepato-biliary do	2			
Immune system do	11			
Investigations	1			
Neurological do	6			
Respiratory do	7			
Skin and appendage do		1		
Systemic do	21	1		

Tabelle 3: Aufschlüsselung der unerwünschten Wirkungen verschiedener Makrolide auf SOC-Ebene, die für die Altersgruppe der Ferkelaufzucht gemeldet wurden. (do = disorders).

Während für Tilmicosin nur eine Meldung für Veränderungen der Haut und Anhangsgebilde vorlag, wurden für Tildipirosin insgesamt 35 unterschiedliche Symptome mitgeteilt. Diese betrafen vor allem das Immunsystem, aber auch der Atmungsapparat und das Nervensystem waren häufig betroffen. Beachtenswert sind auch vier Meldungen zum Kardiovaskulären System. Die einzelnen Veränderungen werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Insgesamt waren in der Altersgruppe der Ferkelaufzucht 2.992 Tiere von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Anwendung antibiotischer Tierarzneimittel betroffen.

Ferkelmast

Für die Altersgruppe der Ferkelmast lagen 22 bestätigte Meldungen vor, die 44 unterschiedliche unerwünschte Ereignisse enthielten und 512 Tiere betrafen. Auch für diesen Produktionsabschnitt liegen besonders häufig Meldungen für Makrolide (14) vor, während für Aminoglykoside, beta-Lactame, Polymyxine und Tetracycline jeweils nur zwei Meldungen vorlagen. Fenicole sind in diesem Altersabschnitt nicht enthalten. Die Verteilung der Meldungen zu den einzelnen Organsystemen wird in Abbildung 12 zusammengefasst.

Für Aminoglykoside, beta-Lactame und Polymyxine wurden keine Ereignisse für ein spezifisches Organsystem gemeldet. Es wurde lediglich vermerkt, dass die Tiere verstarben. Diese Tiere wurden der SOC-Kategorie „systemic disorders“ zugeordnet. Für Tetracycline wurde zweimal von gastrointestinalen Störungen berichtet, auch diese Tiere wurden euthanasiert.

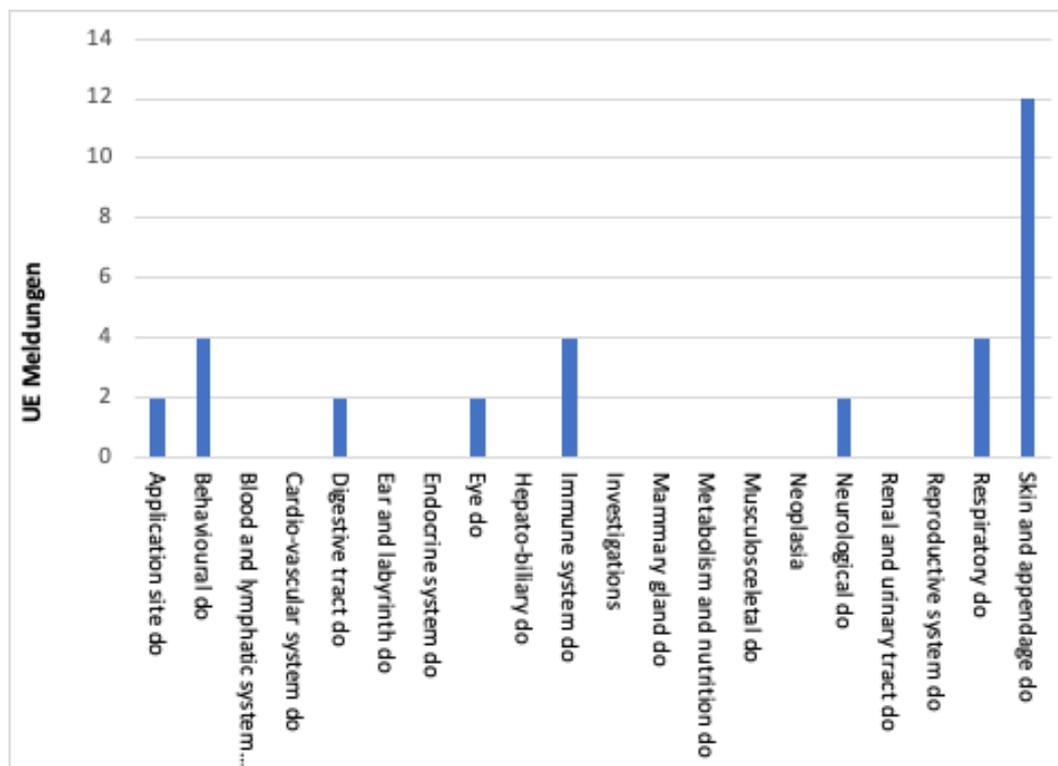


Abbildung 12: Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Organsystemen beim Einsatz von antibiotischen Tierarzneimitteln in der Ferkelmast (do = disorders).

Im Verlauf einer Behandlung mit Makroliden wurden in dieser Altersgruppe hauptsächlich Symptome der Haut und Anhangsorgane gemeldet (12). Insgesamt viermal wurden Veränderungen des Atmungsapparates und des Immunsystems, sowie Verhaltensstörungen beschrieben. Je zweimal war das Nervensystem, das Auge und der Applikationsort betroffen (Abbildung 13).

Von dem Makroliden wurden Meldungen zu Tildipirosin (6), Tilmicosin (2), Tulathromycin (2) und Tylosin (4) registriert.

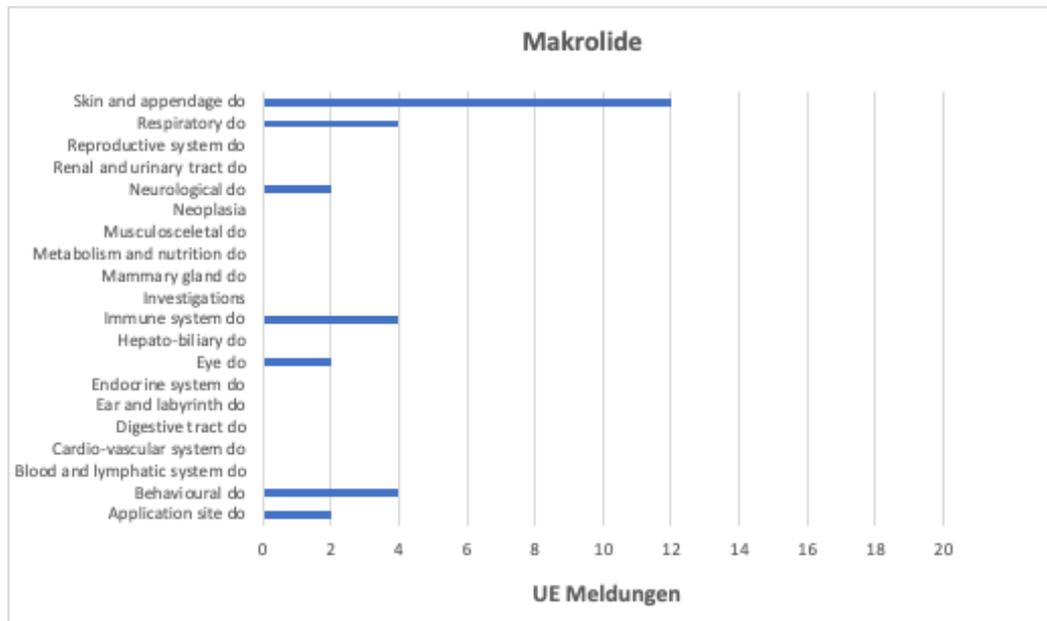


Abbildung 13: Für Makrolide gemeldete unerwünschte Ereignisse für die Produktionsrichtung „Ferkelmast“ (do = disorders).

	Tildipirosin	Tilmicosin	Tulathromycin	Tylosin
Application site do				2
Behavioral do				4
Eye do		2		
Immune system do	4			
Neurological do				2
Respiratory do	2			2
Skin and appendage do	6	2		4
Systemic do	6	2	2	2

Tabelle 4: Aufschlüsselung der unerwünschten Wirkungen verschiedener Makrolide auf SOC-Ebene, die für die Altersgruppe der Ferkelaufzucht gemeldet wurden. (do = disorders).

Wie in Tabelle 4 zusammengefasst, wurden in dieser Altersgruppe für Tildipirosin viermal Störungen des Immunsystems, zweimal des Atmungsapparates und sechsmal der Haut und Anhangsgebilde gemeldet. Für Tilmicosin wurden je zweimal Symptome der Augen und der Haut und Anhangsgebilde beobachtet. Für Tulathromycin wurden zwei Todesfälle in Verbindung mit der

Arzneimittelbehandlung gemeldet. Für Tylosin lagen in dieser Altersgruppe vielseitige unerwünschte Ereignisse zum Applikationsort (2), Nervensystem (2), dem Atmungsapparat (4) und der Haut mit Anhangsgebilden (2) vor. Beachtenswert sind vier Meldungen, in denen Verhaltensstörungen beobachtet wurden.

Endmast

Für die Altersgruppe der Endmast gingen 16 bestätigte Meldungen ein, die insgesamt 39 unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung antibiotischer Tierarzneimittel enthielten. Dabei waren 1.225 Tiere betroffen.

In dieser Altersgruppe lagen Meldungen für beta-Lactame (1), Fenicole (6) Makrolide (4), Pleuromutiline (2), Sulfonamide (3) und Tetracycline (1) vor. Aminoglykoside und Polymyxine sind nicht enthalten. Die einzelnen Meldungen sind nach Organsystemen geordnet in Abbildung 14 dargestellt.

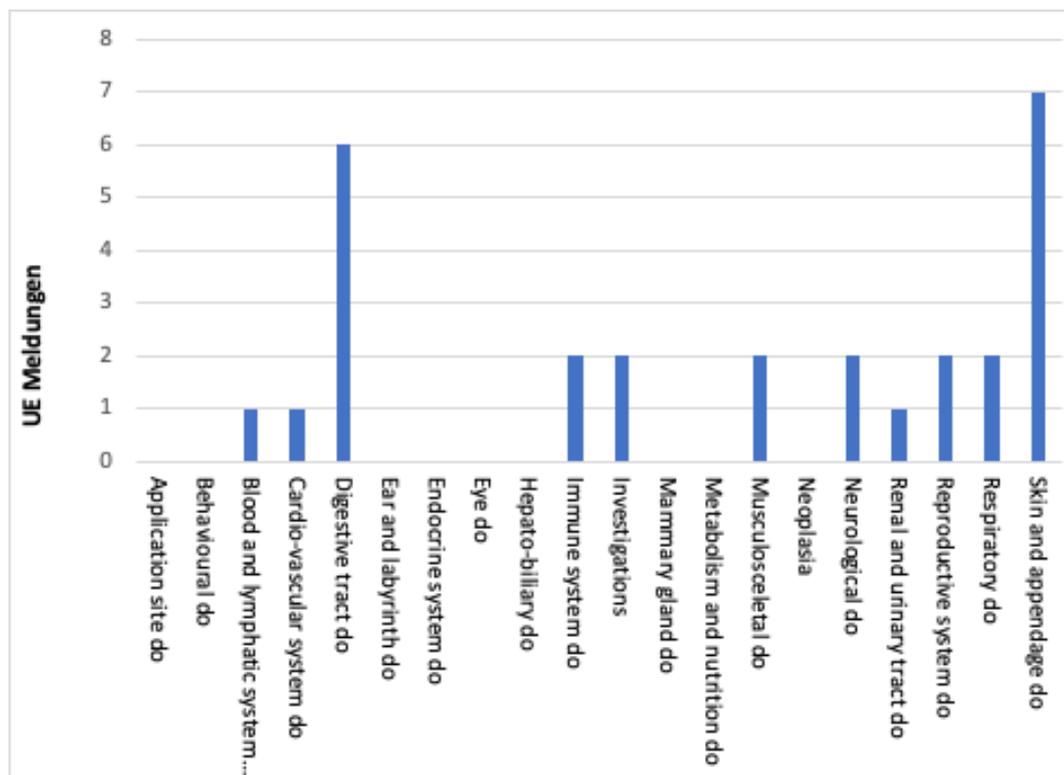


Abbildung 14: Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Organsystemen beim Einsatz von antibiotischen Tierarzneimitteln in der Endmast (do = disorders).

