

PharmakoVigilanz

für Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von
Tierarzneimitteln

BVL/PEI

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)
Abteilung Tierarzneimittel

Dr. Constance McDaniel
Mauerstraße 39–42, 10117 Berlin
Tel. +49 30 18444304-44
Fax +49 30 18444304-09
www.bvl.bund.de

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel

Dr. Klaus Cüßler
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen
Tel. +49 6103 77-18 00
Fax +49 6103 77-12 79
www.pei.de

Meldung unerwünschter Arzneimittel-
wirkungen unter www.vet-uaw.de

Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2017

Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Deutschland

Sarah Bolda und Constance McDaniel

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nach der Anwendung von Tierarzneimitteln auftreten, werden in Deutschland vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) erfasst. Der nachfolgende Bericht gibt einen Überblick über die im Jahr 2017 eingegangenen Spontanmeldungen.

Kommt es nach der Anwendung von Tierarzneimitteln zu Reaktionen, bei denen der Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) besteht, sollte dies dem BVL gemeldet werden („UAW-Meldung“). Unerwünschte Reaktionen können nicht nur beim behandelten Tier, sondern auch beim Anwender des Arzneimittels oder bei weiteren im Haushalt lebenden Tieren oder Menschen auftreten. Auch Fälle von mangelnder Wirksamkeit, unzureichender Wartezeit oder unerwünschten Umweltwirkungen zählen zu den UAWs. Unerwünschte Wirkungen, die nach der Anwendung eines Tierimpfstoffs auftreten, fallen dagegen nicht in den Zuständigkeitsbereich des BVL. Diese sind beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu melden. Ein gemeinsamer **UAW-Meldebogen** zur Einsendung per Post, Fax oder E-Mail wird in regelmäßigen Abständen im Deutschen Tierärzteblatt abgedruckt (so auch in dieser Ausgabe auf S. 39/40) und steht auch auf der BVL- und PEI-Homepage zum Download zur Verfügung. Für Tierärzte besteht außerdem sowohl für Tierarzneimittel als auch für Impfstoffe die Möglichkeit, vermutete UAWs über ein Onlineformular zu melden, zu finden unter: www.vet-uaw.de.

Alle eingegangenen UAW-Meldungen werden im BVL in einer nationalen Datenbank erfasst und einer wissenschaftlichen Bewertung des Kausalzusammenhangs unterzogen. Hierbei wird anhand von verschiedenen Kriterien, wie dem zeitlichen Bezug zwischen dem Verabreichen des Arzneimittels und dem ersten Auftreten der beobachteten Symptome, dem pharmakologisch-toxikologischen Profil der beteiligten Substanzen, dem Vorhandensein weiterer möglicher Ursachen für die Reaktion und

auch dem Vorliegen weiterer, ähnlicher Meldungen für das gleiche Produkt oder die gleiche Wirkstoffklasse, die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zwischen der Arzneimittelgabe und dem Auftreten der beobachteten klinischen Symptome bewertet. Um eine valide Bewertung eines Falls zu ermöglichen, ist es wichtig, dass Meldungen möglichst vollständige Angaben, z. B. zur verabreichten Dosis und zur zeitlichen Abfolge des Geschehens, also dem Zeitraum zwischen Arzneimittelgabe und erstem Auftreten sowie Dauer der beobachteten Symptome, enthalten. Auch Angaben zu Vor- oder Begleiterkrankungen sowie Co-Medikation sind für die Bewertung wichtige Informationen.

Neben Speicherung und statistischer Auswertung in der nationalen Pharmakovigilanz-Datenbank werden alle Berichte zu vermuteten UAWs im Anschluss an die wissenschaftliche Bewertung auch an die Pharmakovigilanz-Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) weitergeleitet. Ein Monitoring der zugelassenen Tierarzneimittel findet dadurch sowohl auf nationaler als auch auf europäischer Ebene statt und ermöglicht ein frühzeitiges Erkennen von auftretenden Arzneimittelrisiken sowie eine zeitnahe und ggf. europaweit koordinierte Einleitung von geeigneten Maßnahmen zur Risikominimierung.

