

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	6
2.1	Pharmakovigilanz in der Veterinärmedizin	6
2.1.1	Definitionen und Aufgaben	6
2.1.1.1	Rechtliche Grundlagen und Zuständigkeiten auf EU-Ebene	7
2.1.1.2	Rechtliche Grundlagen und Zuständigkeiten auf nationaler Ebene	9
2.1.2	Risikoerkenntnung	9
2.1.2.1	Spontanmeldesystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen	10
2.1.2.2	Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte der Zulassungsinhaber (PSUR)	11
2.1.2.3	Signal Detektion	11
2.1.2.4	Zeitlich begrenzte Erstzulassung von Tierarzneimitteln	12
2.1.2.5	Pharmakovigilanzinspektionen	12
2.1.2.6	Regionale Pharmakovigilanz-Zentren	13
2.1.2.7	Risikokommunikation	13
2.1.3	Risikobewertung	14
2.1.3.1	Einzelfallbewertung	14
2.1.3.2	Signal Detektion	16
2.1.3.3	Nutzen-Risiko-Bewertung	16
2.1.4	Risikomanagement	17
2.1.5	Neuerungen im Tierarzneimittelrecht und deren Auswirkungen auf die Pharmakovigilanz	19
2.2	Pharmakogenetik	21
2.2.1	Genetische Variationen	22
2.2.1.1	Polymorphismen	22
2.2.1.2	Mutationen	23
2.2.1.3	Kopienzahlvarianten	24
2.2.2	Arzneistofftransporter	26
2.2.2.1	MDR1	27
2.3	Relevante Arzneimittel der vorliegenden Arbeit	32
2.3.1	Emodepsid	32
2.3.1.1	Emodepsid und MDR1	37
2.3.2	Ivermectin	38
2.3.2.1	Ivermectin und MDR1	41
2.3.3	Doramectin	43
2.3.3.1	Doramectin und MDR1	45
3	Etablierung eines veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz-Zentrums	47
3.1	Methoden	48
3.1.1	Kolloquium mit den Kooperationspartnern der Pharmakovigilanz-Zentren	48
3.1.2	Einrichtung einer Pharmakovigilanz-Kontaktstelle	48
3.1.3	Datenerfassung: Abfrage von Pharmakovigilanz-Informationen	49
3.1.4	Übermittlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen	50
3.1.5	Pharmakovigilanz in der universitären Lehre	50
3.1.6	Das Zentrum als Ansprechpartner für Fragen rund um die Pharmakovigilanz	51
3.2	Erfahrungsbericht mit abschließender Diskussion	52

4 Pharmakogenetische Untersuchung neurotoxischer Einzelfälle hinsichtlich einer Beteiligung des Arzneistofftransports MDR1	57
4.1 Fall 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkung nach Gabe von Emodepsid/Praziqantel bei einem Australian Shepherd	58
4.1.1 Fallbericht.....	58
4.1.1.1 Zielsetzung	60
4.1.2 Material	62
4.1.2.1 Versuchstiere	62
4.1.2.2 Verwendete Substanzen	63
4.1.2.3 Materialien für die Genotypisierung.....	65
4.1.2.4 Reagenzien.....	66
4.1.2.5 Verbrauchsmaterialien und Geräte	66
4.1.2.6 EDV-Programme zur Auswertung	67
4.1.3 Methoden.....	68
4.1.3.1 Genotypisierung.....	68
4.1.3.2 Charakterisierung der Neurotoxizität von Emodepsid	70
4.1.4 Ergebnisse	80
4.1.4.1 Genotypisierung.....	80
4.1.4.2 Charakterisierung der Neurotoxizität von Emodepsid	80
4.1.5 Diskussion.....	101
4.1.5.1 Methodik	101
4.1.5.2 Charakterisierung der Neurotoxizität von Emodepsid	107
4.2 Fall 2: Neurologische Symptome bei zwei Maine Coon Katzen nach Applikation von Ivermectin.....	125
4.2.1 Fallbericht.....	125
4.2.1.1 Zielsetzung	126
4.2.2 Material	127
4.2.2.1 Material zur Isolierung und Aufarbeitung von DNA	127
4.2.2.2 Reagenzien	128
4.2.2.3 Verbrauchsmaterialien und Geräte	128
4.2.2.4 EDV-Programme und Tools.....	129
4.2.3 Methoden.....	130
4.2.3.1 Isolierung von DNA aus Probenmaterial	130
4.2.3.2 Methoden zum Mutationsnachweis	131
4.2.4 Ergebnisse	137
4.2.4.1 Genotypisierung der zwei betroffenen Maine Coon Katzen	137
4.2.4.2 Genotypisierung von verwandten Katzen	138
4.2.4.3 Validierung des katzenspezifischen Genotypisierungssassays	138
4.2.5 Diskussion.....	143
4.3 Fall 3: Auffälligkeit bei der Mdr1-Genotypisierung eines Australian Shepherds	152
4.3.1 Fallbericht.....	152
4.3.1.1 Zielsetzung	153
4.3.2 Material	155
4.3.2.1 Material zur Isolierung und Aufarbeitung von DNA	155
4.3.2.2 Reagenzien	158
4.3.2.3 Verbrauchsmaterialien und Geräte	159
4.3.2.4 EDV-Programme und Tools.....	160
4.3.3 Methoden.....	161
4.3.3.1 Isolierung und Aufarbeitung von DNA aus Probenmaterial	161
4.3.3.2 Methoden zum Nachweis von Sequenzvarianten im Bereich der Sonden bzw. Primer	162
4.3.3.3 Methoden zum Nachweis von Kopienzahlvarianten	167

4.3.3.4 Erneute Probennahme sowie Vergleich unterschiedlicher Isolierungsmethoden und DNA-Quellen	178
4.3.4 Ergebnisse	180
4.3.4.1 Sequenzanalysen im Bereich der Sonden- bzw. Primer.....	180
4.3.4.2 Kopienzahlvarianten	183
4.3.4.3 Unterschiedliche Isolierungsmethoden und DNA-Quellen.....	191
4.3.5 Diskussion.....	194
4.4 Fall 4: Neurologische Symptome bei einer Ziege nach Applikation von Doramectin	202
4.4.1 Fallbericht.....	202
4.4.1.1 Zielsetzung.....	203
4.4.2 Material.....	205
4.4.2.1 Materialien für die Sequenzierung	205
4.4.2.2 Reagenzien.....	206
4.4.2.3 Verbrauchsmaterialien und Geräte	206
4.4.2.4 EDV-Programme und Tools.....	207
4.4.3 Methoden.....	208
4.4.3.1 Offizielle Datenanfrage beim BVL	208
4.4.3.2 Isolierung und Aufarbeitung von RNA aus Probenmaterial.....	208
4.4.3.3 Methoden zum Nachweis von Sequenzpolymorphismen	211
4.4.4 Ergebnisse	214
4.4.4.1 Offizielle Datenanfrage beim BVL	214
4.4.4.2 Sequenzanalyse des caprinen Mdr1	214
4.4.4.3 Speziesübergreifender Sequenzvergleich.....	215
4.4.5 Diskussion.....	219
5 Zusammenfassung	223
6 Summary.....	225
7 Literaturverzeichnis	227
8 Danksagung.....	258
9 Anhang	260