In der Endmast wurden besonders häufig unerwünschte Ereignisse seitens des Gastrointestinaltraktes (6) und vor allem der Haut und Hautanhangsgebilde (11) gemeldet. Die restlichen Meldungen verteilen sich auf die Organklassen Blut und lymphatisches System (1), Kardiovaskuläres System (1), Immunsystem (2),

muskuloskelettales System (2), Nervensystem (2), Nieren mit ableitenden Harnwegen (1) und die Reproduktionsorgane (2). Ebenfalls wurden zweimal veränderte Laborparameter beobachtet.

Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse wurde weiter auf Ebene der Wirkstoffgruppen untersucht. Bei der Meldung mit beta-Lactamen wurden je einmal Veränderungen des Gastrointestinaltrakts und der Haut und Hautanhangsgebilde genannt. Die Meldung bezog sich auf die Anwendung von Amoxicillin. Die beiden Meldungen zu Pleuromutilinen berichteten je zweimal von Symptomen des Gastrointestinaltraktes, des Nervensystems, des Reproduktionstraktes und der Haut mit Anhangsgebilden nach der Anwendung von Tiamulin. Einmal waren das Blut mit dem lymphatischen System, das kardiovaskuläre System, das muskuloskelettales System, das Nervensystem und der Atmungsapparat betroffen. Bei den Sulfonamiden wurden jeweils einmal das Immunsystem und der Reproduktionstrakt erwähnt. Diese Ereignisse wurden nach einer Behandlung mit Sulfadiazin/Trimethoprim-Kombinationen beobachtet. Für Tetracycline lag eine Meldung zu veränderten Laborparametern vor, die Doxycyclin betraf.

Die vier Meldungen zu Makroliden enthielten nur ein unerwünschtes Ereignis zum Atmungsapparat. Sämtliche Tiere wurden euthanasiert, weshalb sie unter dem Begriff „systemic disorders“ in die Statistik miteingingen. Die Meldungen bezogen sich auf eine Anwendung von Tilmicosin und drei Behandlungen mit Tildipirosin.

Florfenicol aus der Gruppe der Fenicole, wurden viermal unerwünschte Ereignisse der Haut und Anhangsgebilden, drei Ereignisse dem Gastrointestinaltrakt und je ein Ereignis dem Stoffwechsel und dem Immunsystem, zugeordnet (Abbildung 15).

5.3 Antibiotika und Schwanzbeißen

Um Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von antibiotischen Tierarzneimitteln und dem Auftreten von „Schwanzbeißen“ beim Schwein zu erhalten, wurden die Fallbeschreibungen der BVL-Meldungen gezielt auf die

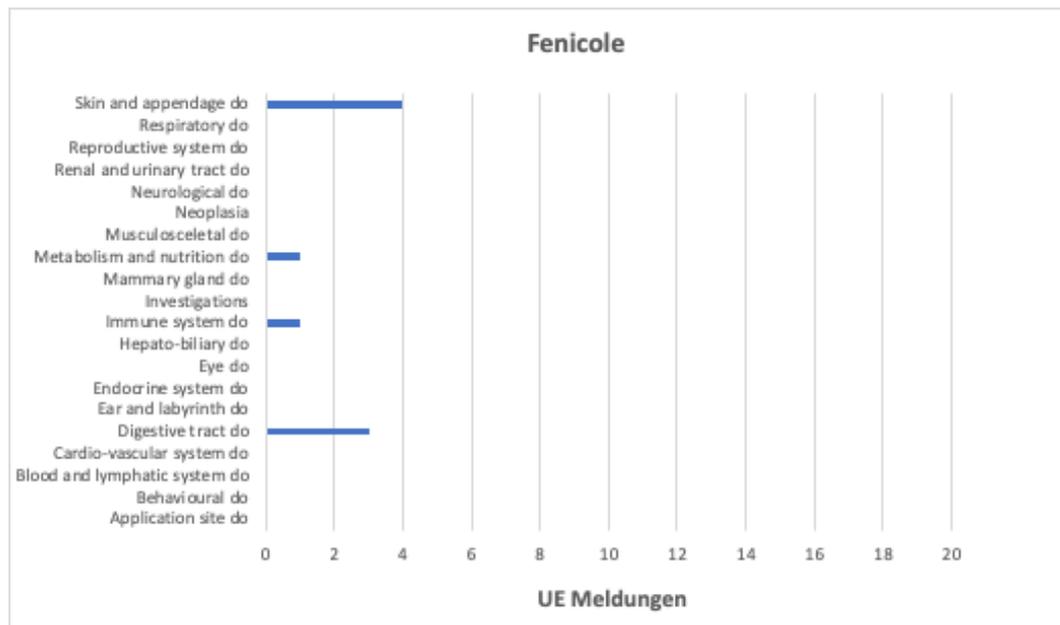


Abbildung 15: Für Fenicole gemeldete unerwünschte Ereignisse für die Produktionsrichtung „Ferkelmast“ (do = disorders).

Begriffe „tail necrosis“ und „tail lesions“ (biting) durchgesehen. Dies war erforderlich, da der Begriff „tail biting“ nicht in der VeDDRA Terminologie enthalten ist. Die Meldungen wurden daher gleichzeitig auf die verwandten LLT-Begriffe „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“ ausgeweitet. In dem zusammengefassten und auf Duplikate hin bereinigten „line listing“ wurden insgesamt 55 Meldungen mit dem Begriff „tail necrosis“ identifiziert. Diese entsprachen den Meldungen, in denen ebenfalls die Begriffe „skin necrosis“ (51) oder „skin lesion NOS“ (4) erwähnt wurden. Die zusammengefassten Rohdaten finden sich in Anhang 6.

Der Begriff „tail necrosis“ wird in den Meldungen am häufigsten mit einer Anwendung von Amoxicillin (30) und Colistin (12) in Verbindung gebracht, während er nur je zweimal zusammen mit Benzylpenicillin und Lincomycin erwähnt wird (Tabelle 5). Auf LLT-Ebene wurden die Fälle überwiegend als „skin necrosis“ eingeordnet. Bei Amoxicillin wurden vier Fälle auch dem Begriff „skin lesion NOS“ zugeordnet. Sämtliche Tiere wurden infolge einer bakteriellen Infektion in Folge eines Traumas euthanasiert. Bei den meisten Tieren wurde zusätzlich eine Lahmheit erwähnt, ein Tier zeigte neurologische Symptome in Form einer Parese. Auffallend war, dass in sämtlichen Fallberichten die Anwendung der antibiotischen Tierarzneimittel nicht im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der Euthanasie, sondern wegen vorangegangener Erkrankungen stattfand. Die Fälle

wurden im Rahmen der Kausalitätsabschätzung daher durchweg mit „O“ (nicht beurteilbar) oder „N“ (unwahrscheinlich) klassifiziert.

Wirkstoff	Anzahl	Skin necrosis	Skin lesion NOS
Amoxicillin	30	26	4
Benzympenicillin	2	2	0
Colistin	12	12	0
Lincomycin	2	2	0

Tabelle 5: BVL-Meldungen mit dem Begriff „tail necrosis“ in der Beschreibung aufgeschlüsselt nach Wirkstoffen und LLT-Symptomen „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“.

Um einen Zusammenhang zwischen der Anwendung antibiotischer Tierarzneimittel und dem Auftreten der Symptome „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“ zu untersuchen, wurde das relative Risiko für die Ausbildung der beiden Ereignisse durch Bestimmung der „Relative Odds Ratio“ abgeschätzt. Dabei wurde die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der beiden Symptome im Zusammenhang mit einem bestimmten Antibiotikum (Fälle) im Vergleich zu allen anderen Fällen mit diesem Wirkstoff (nicht-Fälle) in der Datenbank bestimmt.

Wirkstoff	Meldungen gesamt	Fälle	nicht- Fälle		Andere Wirkstoffe	Fälle	nicht- Fälle
Amoxicillin	116	30	83		1.663	21	1.642
Colistin	58	12	43		1.721	39	1.682
Lincomycin	12	2	9		1.767	51	1.716
Benzympenicillin	20	2	18		1.759	52	1.707

Tabelle 6: Meldungen in der BVL-Datenbank zu den LLT-Begriffen „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“ zu den einzelnen Antibiotika und allen anderen Wirkstoffen.

Für Amoxicillin lagen in der Datenbank 116 Meldungen zu unerwünschten Ereignissen vor, davon 30, in denen entweder der LLT-Begriff „skin necrosis“ oder „skin lesion NOS“ genannt wurde. Für andere Wirkstoffe lagen 1.642 Meldungen mit den beiden Begriffen vor. Für Colistin gingen von 2005 bis einschließlich 2020 insgesamt 58 Meldungen ein, davon 12 in Verbindung mit den beiden LLT-Begriffen, die in Zusammenhang mit Schwanzbeißen stehen. Die Datenbank enthielt für Lincomycin 12, für Benzympenicillin 20 Meldungen, jeweils zwei davon enthielten die LLT-Begriffe „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“. (Tabelle 6).

Wirkstoff	Reporting Odds Ratio	95% CI	p Value	z-Score
Amoxicillin	28,26	15,51, 51,47	< 0.001	10,47
Colistin	12,03	5,89, 24,58	< 0.001	6,82
Lincomycin	7,47	1,57, 35,48	< 0.001	2,53
Benzylpenicillin	3,64	0,82, 16,13	0,09	1,71

Tabelle 7: Relative Odds Ratios für antimikrobielle Wirkstoffe.

Die Berechnung des Relative Odds Ratios ergab, dass die Anwendung sowohl von Amoxicillin als auch von Colistin ein hohes Risiko beinhaltet, unerwünschte Ereignisse der Haut und Hautanhangsgebilde, insbesondere von Hautnekrosen und anderen Hautläsionen hervorzurufen. Dabei liegt das Risiko für Amoxicillin mindestens 15,51 und für Colistin mindestens 5,89-mal höher als für alle anderen Wirkstoffe, für die unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden. Für Lincomycin besteht ein weitaus geringeres Risiko von mindestens 1,57, für Benzylpenicillin ließ sich im Vergleich zu anderen Wirkstoffen kein erhöhtes Risiko nachweisen (Tabelle 7).

VI. DISKUSSION

Jede Anwendung eines Arzneimittels – und damit auch Tierarzneimittels - kann grundsätzlich mit unerwünschten Ereignissen einhergehen. Ziel der vorliegenden Arbeit war, die nationale Pharmakovigilanz-Datenbank „VigilanceVet“ auf eine mögliche Beeinträchtigung des Tierwohls durch antibiotische Tierarzneimittel beim Schwein hin auszuwerten. Als Parameter für das Tierwohl wurde das „Schwanzbeißen“ beim Schwein herangezogen, eine multifaktorielle Verhaltensstörung, auf die Tierarzneimittel entweder direkt oder indirekt Einfluss nehmen können. Obwohl in der Datenbank die beiden mit dem Begriff Schwanzbeißen verwandten VeDDRA Symptome „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“ im Zusammenhang mit der Anwendung von antibiotischen Tierarzneimitteln gehäuft auftauchen, konnte aufgrund der mangelhaften Fallbeschreibungen keine Aussage über einen ursächlichen Zusammenhang gemacht werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift ermuntern jedoch, die Fragestellung im Rahmen einer prospektiven Studie gezielt zu untersuchen.