Meldequellen

Im Jahr 2017 sind beim BVL 1705 Spontanmeldungen zu vermuteten UAWs eingegangen (**Abb. 1**), hiervon betrafen 1631 Meldungen Tiere. In weiteren 74 Meldungen wurde von vermuteten UAWs bei Menschen berichtet, auf diese Fälle wird weiter unten noch einmal gesondert eingegangen. Anhand der aufgetretenen Symptomatik wurden 1035 UAW-Meldungen bei Tieren als schwerwiegend eingestuft, in 596 Meldungen wurden ausschließlich nicht schwerwiegende Symptome beobachtet. Es ist zu vermuten, dass sowohl Tierhalter als auch Tierärzte bei dem Auftreten schwerwiegender Symptome eine höhere Motivation zur Meldung der Ereignisse haben.

Die bestehende Meldepflicht der pharmazeutischen Unternehmer, die nach § 63h Arzneimittelgesetz (AMG) verpflichtet sind, schwerwiegende Fälle innerhalb von 15 Tagen nach Kenntnisnahme an das BVL zu melden, trägt ebenfalls zu dem hohen Anteil von schwerwiegenden UAWs an den Spontanmeldungen bei. Nicht schwerwiegend eingestufte Meldungen können dagegen vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst intern gesammelt und spätestens im Rahmen des Einreichens der periodischen Sicherheitsberichte (PSURs) an das BVL weitergeleitet werden. PSURs werden in regelmäßigen Abständen von 6 Monaten bis zu 3 Jahren von den Zulassungsinhabern der Tierarzneimittel erstellt und beim BVL eingereicht. Aus ihnen entnommene Meldungen sowie aus Studienberichten stammende Fälle sind in **Abbildung 1** unter der Kategorie „Andere“ erfasst. Da das Meldeaufkommen dieser Quellen im Zeitverlauf stärkeren

Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) nur zum Teil erfassen. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAWs zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich. Auch ein Vergleich zwischen bestimmten Wirkstoffen oder Präparaten in Bezug auf ihre Verträglichkeit, Sicherheit oder Wirksamkeit ist auf Basis dieser Meldungen nicht vertretbar. Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAWs kommen kann.

Schwankungen unterliegt und eine Erfassung und Aufarbeitung der Fälle in der Datenbank in unregelmäßigen Zeitabständen erfolgt, beziehen sich die nachfolgenden Analysen des Pharmakovigilanzreports lediglich auf die eingegangenen Spontanmeldungen. Durch den Nachtrag von Meldungen aus „anderen“ Quellen kann es außerdem, im Vergleich zu vorangegangenen Pharmakovigilanzreports, nachträglich noch zu geringen Änderungen in der Gesamtzahl der UAW-Meldungen für die einzelnen Jahre kommen.

Tierarten

Nimmt man eine Aufschlüsselung der Spontanmeldungen anhand der jeweils betroffenen Tierarten vor, so wird deutlich, dass sich die Mehrzahl der eingegangenen Meldungen nach wie vor auf die Tierarten Hund und Katze bezieht (**Abb. 3**). Meldungen aus dem Nutztierbereich bleiben wie in den Vorjahren auf einem niedrigeren Niveau. Insbesondere für die in