6.1 Pharmakovigilanz-Daten als Basis für wissenschaftliche Untersuchungen

Die kontinuierliche Überwachung der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Pharmakovigilanz, liefert in der Humanmedizin wertvolle Daten für aktuelle Themen der Pharmakotherapie. So konnte kürzlich mit Daten des niederländischen Pharmakovigilanz-Zentrums ein kausaler Zusammenhang zwischen mangelhafter Verordnungspraxis und dem Auftreten von Antibiotika-Resistenzen aufgezeigt werden (Habarugira et al., 2021). Aufgrund unzureichender Monitoring-Systeme werden Pharmakovigilanz-Daten als weiterer multidisziplinärer Ansatz zur Verbesserung des verantwortungsvollen Umgangs mit Antibiotika verwendet (Habarugira und Figueras, 2021). Dies wird durch eine große Anzahl an Datensätzen zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen, die in der Humanmedizin weltweit an die WHO-Datenbank „Vigibase“ oder europäische Datenbank „EudraVigilance“ gemeldet werden, ermöglicht. Diese erlauben die Detektion von Signalen mit automatisierten Methoden im Rahmen der Risikoerkennung (Ventola, 2018). Die vorliegende Dissertation beabsichtigte daher, die nationale Pharmakovigilanz-Datenbank „VigilanceVet“ auf mögliche Hinweise zu negativen

Auswirkungen von Antibiotika auf das Tierwohl am Beispiel des Schwanzbeißen des Schweines, hinzuzuziehen. Aufgrund der geringen Anzahl von insgesamt nur 365 Meldungen zu unerwünschten Ereignissen durch antibiotische Tierarzneimittel, erscheint dieser Ansatz in der Tiermedizin jedoch nicht umsetzbar. Während in der Datenbank nur fünf bestätigte Meldungen zu Amoxicillin enthalten sind, verzeichnet die Datenbank „EudraVigilance“ dagegen 39.793 (Stichtag 25.09.2022) individuelle Meldungen zu diesem Wirkstoff in der Humanmedizin. Davon beziehen sich allein 1.396 Meldungen auf Verhaltensänderungen beim Menschen. In der nationalen Datenbank „VigilanceVet“ finden sich dagegen keine Hinweise auf Verhaltensstörungen durch Amoxicillin, die möglicherweise mit dem Schwanzbeißen beim Schwein in Zusammenhang stehen könnten. Die geringen Resonanzen von Pharmakovigilanz-Systemen in der Tiermedizin wurden für die Schweiz (Muentener et al., 2004), U.S.A. (Bataller und Keller, 1999) und England (Cooles et al., 2017) beschrieben und waren der Anlass, die Überwachung der Arzneimittelsicherheit in der Europäischen Union mit der neuen Tierarzneimittelverordnung zu stärken (Art. 73 der VO (EU) 2019/6).

Die geringe Anzahl von Meldungen unerwünschter Ereignisse durch antibiotische Tierarzneimittel, steht in keinem Verhältnis zu den für die Tiermedizin gemeldeten Abgabemengen antibiotischer Tierarzneimittel. Der Evaluierungsbericht des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) weist für die Zeit von 2011 bis 2017 eine Reduktion der Abgabemengen durch Tierärzte von 973 t auf 733 t aus. Dabei fallen die größten Anteile von Tetracyclinen, Penicillinen und Sulfonamiden auf das Schwein. Makrolide, Polypeptidantibiotika, Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation werden weitaus weniger häufig abgegeben (BMEL, 2019). Eine genauere Aufteilung der Antibiotika-Verschreibungen auf die verschiedenen Produktionsrichtungen beim Schwein liefert die Arbeit von Schäkel et al. (2017). Für Mastschweine wurden dabei folgende Behandlungsfrequenzen im ersten Halbjahr 2015 ermittelt: Aminoglykoside (2,48 %), Cephalosporine der 3. und 4. Generation (0,29 %), Fenicole (0,65 %), Fluorchinolone (2,29 %), Lincosamide (5,30 %), Makrolide (14,61 %), Penicilline (27,54 %), Pleuromutiline (4,68 %), Polymyxine (7,63 %), Sulfonamide (4,25 %) und Tetracycline (30,24 %). Die Behandlungsfrequenz der 19,128 meldepflichtigen Betriebe lag bei 85.901,04. Auch wenn daraus keine

Inzidenz für die einzelnen unerwünschten Ereignisse berechnet werden kann, so scheint die Meldebereitschaft sehr gering zu sein. Das könnte an einem ausgeprägten „Underreporting“ bekannter, unerwünschter Ereignisse liegen (De Briyne et al., 2017). Die Auswertung der Datensätze zeigt auch, dass für die in der Humanmedizin als kritisch angesehenen Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generationen keine Meldungen enthalten sind. Eine umfangreiche Erhebung unerwünschter Ereignisse wäre ein entscheidender Beitrag zur Anwendung dieser Wirkstoffgruppen in der Tiermedizin im Sinne der deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020).

6.2 Unerwünschte Ereignisse durch antibiotische Tierarzneimittel

In der vorliegenden Studie konnten wir für die einzelnen Wirkstoffgruppen teilweise charakteristische Muster an unerwünschten Ereignissen beobachten. Für alle antibiotischen Tierarzneimittel wurden am häufigsten Veränderungen seitens des Gastrointestinaltrakts, des Immunsystems, des Nervensystems, des Atmungsapparates und der Haut mit Hautanhangsgebilden gemeldet. Während für beta-Lactame und Fenicole hauptsächlich Störungen des Gastrointestinaltrakts vorherrschten, lagen für Pleuromutiline, vor allem aber für Makrolide eine große Bandbreite unerwünschter Ereignisse der verschiedensten Organsysteme vor. Für Sulfonamide und Tetrazykline wurden dagegen nur wenige, zu erwartende unerwünschte Ereignisse registriert.

Auffallend bei den Makroliden war eine Vielzahl an Meldungen unbekannter, bisher noch nicht in den Zulassungsbedingungen genannten Nebenwirkungen. Für Injektionspräparate mit Tildipirosin, Tulathromycin und Tilmicosin werden lediglich eine Schwellung an der Einstichstelle - vor allem nach Applikation größerer Volumina – genannt. Des Weiteren kann es beim Schwein in seltenen Fällen (Häufigkeit $> 1 / 1.000$) zum Herz-Kreislaufschock kommen. Vor einer Anwendung bei überempfindlichen Tieren wird gewarnt. Bei Tilmicosin wurden darüber hinaus noch in seltenen Fällen Verhaltensstörungen beobachtet (EMA, 2013a; EMA, 2016; EMA 2021). Die Auswertung der BVL-Datenbank zeigte jedoch ein weitaus größeres Spektrum an Nebenwirkungen, wie Veränderungen der Haut- und Anhangsorgane (1), Störungen des Atmungsapparates (12),

Beeinflussung von Laborparametern (1) sowie Beeinträchtigungen des Immunsystems (16), der Leber (1), der Augen (4), des Gastrointestinaltrakts (1) und des Blutes mit lymphatischem System (2). Auffallend war, dass die meisten unerwünschten Ereignisse für Tildipirosin gemeldet wurden, wohingegen im Zusammenhang mit Tilmicosin, Veränderungen der Augen sowie der Haut mit Anhangsgebilden auftreten. Verhaltensstörungen wurden dagegen nur für Tylosin beobachtet.

Eine Besonderheit der Makrolide ist eine gastrointestinale Unverträglichkeit, die im Gegensatz zu anderen antimikrobiellen Wirkstoffen nicht durch eine Dysbiose, sondern durch direkte Stimulation der Darmmotilität ausgelöst wird (Heta und Robo 2018). Die Autoren beobachteten außerdem, dass Makrolide eine akute Hepatitis mit Fieber und Gelbsucht verursachen können.

Am häufigsten wurden unerwünschte Ereignisse bei den Makroliden für die Altersgruppe der Aufzuchtferkel beobachtet, hier vor allem für Tildipirosin. Lediglich zwei Meldungen gingen für Tilmicosin ein.

Für die Altersgruppe der Ferkelmast wurden dagegen vor allem Nebenwirkungen durch Tylosin gemeldet. Hier wurden Veränderungen am Applikationsort (2), Verhaltensänderungen (4) sowie eine Beeinflussung des Nervensystems (2), des Atmungsapparates (2) und der Haut mit Hautanhangsgebilden (4) gemeldet. In der Packungsbeilage von Präparaten zur oralen als auch parenteralen Anwendung werden dagegen folgende unerwünschte Wirkungen genannt: Diarrhöe, Pruritus, Erytheme der Haut, Schwellung der Vulva sowie rektale Ödeme und Mastdarmvorfall (EMA, 2010).

Für die Endmast ging dagegen nur eine einzige Meldung zu Makroliden ein, die den Atmungsapparat betraf. Diese Daten weisen auf eine differenzierte Anwendung von Makroliden bei unterschiedlichen Infektionskrankheiten in den einzelnen Altersgruppen hin. Sie zeigen aber auch, dass die Anwendung dieser Stoffgruppe mit weitaus mehr unerwünschten Ereignissen einhergeht als in den Zulassungsbedingungen genannt.

Eine ähnlich große Bandbreite an unerwünschten Wirkungen wurde ebenfalls für Pleuromutiline beobachtet. Für diese Stoffgruppe wurden Veränderungen seitens des Fortpflanzungsapparates (2), der Nieren (1), des Nervensystems (3), des muskuloskelettalen Systems (1), des Gastrointestinaltrakts (3), des

kardiovaskulären Systems (1) und des Blutes mit lymphatischen System (1) registriert. Dies steht ebenso wie bei den Makroliden in Widerspruch zu den in den Zulassungsbedingungen genannten, bekannten Ereignissen. Für orale Präparate mit Tiamulin werden hier in seltenen Fällen akute Dermatitis, Ödeme oder Überempfindlichkeitsreaktionen wie Haut und Genitalerytheme genannt. Apathie und Tod können die Folge sein (EMA, 2011).

Eine weitere Besonderheit wurde für Fenicole beobachtet. Sie stellen bei Ferkeln den zweitgrößten Anteil aller Meldungen dar, in der Endmast den größten Anteil. In beiden Altersgruppen dominierten unerwünschte Ereignisse seitens des Gastrointestinaltrakts und des Atmungsapparates. Im Rahmen der Zulassung wurden lokale Reaktionen an der Einstichstelle, eine ausgeprägte Abnahme der Futteraufnahme und eine Aufweichung der Faeces beobachtet (EMA, 2013b). Auch für Florfenicol liefern Pharmakovigilanz-Daten Hinweise für eine Häufung von bisher unbekanntem unerwünschten Ereignissen seitens des Atmungsapparates. Ob diese mit der zu behandelnden Grunderkrankung im Zusammenhang stehen, geht aus den Fallbeschreibungen nicht hervor.

6.3 Einfluss von antibiotischen Tierarzneimitteln auf das Tierwohl

Im kürzlich erschienenen, wissenschaftlichen Gutachten der EFSA zum Tierwohl in der Schweinehaltung wurde auch der Frage nachgegangen, ob der Einsatz von Antibiotika in der Schweinehaltung einen möglichen Einfluss auf das Tierwohl besitzt (Nielsen et al., 2022). Trotz mangelhafter Datenlage kommen die Autoren zu dem Schluss, dass der Einsatz von Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten, vor allem in der Absetzphase, die Tiergesundheit möglicherweise fördern kann. Sodass damit ein stressbedingtes Auftreten von Schwanzbeißen in späteren Altersstufen, eventuell positiv beeinflusst werden kann.

In diesem Zusammenhang haben wir die nationale Pharmakovigilanz-Datenbank auf mögliche Hinweise für einen Zusammenhang zwischen antibiotischen Tierarzneimitteln und dem Auftreten von Schwanzbeißen beim Schwein untersucht. In der Tat konnten wir für Amoxicillin, Colistin und mit Einschränkungen auch für Lincomycin ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von „tail necrosis“ nach Arzneimittelanwendung identifizieren. Auffällig war, dass in

keinem der Fallberichte ein direkter zeitlicher Zusammenhang mit der Anwendung der Tierarzneimittel und dem Auftreten von Schwanzbeißen in der Endmast bestand. Dies würde für einen indirekten Effekt durch mangelhafte antibiotische Behandlung einer Grunderkrankung sprechen (Albernaz-Goncales et al., 2022).

In der Literatur liegen nur wenige Hinweise über einen möglichen Einfluss von Antibiotika auf das Schwanzbeißen beim Schwein vor. Marques et al. (2012) haben in diesem Zusammenhang ein gehäuftes Auftreten von Schwanzbeißen zusammen mit muskuloskelettalen Veränderungen beobachtet, die mit Lahmheiten einhergingen. Dies erscheint umso interessanter, da Lahmheiten einer der häufigsten Indikationen für eine Anwendung von antibiotischen Tierarzneimitteln sind (Jensen et al., 2007; Meissner, K., 2022).

Neben Lahmheiten wurden auch Atemwegserkrankungen als ein möglicher Trigger für das Schwanzbeißen genannt. Diese werden beim Schwein vor allem mit Amoxicillin behandelt (Walker und Bilkei, 2006; Freitag et al. 2013; Munsterhjelm et al., 2013).

Ebenso liegen Hinweise vor, dass gastrointestinale Infektionen ein möglicher Auslöser für das Auftreten von Schwanzbeißen beim Schwein darstellen könnten. Dies würde das, in der vorliegenden Studie nachgewiesene erhöhte Risiko für Colistin erklären, das häufig zur Behandlung bakteriell bedingter Durchfallerkrankungen eingesetzt wird (Almond und Bilkei, 2006; Palander et al., 2013).

Zusammengenommen könnten die Pharmakovigilanz-Daten auf eine inadäquate Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten als möglicher zusätzlicher Trigger für das Auftreten von Schwanzbeißen beim Schwein hinweisen. Die vorliegende Dissertationsschrift liefert damit die Basis, die Fragestellung im Rahmen einer prospektiven Studie gezielt zu untersuchen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Unter Pharmakovigilanz wird die systematische Erfassung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen nach der Anwendung von Tierarzneimitteln verstanden, um die Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln zu gewährleisten. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die nationale Pharmakovigilanz-Datenbank des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit auf einen möglichen Einfluss von antibiotischen Tierarzneimitteln auf das Tierwohl am Beispiel des Schwanzbeißen beim Schwein zu untersuchen. Die Datenbank wurde mit den Suchbegriffen „QJ01; Antiinfektiva zur systemischen Anwendung“ und „QA07A; Intestinale Antiinfektiva) durchsucht und die Meldungen auf Ebene der System Organ Class ausgewertet. Nach Aufbereitung der Daten blieben von den in einem Zeitraum von 2005 bis 2020 gemeldeten 365 Ereignissen noch 81 Einzelfälle übrig. Für die, nach dem ABON-System, ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung der Tierarzneimittel als „wahrscheinlich“ (A) oder „möglich“ (B) klassifiziert wurden.

Die Fälle bezogen sich auf Aminoglykoside (4), beta-Lactame (9), Fenicol (16), Makrolide (41), Pleuromutiline (3), Sulfonamide (4) und Tetracycline (4) und betrafen vor allem den Gastrointestinaltrakt (24), das Immunsystem (18), die Haut- und Anhangsgebilde (17), das Nervensystem (15) und den Atmungsapparat (14). Weitaus seltener wurden von unerwünschten Ereignissen seitens des Applikationsortes, des Blutes und des lymphatischen Systems, des Herz/Kreislaufsystems, der Augen, der Leber und Gallengänge, des muskuloskelettalen Systems, der Nieren und der Fortpflanzungsorgane berichtet. Auch lagen nur wenige Berichte über Verhaltensstörungen und veränderte Laborparameter vor.

Insbesondere für Makrolide wurde ein altersabhängiges Muster an noch nicht in den Packungsbeilagen erwähnten unerwünschten Ereignissen für die Altersabschnitte „Aufzuchtferkel“, „Mastferkel“ und „Endmast“ beobachtet.

Die Auswertung der Fälle auf Ebene der Low Level Terms identifizierte ein erhöhtes Risiko für Amoxicillin, Colistin und Lincomycin und der Erwähnung des Begriffs „tail necrosis“ in den Fallbeschreibungen. Die Ergebnisse zeigen, dass die nationale Pharmakovigilanz-Datenbank nur sehr wenige Meldungen zu antibiotischen Tierarzneimitteln enthält, die nur teilweise bekannt sind. Sie liefern

keine Hinweise für einen direkten, jedoch möglicherweise indirekten Einfluss von Antibiotika auf das Schwanzbeißen beim Schwein.

VIII. SUMMARY

Adverse Events of Antimicrobial Veterinary Products in Pigs

Pharmacovigilance is the systematic evaluation of adverse events of veterinary products after marketing, in order to ensure drug safety, quality and efficacy. The aim of the present thesis was to examine the national pharmacovigilance database "VigilanceVet" of the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety for a possible association of antimicrobial treatments and the development of tail biting in pigs. Individual reports were identified with the search terms "QJ01; anti-infectives for systemic use" and "QA07A; intestinal anti-infectives) and further analysed at the system organ class level according to the VeDDRA terminology. The database contained 365 events reported for the period from 2005 to 2020. From these, only 81 individual cases were classified as "probable" (A) or "possible" (B) according to the ABON system.

The cases related to aminoglycosides (4), beta-lactams (9), fenicolis (16), macrolides (41), pleuromutilins (3), sulphonamides (4) and tetracyclines (4) and mainly affected the gastrointestinal tract (24), the immune system (18), the skin and appendages (17), the nervous system (15) and the respiratory system (14). Organ classes less affected were the site of application, the blood and lymphatic system, the cardiovascular system, the eyes, the liver and bile ducts, the musculoskeletal system, the kidneys and the reproductive organs. There were also few reports of behavioral disorders and altered laboratory parameters.

For macrolides, an age-dependent pattern of adverse events not yet mentioned in the package inserts was observed for the age sections "rearing piglets", "fattening piglets" and "finishing pigs".

Evaluation of the cases at the low-level term level identified an increased risk for amoxicillin, colistin and lincomycin to induce "tail necrosis". The results show that the national pharmacovigilance database contains only few reports for antimicrobial veterinary products. Although weak, the data also provide evidence for an indirect association of antibiotics on tail biting in pigs which will be worth to be followed up by a prospective study.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Albernaz-Gonçalves, R., Olmos Antillón, G., Hötzel, M.J. (2022) Linking Animal Welfare and Antibiotic Use in Pig Farming-A Review. *Animals (Basel)*. Jan 17;12(2):216.

Almond, P.K., Bilkei, G. (2006) Effects of oral vaccination against *Lawsonia intracellularis* on growing-finishing pig's performance in a pig production unit with endemic porcine proliferative enteropathy (PPE). *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 113, 232-235.

Bataller, N., & Keller, W. C. (1999) Monitoring Adverse Reactions To Veterinary Drugs: Pharmacovigilance. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 15(1), 13-30.

Bihan, K., Lebrun-Vignes, B., Funck-Brentano, C., & Salem, J. E. (2020) Uses of pharmacovigilance databases: an overview. *Therapies*, 75(6), 591-598.

BMEL (2019). Bericht des BMEL über die Evaluierung des Antibiotikaminimierungskonzepts der 16. AMG-Novelle.
https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/_Tiere/Tiergesundheit/Tierarzneimittel/16-AMG-Novelle-Bericht.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Breuer, K., M.E.M. Sutcliffe, J.T. Mercer, K.A. Rance, V.E. Beattie, I.A. Sneddon and S.A. Edwards (2003) The effect of breed on the development of adverse social behaviours in pigs. *Applied Animal Behaviour Science* 84, 59-74.

Breuer, K., M.E.M. Sutcliffe, J.T. Mercer, K.A. Rance, V.E. Beattie, I.A. Sneddon and Edwards S.A. (2005) Heritability of clinical tail-biting and its relation performantse traits. *Applied Animal Behaviour Science* 93, 87-94.

Bulens, A., Van Beirendonck, S., Van Thielen, J., Buys, N., Driessen, B. (2015) Straw applications in growing pigs: Effects on behaviour, straw use and growth. *Applied Animal Behaviour Science* 169, 26-32.

Busse, F.W. (1994) Verhaltensanomalien bei Schweinen vermeiden: So bleibt Ihr Bestand gesund (II). *Deutsche Geflügelwirtschaft und Schweineproduktion* 31, S. 15-16.

Busse, F.-W. (2012) Schweinehaltung und Tierschutz in China. *Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle*. 1: 33-36.

Chambers, C., Powell, L., Wilson, E., Green, L.E. (1995) A postal survey of tail biting in pigs in south west England. *The Veterinary record* 136, 147-148.

Cooles, S., Diesel, G., & Blenkinsop, J. (2017). Suspected adverse events, 2015. *Veterinary Record*, 180(19), 467-469.

De Briyne, N., Gopal, R., Diesel, G., Iatridou, D., O'Rourke, D. (2017) Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. *Vet Rec Open*. 2017 Jul 19;4(1):e000224.

DART (2020) Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie.

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>

Dee, S., Guzman, J.E., Hanson, D., Garbes, N., Morrison, R., Amodie, D., et al. (2018). A randomized controlled trial to evaluate performance of pigs raised in antibiotic-free or conventional production systems following challenge with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *PLoS ONE* 13(12): e0208430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208430>

Desbonnet, L., Clarke, G., Traplin, A., O'Sullivan, O., Crispie, F., Moloney, R.D. et al. (2015). Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behaviour. *Brain, Behavior, and Immunity*. 48: 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.004> PMID: 25866195

Diana, A., Manzanilla, E.G., Caldero'n D'iaz, J.A., Leonard, F.C., Boyle, L.A. (2017) Do weaner pigs need in-feed antibiotics to ensure good health and welfare? *PLoS ONE* 12(10): e0185622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185622>

Edge, H., Breuer, K., Hillman, K., Morgan, C., Stewart, A., Strachan, D., Taylor, L., Theobald, C. and Edwards, S. (2008). Agewean—the effect of weaning age on growing pig health and performance in the absence of antibiotic growth promoters. *Proceedings of the Proceedings of the British Society of Animal Science*, 10.

EFSA (2022) Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), Nielsen, S. S., Alvarez, J., Bicout, D. J., Calistri, P., Canali, E. et al. Welfare of pigs on farm. *EFSA Journal*, 20(8), e07421.