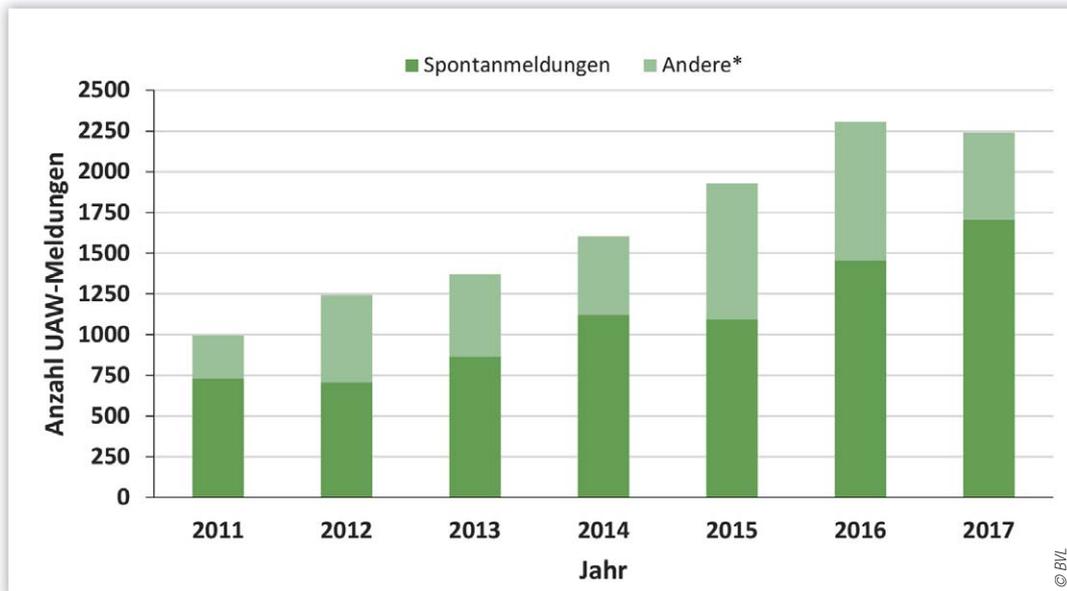


Abb. 1: Anzahl der gesamten UAW-Meldungen aus Deutschland in den Jahren 2011 bis 2017, unterteilt in Spontanmeldungen (dunkelgrün) und Andere (hellgrün).

* hierzu zählen alle Meldungen aus anderen Quellen wie PSURs oder Studienberichte

Wie in den Vorjahren zeigte sich auch für 2017 eine weitere Steigerung des Spontanmeldeaufkommens. Dieser Trend ist sowohl bei Meldungen von pharmazeutischen Unternehmen (1 266 Meldungen) als auch von Tierärzten (388 Meldungen) und Tierbesitzern (47 Meldungen) zu beobachten (**Abb. 2**). Während die pharmazeutischen Unternehmer, wie bereits erläutert, verpflichtet sind, Meldungen über UAWs ans BVL weiterzuleiten, ist die Verpflichtung für Tierärzte nicht im AMG verankert. Sie sind jedoch durch die Berufsordnungen gebunden, sich durch die Meldung von UAWs, die während der Ausübung tierärztlicher Tätigkeit bekannt werden, an der Tierarzneimittelsicherheit zu beteiligen.

Deutschland oft gehaltenen Nutztierarten bzw. -gruppen Schwein und Geflügel, für die im Jahr 2017 nur wenige UAW-Meldungen eingegangen sind, ist allerdings von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Werden bei diesen Tierarten vermutete UAWs gemeldet, so sind in vielen Fällen hohe Tierzahlen betroffen.

Im Hinblick auf die Überwachung der Tierarzneimittelsicherheit nach der Zulassung wäre aus Sicht des BVL eine stärkere Rückmeldung aus dem Nutztierbereich förderlich, um ein effektiveres Risikomanagement betreiben zu können.

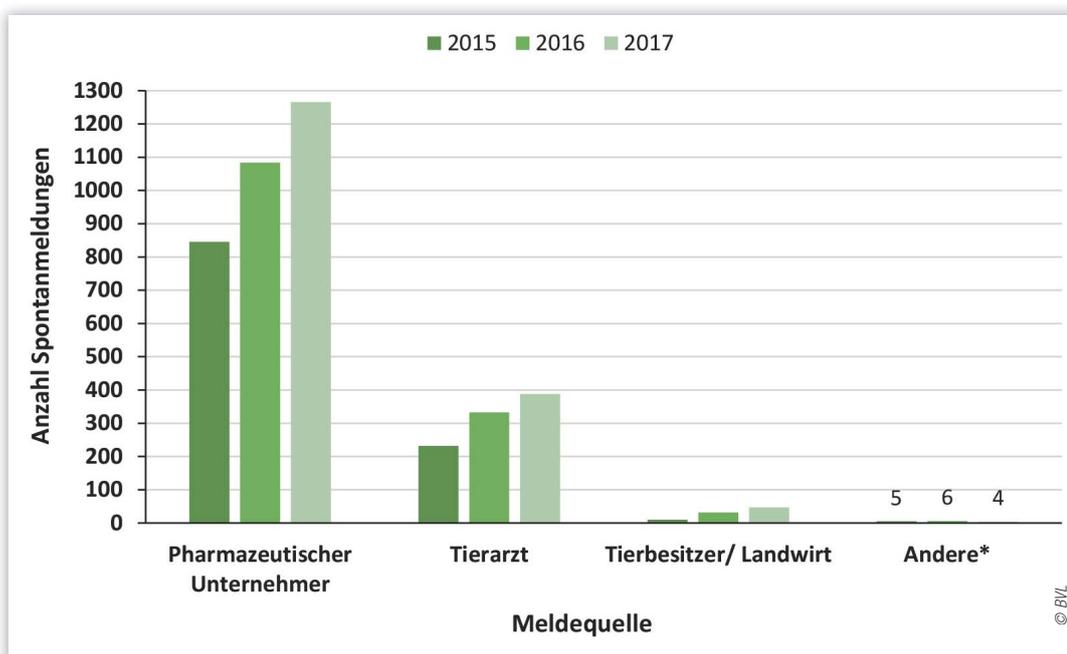


Abb. 2: Anzahl der Spontanmeldungen nach Einsender, aufgeschlüsselt für die Jahre 2015 bis 2017.