EFSA (2007) Scientific report on the risks associated with tail biting in pigs and

possible means to reduce the need for tail docking considering the different housing and husbandry systems. *The EFSA Journal* 611: 1-13.

EMA (2010) Scientific conclusions and grounds for the refusal to grant new marketing authorisations and for the revocation of existing marketing authorisations. *Pharmasin Article 33 referral*.

EMA (2011) Tiamutin, Article 34 Referral, Annex I, II, III.

EMA (2013a) Opinion following an Article 341 referral for Micotil 300 Injectie and its associated names. EMA/539469/2013.

EMA (2013b) Opinion following an Article 33(4)1 referral for Florgane 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs and associated names. EMA/324042/2013

EMA (2016) Zuprevo Product Information - EMEA/V/C/002009 - R/0010.

EMA (2021) Draxxin Product Information - EMEA/V/C/000077 - IB/0049.

EMA (2022) Combined VeDDRA list of clinical terms for reporting suspected adverse reactions in animals and humans to veterinary medicinal products. EMA/CVMP/PhVWP/10418/2009-Rev.13-corr.

Ferreira, J., Placido, A.I., Afreixo, V., Ribeiro-Vaz, I., Roque, F., Herdeiro, M.T. (2022) Descriptive Analysis of Adverse Drug Reactions Reports of the Most Consumed Antibiotics in Portugal, Prescribed for Upper Airway Infections. *Antibiotics* 11, 477.

Freitag, M., Böhmer, K., Jaeger, F. (2010) Schwanzbeißen beim Schwein- ein multifaktorielles Problem. Forschungsbericht, Fachhochschule Südwestfalen Soest, Fachbereich Agrarwirtschaft, ISBN 978-3-00-033377-4.

Freitag, M., Sicken, S., Freitag, H., Lehmenkühler, M. (2013) Ländervergleich Deutschland-Schweiz - Schweinehaltung im Hinblick auf Caudophagie. Fachhochschule Südwestfalen, Bereich Agrarwirtschaft.

Golombiewski, A., & Bode, K. (2008) Klinische Wirksamkeitsprüfung von Tierarzneimitteln—ein kurzer Überblick. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 3(2), 190-194.

Habarugira, J. M. V., & Figueras, A. (2021) Pharmacovigilance network as an

additional tool for the surveillance of antimicrobial resistance.

Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 30(8), 1123-1131.

Habarugira, J.M.V., Härmark, L., Figueras, A. (2021) Pharmacovigilance Data as a Trigger to Identify Antimicrobial Resistance and Inappropriate Use of Antibiotics: A Study Using Reports from The Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Antibiotics (Basel)*. Dec 9;10(12):1512.

Hansen, L.L., Hagelsø, A.M. (1980) A General Survey of Environmental Influence on the Social Hierarchy Function in Pigs. *Acta Agriculturae Scandinavica* 30, 388- 392.

Heta, S., Robo., I. (2018) The Side Effects of the Most Commonly Used Group of Antibiotics in Periodontal Treatments. *Med Sci (Basel)*. Jan 18;6(1):6.

Holling, C., Tölle, K.-H., Otto, G., Blaha, T. (2016) Haltung von Schweinen mit nicht kupierten Schwänzen in konventionellen Betrieben. *Tierärztl Prax Ausg G* 44, 296-306.

Hunter, E.J., Jones T.A., Guise, H.J., Penny, R.H.C., and Hoste, S. (2001) The relationship between tail biting in pigs, docking procedure and other management practices. *The Veterinary Journal* 161, 72-79.

Huey, R.J. (1996) Incidence, location and interrelationships between the site of abscesses recorded in pigs at a bacon factory in Northern Ireland. *The Veterinary record* 138, 511-514.

Jaeger, F. (2010) Systemimmanente Tierschutzprobleme in der Landwirtschaft. *Amtstierärztlicher Dienst*, 04, 245.

Jensen, T.B., Baadsgaard, N.P., Houe, H., Toft, N. and Østergaard, S. (2007) The effect of lameness treatments and treatments for other health disorders on the weight gain and feed conversion in boars at a Danish test station. *Livestock Science*, 112, 34–42. 10.1016/j.livsci.2007.01.153.

Jericho, K.W., Church, T.L. (1972) Cannibalism in pigs. *Can Vet J* 13: 156–159.

Kampmann, L. (2000) So beugen Sie Kannibalismus vor. *Top agrar*, H. 11, S. 18-19.

Keeling, L.J., Wallenbeck, A., Larsen, A., Holmgren, N. (2012) Scoring tail damage in pigs: an evaluation based on recording at Swedish slaughterhouses.

Acta Vet Scand 54, 32.

Kirsch, K. (2015) "Bei Risiken und Nebenwirkungen." Deutsches Tierärzteblatt 9: pp. 1272-1276.

Kritas, S.K., and Morrison, R.B. (2004) An observational study on tailbiting in commercial grower-finisher barns. *Journal of Swine Health and Production*, 12, 17-22.

Lechner, M., & Reiner, G. (2016) Es ist nicht nur die Haltung. *DLG-Mitteilungen*, 80-83.

Leeb, C., Rudolph, G., Bochicchio, D., Edwards, S., Früh, B., Holinger, M., Holmes, D., Illmann, G., Knop, D., and Prunier, A. (2019) Effects of three husbandry systems on health, welfare and productivity of organic pigs. *Animal*, 13, 2025–2033.

Marcon, D.S., Queiroz, M.R., Baquero, O.S. (2022) Adverse event classification and signal detection of data from the customer service and pharmacovigilance of a multinational veterinary pharmaceutical company. *Prev Vet Med*. 206:105704.

Marques, B.M.F.P.P., Bernardi, M.L., Coelho, C.F., Almeida, M., Morales, O.E., Mores, T.J., Borowski, S.M., Barcellos, D.E.S.N. (2012) Influence of tail biting on weight gain, lesions and condemnations at slaughter of finishing pigs. *Pesq. Vet. Bras.* 32, 967-974.

Maurer, B., Moritz, J. (2019) Nationaler Aktionsplan Schwanzkupieren bei Schweinen. *Dtsch Tierärztebl* 67: 652–655.

Meissner, K. (2022) Langzeitstudie zum Vorkommen von Extended-Spectrum β -Laktamase-produzierenden *E. coli* in der konventionellen und ökologischen Schweinemast sowie bei Wildschweinen im Nordosten Deutschlands (Doctoral dissertation).

Moinard, C., Mendl, M., Nicol, C.J., and Green, L.E. (2003) A case control study on farm-risk factors for tail biting in pigs. *Applied Animal Behaviour. Science* 81, 333-355.

Muentener, C. R., Gassner, B., Demuth, D. C., Althaus, F. R., & Zwahlen, R. (2004) Pharmacovigilance für Tierarzneimittel in der Schweiz. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 146(11), 499-505.

- Munsterhjelm, C., Nordgreen, J., Aae, F., Heinonen, M., Olstadt, K., Aasmundstad, T., Janczak, A.M., Valros, A. (2017) To be blamed or pitied? The effect of illness on social behavior, cytokine levels and feed intake in undocked boars. *Physiology & behavior*, 179, 298-307.
- Munsterhjelm, C., Nordgreen, J., Aae, F., Heinonen, M., Valros, A., & Janczak, A. M. (2019) Sick and grumpy: changes in social behaviour after a controlled immune stimulation in group-housed gilts. *Physiology & behavior*, 198, 76-83.
- Munsterhjelm, C., Simola, O., Keeling, L., Valros, A., Heinonen, M., (2013) Health parameters in tail biters and bitten pigs in a case-control study. *Animal : an international journal of animal bioscience* 7, 814-821.
- Museau, L. Hervet, C., Saade, G., Menard, D., Belloc, C., Meurens, F. and Bertho, N. (2020) Prospecting potential links between PRRSV infection susceptibility of alveolar macrophages and other respiratory infectious agents present in conventionally reared pigs. *Vet Immunol Immunopathol*, 229, 6. 10.1016/j.vetimm.2020.110114.
- Norval, J. (1966) Abscesses in pigs. *The Veterinary record* 78, 708-713
- Nielsen, S.S., Alvarez, J., Bicout, D.J., et al. (2022) Welfare of domestic birds and rabbits transported in containers. EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), *EFSA J.* Sep 7;20(9):e07441. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7441.
- Palander, P.A., Heinonen, M., Simpura, I., Edwards, S.A., Valros, A.E. (2013) Jejunal morphology and blood metabolites in tail biting, victim and control pigs. *Animal : an international journal of animal bioscience* 7, 1523-1531.
- Pedersen, L.J., Herskin, M.S., Forkman, B., Halekoh, U., Kristensen, K.M., Jensen, M.B. (2014) How much is enough? The amount of straw necessary to satisfy pigs' need to perform exploratory behaviour. *Applied Animal Behaviour Science* 160, 46-55.
- Plonait, H. (2004) Schwanzbeißen. In: K.-H. Waldmann und M. Wendt (Hrsg.): *Lehrbuch der Schweinekrankheiten*. Parey Buchverlag Buch, S. 31-33. ISBN 978-3830441045.
- Poss-Doering, R., Kronsteiner, D., Kamradt, M., Kaufmann-Kollem P., Andres, E., Wambach, V., Bleek, J., Wensing, M., ARena-Study Group, Szecsenyi J. (2021)

- Assessing Reduction of Antibiotic Prescribing for Acute, Non-Complicated Infections in Primary Care in Germany: Multi-Step Outcome Evaluation in the Cluster-Randomized Trial AREna. *Antibiotics* (Basel). Sep 24;10(10):1151.
- Reiner, G. (2019) Entzündungs-und Nekrosesyndrom beim Schwein (SINS). *Dtsch Tierärztebl*, 67, 338-346.
- Richtlinie 2001/93/EG der Kommission vom 9. November 2001 zur Änderung der Richtlinie 91/630/EWG über Mindestanforderungen für den Schutz von Schweinen.
- Richtlinie 2008/120/EG des Rates vom 18. Dezember 2008 über Mindestanforderungen für den Schutz von Schweinen
- Roozen, M., Scheepens, K. (2006) Mastschweine: Praxisleitfaden für Wachstum, Gesundheit und Verhalten. Roodbont Verlag, Niederlande
- Rothman, H. (2004) The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Aug;13(8):519-23.
- Sambras, H.H. (1993) Was ist über die Ursachen von Verhaltensstörungen bekannt? In: G., Martin (Hrsg.): *Leiden und Verhaltensstörungen bei Tieren*. Barkhäuser Verlag, Tierhaltung Band 23, S. 44. ISBN 3-7643-2672-7.
- Sambras, H.H. (1997) Normalverhalten und Verhaltensstörung. In: H.H., Sambras und A., Steiger (Hrsg.): *Das Buch vom Tierschutz*. Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart, S. 57-69. ISBN 978-3432294315.
- Scavone C, Mascolo A, Ruggiero R, Sportiello L, Rafaniello C, Berrino L, Capuano A. (2020) Quinolones-Induced Musculoskeletal, Neurological, and Psychiatric ADRs: A Pharmacovigilance Study Based on Data From the Italian Spontaneous Reporting System. *Front Pharmacol.* 15, 11:428.
- Schaekel, F., May, T., Seiler, J., Hartmann, M., & Kreienbrock, L. (2017) Antibiotic drug usage in pigs in Germany—Are the class profiles changing?. *PloS one*, 12(8), e0182661.
- Schäkel, F. (2019) Einsatz von Antibiotika beim Schwein und Konzepte zu dessen Minimierung durch strukturierte epidemiologische Informationen in der tierärztlichen Praxis (Doctoral dissertation).
- Schokker, D., Zhang, J., Vastenhouw, S.A., Heilig, H.G.H.J., Smidt, H., Rebel,

J.M.J., et al. (2015) Long-lasting effects of early-life antibiotic treatment and routine animal handling on gut microbiota composition and immune system in pigs. *PloS One*. 10(2): e0116523. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0116523>. PMID: 25658611

Schröder-Petersen, D.L., Simonsen, H.B. (2001) Tail Biting in Pigs. *The Veterinary Journal* 162, 196-210.

Schukat, S., & Heise, H. (2019) Indikatoren für die Früherkennung von Schwanzbeißen bei Schweinen—eine Metaanalyse. *Berichte über Landwirtschaft-Zeitschrift für Agrarpolitik und Landwirtschaft*.

Sinisalo, A., Niemi, J.K., Heinonen, M. and Valros, A. (2012) Tail biting and production performance in fattening pigs. *Livestock. Science* 143, 220-225.

Stygar, A.H., Chantziaras, I., Toppari, I., Maes, D. and Niemi, J.K. (2020) High biosecurity and welfare standards in fattening pig farms are associated with reduced antimicrobial use. *Animal*, 14, 2178–2186. <https://doi.org/10.1017/S1751731120000828>.

TierSchG (2006) Tierschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206, 1313), das zuletzt durch Artikel 105 des Gesetzes vom 10. August 2021 (BGBl. I S. 3436) geändert worden ist.

TierSchNutzV (2021) Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 22. August 2006 (BGBl. I S. 2043), die zuletzt durch Artikel 1a der Verordnung vom 29. Januar 2021 (BGBl. I S. 146) geändert worden ist.

Valros, A., Ahlstrom, S., Rintala, H., Hakkinen, T. & Saloniemi, H. (2004) The prevalence of tail damage in slaughter pigs in Finland and associations to carcass condemnations. *Acta Agriculturae Scandinavica Section A-Animal Science*, 54, 213-219.

Valros, A., Munsterhjelm, C., Hanninen, L., Kuppinen, T., Heinonen, M. (2016) Managing undocked pigs- on-farm prevention of tail biting and attitudes towards tail biting and docking. *Porcine health management* 2, 2.

Van de Weerd, H.A., Docking, C.M., Day, J.E.L. and Edwards, S.A. (2005) The development of harmful social behaviour in pigs with intact tails and different

enrichment backgrounds in two housing systems. *Anim. Sci.*, 80, 289-298.

Van Putten, G. (1969) An investigation into tail-biting among fattening pigs. *The British veterinary journal* 125, 511-517.

Ventola, C. L. (2018) Big data and pharmacovigilance: data mining for adverse drug events and interactions. *Pharmacy and therapeutics*, 43(6), 340.

VO (EG) Nr. 470/2009 des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über die Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln tierischen Ursprungs, zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates und zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.

VO (EU) 2019/6 des europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG.

Walker, P.K., Bilkei, G. (2006) Tail-biting in outdoor pig production. *The Veterinary Journal* 171, 367-369.

Zonderland, J.J., Bracke, M.B.M., den Hartog, L.A., Kemp, B., Spoolder, H.A.M. (2010) Gender effects on tail damage development in single- or mixed-sex groups of weaned piglets. *Livestock Science* 129, 151-158.

X. ANHÄNGE

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Datenaufbereitung und -auswertung.

Abbildung 2: Aufschlüsselung der gemeldeten unerwünschten Ereignisse bei der Behandlung von Schweinen mit antibiotischen Tierarzneimitteln (do = disorders).

Abbildung 3: Für Makrolide gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

Abbildung 4: Für beta-Lactame gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

Abbildung 5: Für Fenicole gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

Abbildung 6: Für Makrolide gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

Abbildung 7: Für Pleuromutiline gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

Abbildung 8: Für Sulfonamide gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

Abbildung 9: Für Tetracycline gemeldete unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen aufgeschlüsselt (do = disorders).

Abbildung 10: Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Organsystemen beim Einsatz von antibiotischen Tierarzneimitteln in der Ferkelaufzucht (do = disorders).

Abbildung 11: Für Makrolide gemeldete unerwünschte Ereignisse für die Produktionsrichtung „Ferkelaufzucht“ (do = disorders).

Abbildung 12: Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Organsystemen beim Einsatz von antibiotischen Tierarzneimitteln in der Ferkelmast (do = disorders).

Abbildung 13: Für Makrolide gemeldete unerwünschte Ereignisse für die Produktionsrichtung „Ferkelmast“ (do = disorders).

Abbildung 14: Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Organsystemen beim Einsatz von antibiotischen Tierarzneimitteln in der Endmast (do = disorders).

Abbildung 15: Für Fenicole gemeldete unerwünschte Ereignisse für die Produktionsrichtung „Ferkelmast“ (do = disorders).

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe, die in Meldungen von unerwünschten Wirkungen beim Schwein beteiligt waren.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe, die in Meldungen von unerwünschten Wirkungen beim Schwein beteiligt waren.

Tabelle 3: Aufschlüsselung der unerwünschten Wirkungen verschiedener Makrolide auf SOC-Ebene, die für die Altersgruppe der Ferkelaufzucht gemeldet wurden. (do = disorders).

Tabelle 4: Aufschlüsselung der unerwünschten Wirkungen verschiedener Makrolide auf SOC-Ebene, die für die Altersgruppe der Ferkelaufzucht gemeldet wurden. (do = disorders).

Tabelle 5: BVL Meldungen mit dem Begriff „tail necrosis“ in der Beschreibung aufgeschlüsselt nach Wirkstoffen und LLT-Symptomen „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“.

Tabelle 6: Meldungen in der BVL Datenbank zu den LLT-Begriffen „skin necrosis“ und „skin lesion NOS“ zu den einzelnen Antibiotika und allen anderen Wirkstoffen.

Tabelle 7: Relative Odds Ratios für antimikrobielle Wirkstoffe.

10.3 Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Extrahierte BVL-Meldungen der Kausalitätsabschätzung „A“ und „B“ für die Altersgruppe „Absetzferkel“.

Anhang 2: Extrahierte BVL-Meldungen der Kausalitätsabschätzung „A“ und „B“ für die Altersgruppe „Ferkelmast“.

Anhang 3: Extrahierte BVL-Meldungen der Kausalitätsabschätzung „A“ und „B“ für die Altersgruppe „Endmast“.

Anhang 4: In den „line listings“ enthaltene Meldungen mit den LLT-Terms „skin necrosis“, „skin lesion NOS“ und den Begriffen „Schwanzbeißen“ bzw. „tail necrosis“ in der Fallbeschreibung.

Anhang 5: In der Datenbank „VigilanceVet“ enthaltene Meldungen zu unerwünschten Ereignissen beim Schwein im Zeitraum von 2005 - 2020 auf LLT-Ebene zur Berechnung des Relative Odds Ratio

Anhang 1: Extrahierte BVL-Meldungen der Kausalitätsabschätzung „A“ und „B“ für die Altersgruppe „Absetzferkel“.

BVL-Code	Datum	Anzahl der Tiere	Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Causality assessment	Application site do	Behavioural do	Blood and lymphatic system do	Cardio-vascular system do	Digestive tract do	Ear and labyrinth do	Endocrine system do	Eye do	Gesamt	Hepato-biliary do	Immune system do	Investigations	Mammary gland do	Metabolism and nutrition do	Muskuloskelettal do	Neoplasia	Neurological do	Renal and urinary tract do	Reproductive system do	Respiratory do	Skin and appendage do	Systemic disorders	Unclassifiable event	Uncoded signs
DE-BVL-2008-1357	06.03.2008	5	Makrolide	Tilmicosin	B																								x
DE-BVL-2010-2577	31.05.2010	19	Fenicole	Florfenicol	A				x																				
DE-BVL-2010-2578	31.05.2010	150	Fenicole	Florfenicol	A				x																x		x		
DE-BVL-2010-2580	31.05.2010	220	Fenicole	Florfenicol	A				x																x				
DE-BVL-2010-2581	31.05.2010	320	Fenicole	Florfenicol	A				x																x				
DE-BVL-2010-2582	31.05.2010	50	Fenicole	Florfenicol	A				x																			x	
DE-BVL-2010-2583	31.05.2010	200	Fenicole	Florfenicol	A				x																x				
DE-BVL-2011-3932	28.09.2011	150	Fenicole	Florfenicol	B																				x		x		
DE-BVL-2011-4328	20.10.2011	1	Makrolide	Tildipirosin	A	x		x	x	x					x							x		x					x
DE-BVL-2011-4353	21.10.2011	4	Makrolide	Tildipirosin	A										x														x
DE-BVL-2011-4725	16.11.2011	15	Makrolide	Tildipirosin	A																	x		x					x
DE-BVL-2011-4841	24.11.2011	3	Makrolide	Tildipirosin	A										x														x
DE-BVL-2011-4917	30.11.2011	8	Makrolide	Tildipirosin	A										x														
DE-BVL-2011-5312	22.12.2011	5	Makrolide	Tildipirosin	B																								x
DE-BVL-2012-0305	26.01.2012	5	Makrolide	Tildipirosin	A										x							x							x

BVL-Code	Datum	Anzahl der Tiere	Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Causality assessment	Application site do	Behavioural do	Blood and lymphatic system do	Cardio-vascular system do	Digestive tract do	Ear and labyrinth do	Endocrine system do	Eye do	Gesamt	Hepato-biliary do	Immune system do	Investigations	Mammary gland do	Metabolism and nutrition do	Muskuloskelettal do	Neoplasia	Neurological do	Renal and urinary tract do	Reproductive system do	Respiratory do	Skin and appendage do	Systemic disorders	Unclassifiable event	Uncoded signs
DE-BVL-2012-0350	30.01.2012	3	Makrolide	Tildipirosin	A			x							x	x						x		x					
DE-BVL-2012-0580	13.02.2012	1	Makrolide	Tildipirosin	A																			x			x		
DE-BVL-2012-1321	05.04.2012	5	Makrolide	Tildipirosin	A																			x			x		
DE-BVL-2012-2202	10.05.2012	1	Makrolide	Tildipirosin	A																						x		
DE-BVL-2012-2357	16.05.2012	7	Makrolide	Tildipirosin	A											x											x		
DE-BVL-2012-2763	13.06.2012	5	Makrolide	Tildipirosin	A			x								x											x		
DE-BVL-2012-4779	24.09.2012	477	Fenicole	Florfenicol	B				x																		x		
DE-BVL-2012-5592	06.11.2012	2	Makrolide	Tildipirosin	A																						x		
DE-BVL-2012-5593	06.11.2012	4	Makrolide	Tildipirosin	A												x					x					x		
DE-BVL-2013-0429	04.02.2013	846	Fenicole	Florfenicol	B			x																			x		
DE-BVL-2013-1397	05.04.2013	3	Makrolide	Tildipirosin	A											x											x		
DE-BVL-2013-3347	15.07.2013	1	Makrolide	Tildipirosin	B																						x		
DE-BVL-2013-4091	19.08.2013	1	Tetracycline	Oxytetracyclin	A												x												
DE-BVL-2013-4986	02.10.2013	9	Pleuro-mutiline	Tiamulin	B			x														x		x		x			
DE-NLINTV1 NT-2014-DE-00358	11.04.2014	6	Makrolide	Tildipirosin	A											x						x					x		