* Apotheken, Behörden, Humanmediziner

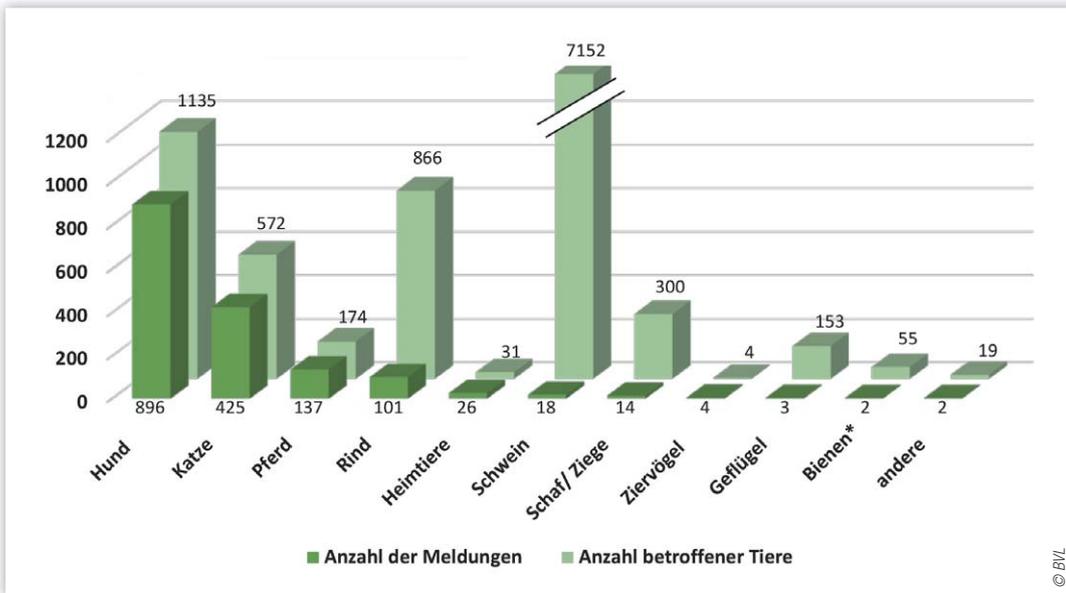


Abb. 3: Anzahl der Spontanmeldungen (dunkelgrün) und der betroffenen Individuen (hellgrün) aufgeschlüsselt nach Tierarten. Tierarten, die den Übergruppen Heimtiere, Ziervögel oder Geflügel zugerechnet werden können, wurden aufgrund der geringen Zahl an Meldungen zusammengefasst.