BVL-Code	Datum	Anzahl der Tiere	Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Causality assessment	Application site do	Behavioural do	Blood and lymphatic system do	Cardio-vascular system do	Digestive tract do	Ear and labyrinth do	Endocrine system do	Eye do	Gesamt	Hepato-biliary do	Immune system do	Investigations	Mammary gland do	Metabolism and nutrition do	Muskuloskelettal do	Neoplasia	Neurological do	Renal and urinary tract do	Reproductive system do	Respiratory do	Skin and appendage do	Systemic disorders	Unclassifiable event	Uncoded signs
DE-BVL-2014-3008	02.06.2014	100	beta-Laktame	Amoxicillin	A					x																x	x		
DE-BVL-2014-3115	13.06.2014	2	Makrolide	Tildipirosin	A		x	x							x										x		x		
DE-BVL-2014-3868	03.07.2014	3	Makrolide	Tildipirosin	B																			x			x		
DE-BVL-2014-4505	29.07.2014	120	Amino-glycoside	Dihydro-strepto-mycin	B					x												x						x	
DE-BVL-2014-4506	29.07.2014	10	Amino-glycoside	Dihydro-strepto-mycin	B					x												x						x	
DE-BVL-2014-4506	29.07.2014	10	beta-Laktame	Benzyl-penicillin-Benzathin	B					x												x						x	
DE-BVL-2014-4506	29.07.2014	10	beta-Laktame	Benzyl-penicillin-Procaïn	B					x												x						x	
DE-BVL-2014-5457	09.09.2014	2	Makrolide	Tildipirosin	A										x													x	
DE-BVL-2014-6621	29.10.2014	8	Makrolide	Tildipirosin	B																							x	
DE-NAH-DE201400016a	26.06.2015	45	beta-Laktame	Amoxicillin	B																					x			
DE-BVL-2015-4154	08.07.2015	50	Fenicole	Florfenicol	B					x																		x	
DE-BVL-2017-05536	29.06.2017	1	beta-Laktame	Amoxicillin	A										x									x			x		

BVL-Code	Datum	Anzahl der Tiere	Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Causality assessment	Application site do	Behavioural do	Blood and lymphatic system do	Cardio-vascular system do	Digestive tract do	Ear and labyrinth do	Endocrine system do	Eye do	Gesamt	Hepato-biliary do	Immune system do	Investigations	Mammary gland do	Metabolism and nutrition do	Muskuloskelettal do	Neoplasia	Neurological do	Renal and urinary tract do	Reproductive system do	Respiratory do	Skin and appendage do	Systemic disorders	Unclassifiable event	Uncoded signs
DE-BVL-2018-23336	28.06.2018	105	beta-Laktame	Amoxicillin	B																						x	x	

Anhang 3: Extrahierte BVL-Meldungen der Kausalitätsabschätzung „A“ und „B“ für die Altersgruppe „Endmast“.

BVL Code	Datum	Anzahl der Tiere	Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Causality assessment	Application site do	Behavioural do	Blood and lymphatic system do	Cardio-vascular system do	Digestive tract do	Ear and labyrinth do	Endocrine system do	Eye do	Gesamt	Hepato-biliary do	Immune system do	Investigations	Mammary gland do	Metabolism and nutrition do	Musculoskeletal do	Neoplasia	Neurological do	Renal and urinary tract do	Reproductive system do	Respiratory do	Skin and appendage do	Systemic disorders	Unclassifiable event	Uncoded signs
DE-BVL-2006-0289	15.11.06	19	Makrolide	Tilmicosin-phosphat	A	x																							
DE-BVL-2008-0909	26.06.08	14	beta-Laktame	Amoxicillin	B	x	x	x																					
DE-BVL-2010-1330	20.09.10	75	Fenicole	Florfenicol	B			x							x														
DE-BVL-2010-1903	30.08.10	350	Fenicole	Florfenicol	B	x		x							x														
DE-BVL-2010-2586	09.11.10	100	Fenicole	Florfenicol	A	x	x																						
DE-BVL-2011-2679	12.07.11	106	Fenicole	Florfenicol	B	x	x	x												x									
DE-BVL-2012-1942	27.04.12	40	Fenicole	Florfenicol	A	x		x																					
DE-BVL-2012-4501	11.09.12	10	Makrolide	Tildipirosin	B	x								x															
DE-BVL-2013-0685	20.02.13	1	Makrolide	Tildipirosin	B	x																							
DE-BVL-2013-1494	12.04.13	9	Makrolide	Tildipirosin	B	x																							
DE-BVL-2013-3002	27.06.13	1	Sulfonamide	Sulfadiazin, Trimethoprim	A																							x	
DE-BVL-2013-4986	02.10.13	9	Pleuromutiline	Tiamulin-fumarat	B		x	x			x											x							
DE-BVL-2014-1660	08.04.14	40	Pleuromutiline	Tiamulin-fumarat	B	x	x		x	x	x			x				x		x									
DE-BVL-2015-1299	10.03.15	150	Sulfonamide	Sulfadiazin, Trimethoprim	B	x																x							
DE-BVL-2015-3660	18.05.15	1	Tetracycline	Doxycyclin-hydrat	B																						x		

DE-BVL- 2020- 37500	07.05.20	300	Fenicole	Florfenicol	B	x	x
---------------------------	----------	-----	----------	-------------	---	---	---

Anhang 4: In den „line listings“ enthaltene Meldungen mit den LLT-Terms „skin necrosis“, „skin lesion NOS“ und den Begriffen „Schwanzbeißen“ bzw. „tail necrosis“ in der Fallbeschreibung.

BVL Code	Altersgruppe	Anzahl der Tiere	Wirkstoff	Kausalitätsabschätzung	„tail necrosis“	LLT „systemic disorder“	LLT „skin and appendage do“	LLT „neurological do“	LLT „musculoskeletal do“
DE-BVL-2020-10966	1	1	Amoxicillin	N	The animal displayed neurological signs and paresis, probably caused by an ascending medullar infection originating from tail lesions (biting). Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection.	Death by euthanasia	Skin lesion NOS Bacterial skin infection NOS	Paresis Neurological signs NOS	Lameness
DE-BVL-2020-10959	3	3	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin lesion NOS Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-01810	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized due to a tail necrosis and lameness caused by trauma/bacterial infection.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin lesion NOS Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-05518	3	2	Amoxicillin	N	Euthanized due tail necrosis and lameness.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin lesion NOS Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-05520	3	2	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis caused by trauma/bacterial infection.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		
DE-BVL-2020-05522	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis caused by trauma/bacterial infection.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		

BVL Code	Altersgruppe	Anzahl der Tiere	Wirkstoff	Kausalitätsabschätzung	„tail necrosis“	LLT „systemic disorder“	LLT „skin and appendage do“	LLT „neurological do“	LLT „musculoskeletal do“
DE-BVL-2020-05523	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized due tail necrosis caused by trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis		
DE-BVL-2020-06055	3	3	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis caused by trauma/bacterial infection.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		
DE-BVL-2020-07257	3	3	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-07258	3	2	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-07260	3	4	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-07267	3	2	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-07365	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-	3	3	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and	Death by euthanasia	Skin necrosis Bacterial skin		Lameness

BVL Code	Altersgruppe	Anzahl der Tiere	Wirkstoff	Kausalitätsabschätzung	„tail necrosis“	LLT „systemic disorder“	LLT „skin and appendage do“	LLT „neurological do“	LLT „musculoskeletal do“
2020-07366					lameness due to bacterial infection	Trauma NOS	infection NOS		
DE-BVL-2020-07368	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-07369	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-08605	3	2	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-08612	3	2	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-09553	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10572	3	5	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness

BVL Code	Altersgruppe	Anzahl der Tiere	Wirkstoff	Kausalitätsabschätzung	„tail necrosis“	LLT „systemic disorder“	LLT „skin and appendage do“	LLT „neurological do“	LLT „musculoskeletal do“
10948									
DE-BVL-2020-10949	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10950	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10952	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10957	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10959	3	3	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10960	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-	3	3	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia	Skin necrosis Bacterial skin		Lameness

BVL Code	Altersgruppe	Anzahl der Tiere	Wirkstoff	Kausalitätsabschätzung	„tail necrosis“	LLT „systemic disorder“	LLT „skin and appendage do“	LLT „neurological do“	LLT „musculoskeletal do“
2020-10961						Trauma NOS	infection NOS		
DE-BVL-2020-10962	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10967	3	1	Amoxicillin	N	Euthanized because of tail necrosis due to trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		
DE-BVL-2020-01810	3	1	Colistinsulfat	N	Euthanized due to a tail necrosis and lameness caused by trauma/bacterial infection.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-05520	3	2	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		
DE-BVL-2020-05522	3	1	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		
DE-BVL-2020-06055	3	3	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		
DE-BVL-2020-	3	2	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness

BVL Code	Altersgruppe	Anzahl der Tiere	Wirkstoff	Kausalitätsabschätzung	„tail necrosis“	LLT „systemic disorder“	LLT „skin and appendage do“	LLT „neurological do“	LLT „musculoskeletal do“
07267									
DE-BVL-2020-07365	3	1	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-07368	3	1	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection.	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-07369	3	1	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-09553	3	1	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10952	3	1	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10961	3	3	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10962	3	1	Colistinsulfat	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness

BVL Code	Altersgruppe	Anzahl der Tiere	Wirkstoff	Kausalitätsabschätzung	„tail necrosis“	LLT „systemic disorder“	LLT „skin and appendage do“	LLT „neurological do“	LLT „musculoskeletal do“
DE-BVL-2020-05518	3	2	Lincomycinhydrochlorid-Monohydrat	N	Euthanized due tail necrosis and lameness	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10962	3	1	Lincomycinhydrochlorid-Monohydrat	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10957	3	1	Benzympenicillin	N	Euthanized because of tail necrosis and lameness due to bacterial infection/trauma	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-10967	3	1	Benzympenicillin	N	Euthanized because of tail necrosis due to trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		
DE-BVL-2020-02859	2	1	Amoxicillin	O	Euthanized due to tail necrosis and lameness caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-01934	3	2	Amoxicillin	O	Euthanized because of tail necrosis and lameness caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-01940	3	1	Amoxicillin	O	Euthanized due to a tail necrosis and lameness caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-	3	1	Amoxicillin	O	Euthanized because of tail necrosis and arthritis caused by trauma/bacterial	Death by euthanasia	Skin necrosis Bacterial skin		Arthritis

BVL Code	Altersgruppe	Anzahl der Tiere	Wirkstoff	Kausalitätsabschätzung	„tail necrosis“	LLT „systemic disorder“	LLT „skin and appendage do“	LLT „neurological do“	LLT „musculoskeletal do“
2020-01941					infection	Trauma NOS	infection NOS		
DE-BVL-2020-02861	3	2	Amoxicillin	O	Euthanized due to tail necrosis and lameness caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-01934	3	2	Colistinsulfat	O	Euthanized because of tail necrosis and lameness caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-01940	3	1	Colistinsulfat	O	Euthanized because of tail necrosis and lameness caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness
DE-BVL-2020-01941	3	1	Colistinsulfat	O	Euthanized because of tail necrosis and arthritis caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Arthritis
DE-BVL-2020-01940	3	1	Lincomycinhydrochlorid-Monohydrat	O	Euthanized due to a tail necrosis and lameness caused by trauma/bacterial infection	Death by euthanasia Trauma NOS	Skin necrosis Bacterial skin infection NOS		Lameness

Anhang 5: In der Datenbank „VigilanceVet“ enthaltene Meldungen zu unerwünschten Ereignissen beim Schwein im Zeitraum von 2005 - 2020 auf LLT-Ebene zur Berechnung des Relative Odds Ratio

LLT-Term	Anzahl der Nennungen	Anzahl Tiere pro Nennung
Application site lesion	1	1
Injection site abscess	1	3
Injection site erythema	1	8
Injection site haematoma	3	550
Injection site haemorrhage	1	18
Injection site bleeding	2	11
Injection site necrosis	2	13
Injection site oedema	1	250
Injection site swelling	6	200
Injection site pain	5	809
Injection site scratching	1	1
Injection site reaction NOS	1	5
Distress	1	1
Behavioural disorder NOS	2	46
Restlessness	6	151
Agitation	2	4
Dullness	1	52
Vocalisation	3	12
Crying	4	41
Sexual disorder NOS	3	69
Anaemia NOS	1	2
Prolonged bleeding NOS	2	14.104
Disseminated intravascular coagulation	1	4
Lymphadenitis	3	112
Profuse bleeding	1	1
Splenomegaly	1	19
Decreased heart rate	1	5
Tachycardia	1	1
Cardiac failure	5	93
Heart failure	1	13
Heart insufficiency	2	15
Cardiac disorder NOS	3	18
Cardiac enlargement	1	2
Cardiomyopathy	1	2
Carditis	2	2
Endocarditis	1	2
Myocarditis	1	1
Pericarditis	5	76
Shock	10	162
Circulatory shock	3	27
Pale mucous membrane	4	83
Circulatory collapse	9	123
Pericardial effusion	2	60
Pericardial haemorrhage	1	4
Vascular disorder NOS	6	101
Abdominal cavity disorder NOS	1	19

LLT-Term	Anzahl der Nennungen	Anzahl Tiere pro Nennung
Abdominal cavity hernia	4	19
Peritonitis	4	147
Anal prolapse	2	259
Rectal prolapse	5	522
Colitis	2	465
Constipation	3	3
Oesophagitis	1	1
Hypersalivation	3	41
Diarrhoea	40	14.878
Digestive tract disorder NOS	2	12
Digestive tract tympany	1	5
Distension of abdomen	4	144
Bloody diarrhoea	1	10
Melaena	1	2
Tarry or black stool	1	15
Enteritis	6	908
Vomiting	22	4.073
Emesis	4	184
Gastric ulcer	10	200
Gastritis	1	40
Pinnal cyanosis	2	26
Pinnal necrosis	1	100
Balance problem	1	75
Eye redness	2	10
Gall bladder & bile duct disorder NOS	1	2
Hepatitis	3	14
Anaphylaxis	14	1.621
Urticaria	1	10
Mammary gland disorder NOS	1	19
Milk production decrease	1	1
Not drinking	2	66
Joint swelling	2	301
Arthritis	28	6.333
Joint inflammation	1	1
Bone and joint disorder NOS	1	80
Knuckling	1	2
Congenital musculo-skeletal disorder	1	148
Myopathy	1	40
Myositis	1	304
Lameness	61	6.240
Bursitis	1	70
Neurological signs NOS	2	11
Central nervous system disorder NOS	3	6.289
Meningitis	1	40
Congenital neurological disorder NOS	1	148
Hydrocephalus	1	19
Convulsion	13	202
Opisthotonus	2	7
Seizure NOS	1	10
Tonic-clonic seizure	1	3

LLT-Term	Anzahl der Nennungen	Anzahl Tiere pro Nennung
Unable to stand	2	34
Ataxia	5	237
Staggering	2	300
Stumbling gait	1	4
Recumbency	8	6.307
Coma	1	7
Collapse	10	106
Spasm	2	19
Muscle tremor	6	106
Trembling	8	126
Hemiplegia	1	27
Paralysis	2	67
Paresis	2	2
Spasticity	1	3
Nephritis	2	3
Interstitial nephritis	1	40
Urinary tract disorder NOS	1	10
Suboestrus	1	30
Infertility NOS	3	69
Female reproductive tract disorder NOS	1	1
Ovarian cyst	1	5
Abortion	13	120
Foetal mummification	36	203
Return to oestrus	2	49
Perinatal mortality NOS	1	3
Pregnancy	1	13
Premature birth	2	11
Stillbirth	123	301
Intrauterine death	1	19
Scrotal oedema	1	7
Abnormal breathing	2	20
Dyspnoea	18	831
Respiratory distress	2	11
Pneumonia	16	217
Pulmonary congestion	1	19
Pulmonary disorder NOS	1	2
Pulmonary emphysema	3	72
Pulmonary oedema	1	40
Lung oedema	8	77
Tachypnoea	3	12
Panting	1	150
Rhinitis	1	1
Sniffing	1	50
Sneezing	2	330
Blood in trachea	1	9
Cough	6	293
Pleuritis	4	85
Moist eczema	2	9
Dermatitis	5	976
Eczema	3	315

LLT-Term	Anzahl der Nennungen	Anzahl Tiere pro Nennung
Reddening of the skin	13	705
Erythema	7	1.230
Skin hyperaemia	1	8
Scratching	1	150
Pruritus	2	710
Skin lesion NOS	5	412
Skin necrosis	35	65
Death by euthanasia	94	805
Sudden death	35	588
Found dead	50	546
Death	242	33.444
Unexplained death	7	87
Anorexia	8	311
Appetite loss	4	3.160
Decreased appetite	9	4.469
Inappetence	3	535
Collapse NOS	4	6.007
Hyperaemia	4	37
Cyanosis	10	161
Emphysema NOS	1	10
General pain	2	225
Pain NOS	3	3
Hyperthermia	1	1
Hypothermia	2	281
Lethargy	7	1.586
Stupor	2	130
Weakness	2	206
Depression	1	50
Reluctant to move	2	2
Localised pain NOS	1	105
Malaise	2	51
Off colour	2	603
Oedema NOS	6	547
Ascites	2	53
Fever	11	467
Lack of efficacy - NOS	67	3.719
Exercise intolerance	1	50
Weight loss	1	1
Loss of condition	1	200
Loss of condition score	1	19
Devitalisation	1	3
Poor feed conversion	1	5
Low weight gain	5	1.251
Systemic disorder NOS	5	29
Intestinal torsion	1	7
Foaming at the mouth	3	434
Tongue protrusion	1	12
Eyelid oedema	5	379
Facial oedema	1	7
Anaphylactic shock	26	236

LLT-Term	Anzahl der Nennungen	Anzahl Tiere pro Nennung
Anaphylactoid reaction	11	80
Anaphylactic-type reaction	6	49
Generalised allergic reaction NOS	5	120
Polyarthropathy NOS	1	18
Musculoskeletal disorder NOS	1	50
Abnormal movement NOS	3	47
Abnormal posture NOS	1	50
Lateral recumbency	24	558
Clonic muscle spasm	1	39
Tonic muscle spasm	1	39
Hind limb paresis	1	148
Reduced conception rate	2	172
Malformation NOS	2	19
Vaginal discharge	1	1
Respiratory depression	1	10
Breathing difficulty	2	28
Open mouth breathing	6	139
Respiratory sound	1	50
Hyperventilation	2	155
Foam in the nose	1	20
Respiratory tract disorder NOS	2	10
Respiratory signs	1	1
Fluid in thorax	2	33
Pododermatitis	1	1
Purulent lesion(s)	1	19
Cutaneous oedema	2	254
Skin petechiae	1	22
Not eating	1	1
Exsiccosis	1	846
Apathy	9	310
Swelling NOS	1	240
Pallor	1	15
Uncoded sign	3	254
Other abnormal test result NOS	4	74
Paddling	6	188
Foam in the mouth	2	11
Asthenia	1	12
Arthropathy NOS	1	304
Bacterial skin infection NOS	36	63
Bronchospasm	1	1
Convulsive disorder NOS	1	1
Fatigue	1	1
Flatulence, bloating and distension	1	100
Hair modification NOS	1	70
Hernia NOS	6	6
Increased salivation	1	75
Injection site infection	2	90
Injection site reddening	3	114
Local swelling (not application site)	2	201
Localised skin reaction	1	40

LLT-Term	Anzahl der Nennungen	Anzahl Tiere pro Nennung
Localised oedema (not application site)	3	58
Nervous system disorder NOS	1	20
Oedematous erythema	1	9
Poor peripheral circulation	2	23
Skin lesion NOS	2	240
Skin haematoma	1	15
Skin inflammation NOS	1	8
Skin irritation	2	240
Swollen feet	1	150
Swollen lymph node	3	23
Tiredness	1	700
Tremor	4	13
Unsteady gait	2	42
Septic arthritis	9	25
Incoordination	2	125
Shivering	4	1.142
No sign	1	2
Breathlessness	1	1
Asphyxia	1	4
Claw / hoof / nail disorder NOS	5	110
Trauma NOS	35	62
Gastric perforation	4	172
Liver disorder NOS	1	3
Abnormal stool colouration	1	180
Partial lack of efficacy	2	30
Enterotoxaemia	1	2
Decubitus	1	19
Hind limb paralysis	2	3
Residues in meat/offal	12	13
Anal irritation	5	689
Abscess NOS	3	3
Organ petechiae	4	52
Haematoma NOS	1	10
Increased mortality rate	2	40
Unrelated death	17	28
Foetal death	1	1
Bronchopneumonia	6	155
Necropsy performed	20	6.207
Reduced growth rate	15	314
Injection site skin discolouration	4	123
Product problem	2	55
Acute (interstitial) pneumonia/pleuropneumonia	1	12
Fibrinous (broncho) pneumonia	1	3
Catarrhal enteritis	1	12
Suckling disorder NOS	1	1
Infectious disease NOS	2	2
Lack of efficacy (bacteria) - NOS	2	1.607
Lack of efficacy (mycoplasma) - NOS	2	1.320
Lack of efficacy (virus) - NOS	2	1.320
Neurological disorder NOS	2	2

LLT-Term	Anzahl der Nennungen	Anzahl Tiere pro Nennung
Lack of efficacy (bacteria) - E.coli	1	100
<Not coded>	1	4
Gesamt	1779	157.909

XI. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich besonders bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer für die Möglichkeit, das Vertrauen und die Betreuung bedanken, diese Dissertation am Lehrstuhl für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität, durchführen zu können. Weiterhin möchte ich mich bei dem BVL, insbesondere Frau Constanze McDaniel, Frau Svenja Sander und Frau Katharina Kirsch bedanken, die mir die notwendigen Daten für die Erstellung dieser Arbeit bereitgestellt haben.

Meinen Kollegen im Landratsamt Rosenheim -Veterinäramt- danke ich sehr herzlich, da sie mir gerade am Ende meiner Doktorarbeit den Rücken freigehalten haben.

Frau Dr. Daniela Mc Loughlin und meinem Vater danke ich sehr herzlich, da sie das Thema meiner Doktorarbeit anstießen, nachdem es häufige Grundlage privater Diskussionen war.

Meiner Großmutter und Mutter danke ich sehr für das offene Ohr, das häufige Korrekturlesen und die finanzielle Unterstützung über die gesamte Zeit.

Eure Unterstützung und Einschätzung sind mir sehr wichtig.

Meinem zukünftigen Ehemann danke ich sehr für seinen geduldigen Beistand, seine Rücksichtnahme, stetige Aufmunterung und positiven Worte vor allem in der letzten Phase der Dissertation, ohne dich hätte ich das so nicht geschafft.

Ebenso möchte ich mich sehr bei meinen Freunden und v.a. auch vierbeinigen Begleitern bedanken, die mir auch schon im Studium tatkräftig mit emotionaler Unterstützung und wichtiger Ablenkung zu Seite standen.