* hellgrün: Anzahl der betroffenen Bienenvölker

Arzneimittelgruppen

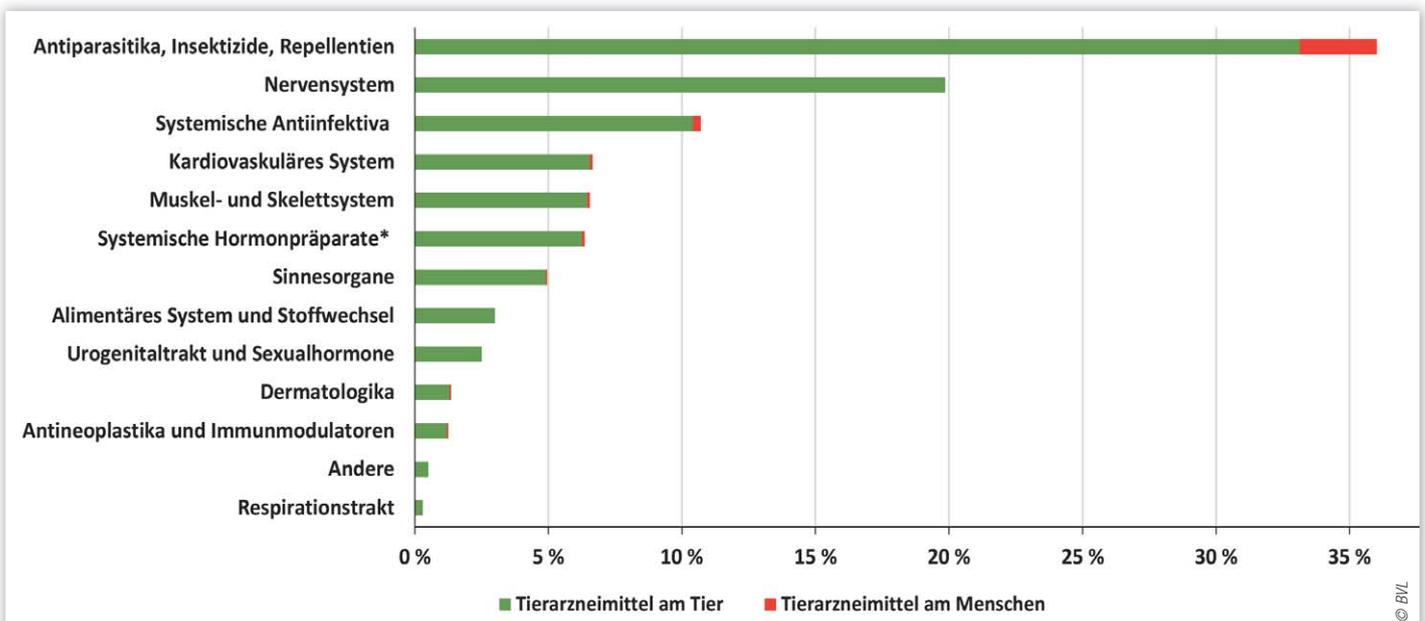
In **Abbildung 4** sind die an UAW-Meldungen beteiligten Arzneimittelgruppen basierend auf der Häufigkeit ihrer Nennung dargestellt. Die Einteilung erfolgte nach dem international gültigen ATCvet-System (anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem Veterinär), das eine Gruppierung der Arzneimittel auf Basis ihrer aktiven Substanz(en) vornimmt. Zu beachten ist, dass bei einem Teil der Meldungen mehrere Arzneimittel verabreicht und als verdächtig eingestuft wurden. Die Gesamtzahl der Nennungen, die sich aus der Aufschlüsselung nach beteiligten Arzneimittelgruppen ergibt, übertrifft daher die Anzahl der im Jahr 2017 insgesamt eingegangenen Spontanmeldungen. Die Darstellung erfolgt deshalb in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl der genannten Arzneimittel.

Am häufigsten war, wie in den Vorjahren, die Gruppe der Antiparasitika mit 36 Prozent der in Spontanmeldungen genannten Arzneimittel vertreten. Da insbesondere die Anwendungshäufigkeit im Spontanmeldesystem nicht erfasst wird, können von den dargestellten Daten aller-

dings keine generellen Aussagen über die Inzidenz von UAWs bei bestimmten Arzneimittelgruppen abgeleitet werden (s. Hinweiskasten auf S. 32). So werden die häufig genannten Antiparasitika meist regelmäßig und bei einem hohen Prozentsatz der Haustierpopulation eingesetzt.

Im Bereich „Nervensystem“ treten dagegen Mehrfachnennungen besonders häufig auf, da bei vermuteten UAWs, die im Rahmen von Narkose oder Sedation beobachtet werden, oft eine zeitgleiche Verabreichung verschiedener Arzneimittel voranging. So basieren insgesamt 397 Nennungen aus diesem Bereich, welche u. a. Anästhetika, Sedativa und Opioid-Analgetika enthalten, auf nur 277 UAW-Meldungen.

Auch zur Therapie von chronischen Erkrankungen verwendete Arzneimittel, wie Antiepileptika, herzwirksame Medikamente oder Hormonpräparate, tragen vermutlich zur häufigeren Nennung entsprechender Arzneimittelgruppen wie „Nervensystem“, „Kardiovaskuläres System“ oder „Systemische Hormonpräparate“ bei. Bei diesen Arzneimitteln ist aufgrund des langen Behandlungszeitraums bzw. der langen Wirkdauer ein zufälliges Auftreten von Symptomen unbekannter Genese wahr-



*exkl. Sexualhormone

Abb. 4: Beteiligung verschiedener Arzneimittelgruppen (nach ATCvet-Code, Angabe in Prozent) bezogen auf die in den Spontanmeldungen genannten, als verdächtig eingestuften Arzneimittel, dargestellt für Tierarzneimittel mit UAW am Tier (grün) und am Menschen (rot).

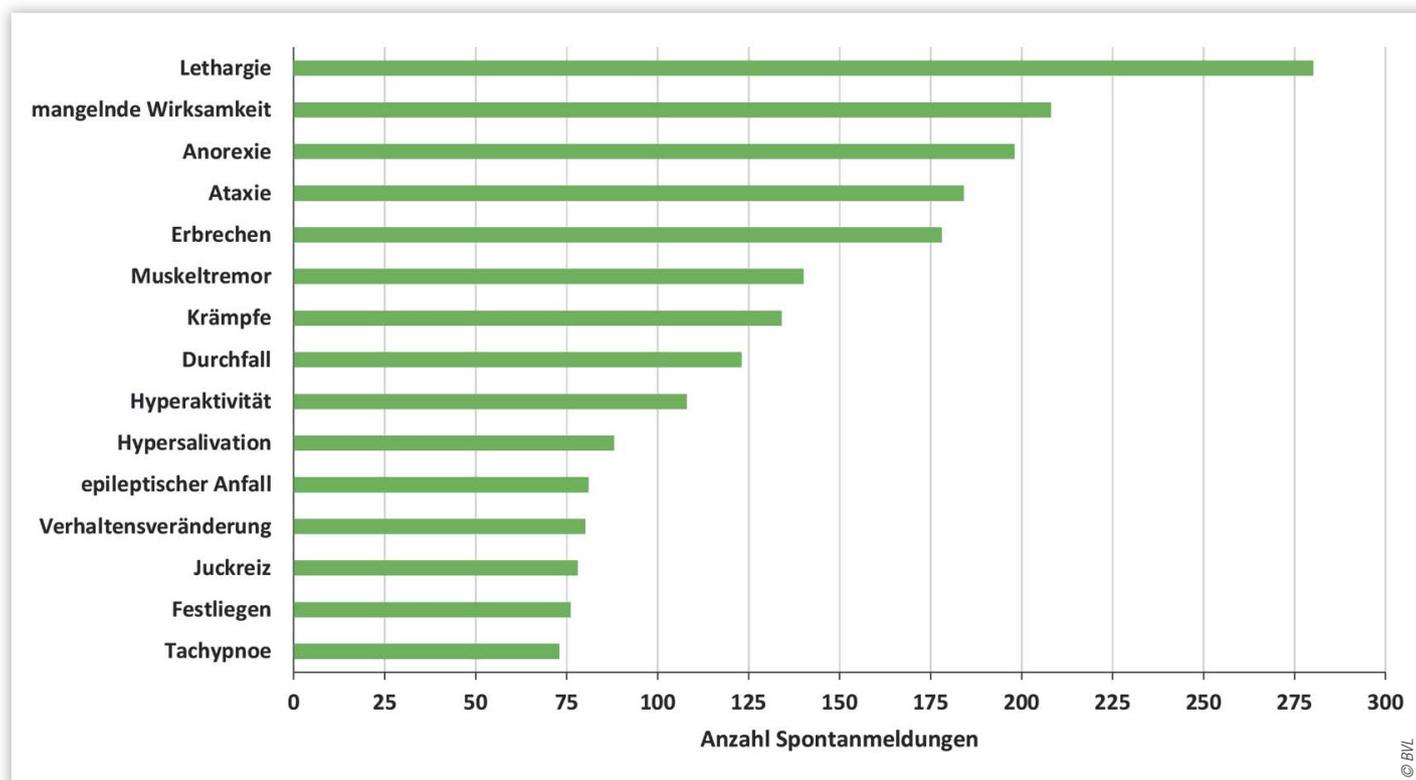


Abb. 5: Die 15 am häufigsten verwendeten VeDDRA-Kodierungen bezogen auf die Anzahl ihrer Nennungen in Spontanmeldungen zu Tieren (exkl. „Tod“). Innerhalb einer Meldung können mehrere VeDDRA-Kodierungen verwendet werden.

scheinlicher als bei Arzneimitteln, die nur kurzzeitig angewendet werden bzw. nur kurz wirksam sind. Auch durch ein Fortschreiten der chronischen Grunderkrankung kann es zum (erneuten) Auftreten von Symptomen kommen. Da bei Langzeitbehandlungen Co-Medikationen häufiger vorkommen, ist zudem u. a. das Risiko für ein Auftreten von Wechselwirkungen erhöht.

UAW-Symptome

Um eine standardisierte Erfassung und Auswertung der im Rahmen von UAW-Meldungen berichteten Symptome zu ermöglichen, werden diese, europaweit harmonisiert, anhand des Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs (VeDDRA) kodiert. **Abbildung 5** zeigt die im Jahr 2017 am häufigsten vergebenen klinischen Fachbegriffe nach VeDDRA. Die häufigsten Nennungen ergaben sich, analog zu den Vorjahren, für die Begriffe „Lethargie“, „mangelnde Wirksamkeit“, „Anorexie“, „Ataxie“ und „Erbrechen“.

Meldungen unerwünschter Wirkungen beim Menschen

Auch vermutete unerwünschte Wirkungen beim Menschen, die im Zusammenhang mit der Anwendung eines Tierarzneimittels stehen, werden durch das BVL erfasst und fließen in die Risikobewertung des Tierarzneimittels ein. Reaktionen können sowohl beim Anwender des Tierarzneimittels als auch bei weiteren Personen auftreten, etwa durch Kontakt zu einem behandelten Tier.

Im Jahr 2017 sind beim BVL 74 Spontanmeldungen über vermutete unerwünschte Tierarzneimittelreaktionen beim Menschen eingegangen. Dabei betrafen zwei Meldungen Reaktionen nach Anwendung eines Biozids. Eine Verwechslungsgefahr mit Tierarzneimitteln besteht v. a. bei antiparasitisch wirksamen Bioziden zur äußeren Anwendung am Tier. Auch antiparasitische Sprays und Vernebler zur Umgebungsbehandlung fallen unter die Biozid-Verordnung. Da Biozide nicht dem Arzneimittelrecht unterliegen, findet vonseiten des BVL keine Überwachung ihrer

Sicherheit und damit auch keine weitergehende Beurteilung der eingegangenen Fälle statt. Das BVL leitet die Meldung jedoch an das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) weiter.

Treten nach Anwendung eines Biozidproduktes unerwünschte Wirkungen bei Mensch oder Tier auf, können diese auch direkt an das BfR gemeldet werden (Tel. +49 30 18412-3460, giftdok@bfr.bund.de).

Wie bei den UAW-Meldungen zu Tieren ist im Jahr 2017 auch bei den Meldungen zu Menschen ein steigendes Aufkommen im Vergleich zu den Vorjahren zu beobachten (**Abb. 6**). Die Mehrheit der Fälle (65 von 72 Meldungen zu Tierarzneimitteln) wurde dem BVL durch pharmazeutische Unternehmer angezeigt. Für diese besteht eine gesetzliche Verpflichtung zur Meldung aller vermuteten UAWs, die beim Menschen im Rahmen der Anwendung von Tierarzneimitteln auftreten. Im Gegensatz zu UAWs bei Tieren gilt dabei eine 15-tägige Meldefrist für alle Fälle, unabhängig von der Schwere der gezeigten Symptomatik.

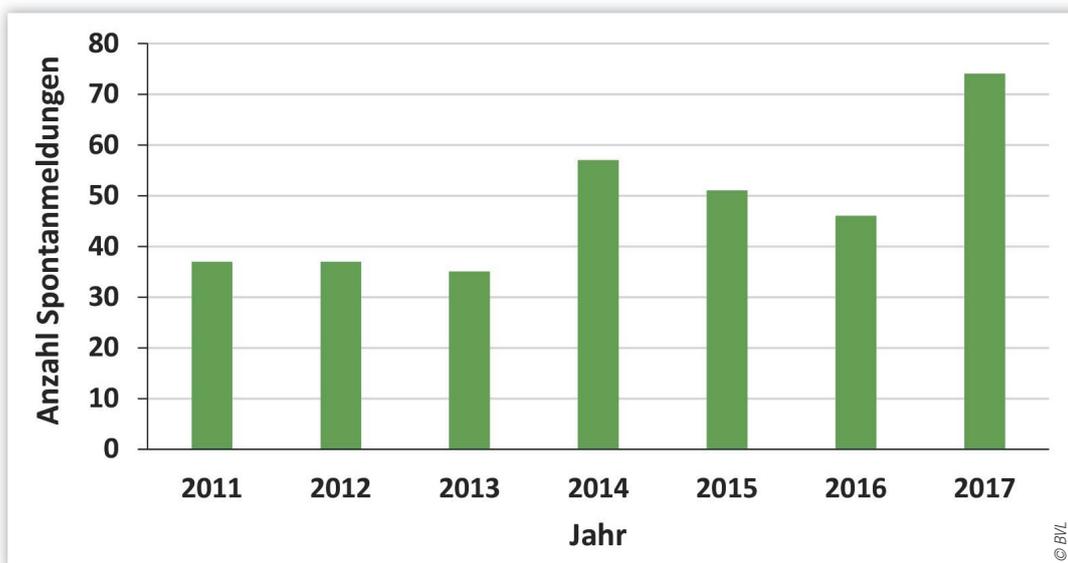


Abb. 6: Anzahl der Spontanmeldungen zu Menschen in Deutschland, Entwicklung des Meldeaufkommens in den Jahren 2011 bis 2017.

Wie in den Vorjahren traten unerwünschte Ereignisse beim Menschen v. a. im Zusammenhang mit der Verabreichung von Antiparasitika auf (Abb. 4). Präparate aus dieser Arzneimittelgruppe waren an 57 von 72 Meldungen beteiligt. Besonders häufig wurde das Auftreten unerwünschter Reaktionen nach Anwendung von Spot-on-Präparaten gemeldet. Der Kontakt zum Tierarzneimittel entstand meist über unbeabsichtigte Hautexposition des Menschen, z. B. durch Verschütten der Flüssigkeit beim Öffnen der Applikatoren oder während der Anwendung. Auch durch Haut-

kontakt mit einem kürzlich behandelten Tier, z. B. beim gemeinsamen Schlafen in einem Bett, kam es zu Symptomen beim Menschen. Eine Reihe von unerwünschten Ereignissen trat außerdem nach Kontakt mit Hunden und Katzen auf, die antiparasitisch wirksame Halsbänder trugen. Weitere Arzneimittelgruppen wie antibiotisch-, hormonell- oder herzwirksame Präparate waren im Jahr 2017 nur an wenigen Meldungen beteiligt.

Ebenso wie UAWs beim Tier werden klinische Symptome, die beim Menschen nach Exposition mit einem Tierarzneimittel auftreten, gemäß der VeDDRA-Terminologie kodiert. Die für 2017 am häufigsten verwendeten VeDDRA-Kodierungen beim Menschen waren „Hautveränderungen der Expositionsstelle“ (17 Nennungen), „Dermatitis und Ekzem“ (13 Nennungen) sowie „Juckreiz“ (11 Nennungen). Diese Symptome als Ausdruck einer Hautirritation sind typische unerwünschte Wirkungen, die in Zusammenhang mit der Anwendung von antiparasitisch wirksamen Spot-on-Präparaten oder Halsbändern beobachtet werden können. In einigen Fällen wurden diese Symptome aber auch nach Kontakt mit Tabletten, oralen Lösungen oder topischen Gelen berichtet. Ein weiteres Symptom, das im Jahr 2017 an insgesamt zehn Meldungen nach Anwendung eines Spot-on-Präparates beteiligt war, sind „klebrige Finger“. Hier berichteten die Anwender, in der Regel nach einem versehentlichen Verschütten eines Teils der Lösung beim Öffnen des Produktes, von Schwierigkeiten, dieses von der Haut zu entfernen. Das Produkt ließ sich durch Waschen mit Wasser und Seife nicht entfernen und verursachte ein klebriges Hautgefühl. Weitere Symptome, die in einer Häufigkeit von vier bis fünf Nennungen berichtet wurden, sind Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautrötungen, Augenirritationen und Durchfälle.

Insbesondere bei der Abgabe von Tierarzneimitteln zur Anwendung durch die Tierbesitzer sollten diese auf mögliche Risiken für den Anwender sowie ggf. zu ergreifende Vorsichtsmaßnahmen hingewiesen und die korrekte Verabreichung der Produkte wenn nötig demonstriert werden. Informationen zu spezifischen Anwendungs- und Vorsichtsmaßnahmen können der Packungsbeilage der jeweiligen Präparate entnommen werden.