

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
uaw@bvl.bund.de, www.bvl.bund.de

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

Dr. Regina Wolf
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen
Tel. +49 6103 77-1800
Fax +49 6103 77-12 79
vetmittelsicherheit@pei.de, www.pei.de

Meldung unerwünschter Ereignisse unter
www.vet-uaw.de

Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2022

Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen in Deutschland

Katrin Kirsch, Constance McDaniel

Ein wesentliches Kernelement der Pharmakovigilanz ist die Dokumentation und Auswertung von unerwünschten Ereignissen nach der Anwendung von Tierarzneimitteln. Hierdurch findet eine systematische Erfassung und Überwachung der Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln auch nach ihrer Zulassung statt. Dieser Bericht gibt einen Überblick der im Jahr 2022 beim BVL eingegangenen Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen nach Verabreichung von Tierarzneimitteln.

Pharmakovigilanz ist die Überwachung von Arzneimitteln nach deren Zulassung. In Deutschland liegt die Verantwortlichkeit für die Überwachung von Tierarzneimitteln beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und für Sera und Impfstoffe beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Meldungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) werden über das Spontanmeldesystem erfasst und vom BVL regelmäßig als Pharmakovigilanzreport veröffentlicht.

Nicht nur für praktizierende Tierärzt:innen, sondern auch für die Zulassungsinhaber und die

zuständigen regulatorischen Bundesoberbehörden war das Jahr 2022 mit Anwendung der Verordnung (EU) 2019/6 über Tierarzneimittel von Veränderungen geprägt. Viele altbewährte Arbeitsprozesse wurden auf den Kopf gestellt und in neuer Weise geordnet. Dazu gehörte auch das Spontanmeldesystem zur Meldung von UEs nach der Anwendung von Tierarzneimitteln. Die Periodischen Sicherheitsberichte (PSURs) gehören mittlerweile der Vergangenheit an. An ihre Stelle tritt nun das Signalmanagement als Instrument zur Überwachung der Sicherheit von Tierarzneimitteln. Grundlage für diesen statistischen Prozess bleiben jedoch die Berichte aus dem Spontanmeldesystem, also die Meldungen aus der Tierärzteschaft und von Tierhaltenden, die UEs nach der Anwendung von Tierarzneimitteln beobachten und ihre Erfahrungen der Pharmakovigilanz zur Verfügung stellen. Eine wichtige Neuerung in diesem Bereich sind die veränderten Meldewege und Fristen zum Einreichen der Meldungen für Zulassungsinhaber und Behörden bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Unterschied die alte Gesetzgebung eine Klassifizierung nach schwerwie-

genden und nicht-schwerwiegenden Ereignissen und hielt es für ausreichend, Meldungen mit nicht-schwerwiegendem Ereignis erst im PSUR und damit nicht elektronisch in die Datenbank zu melden, so zielt die neue Gesetzgebung darauf ab, dass alle Meldungen in gleichem Maße für weitergehende Analysen in der Datenbank zeitnah zur Verfügung stehen. Alle Meldungen werden elektronisch an die Pharmakovigilanzdatenbank der EMA übermittelt und für alle gilt nun eine 30-Tage-Frist für die Meldung. Durch diese neue Regelung erhöht sich die Anzahl jährlich übermittelter Meldungen beträchtlich. Betrachtet man die statistische Auswertung des Jahres 2022, sollte dies unbedingt berücksichtigt werden und die Ergebnisse nicht unreflektiert mit denen der Vorjahre verglichen werden. Bereits die gestiegene Anzahl an eingegangenen Meldungen (**Abb.1**) zeigt die Auswirkungen des neuen Rechts auf die Datenlage. Es muss auch bedacht werden, dass in der Statistik alle Meldungen aufgeführt werden, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang zwischen der Tierarzneimittelgabe und dem Auftreten des unerwünschten Ereignisses bestätigt wurde.

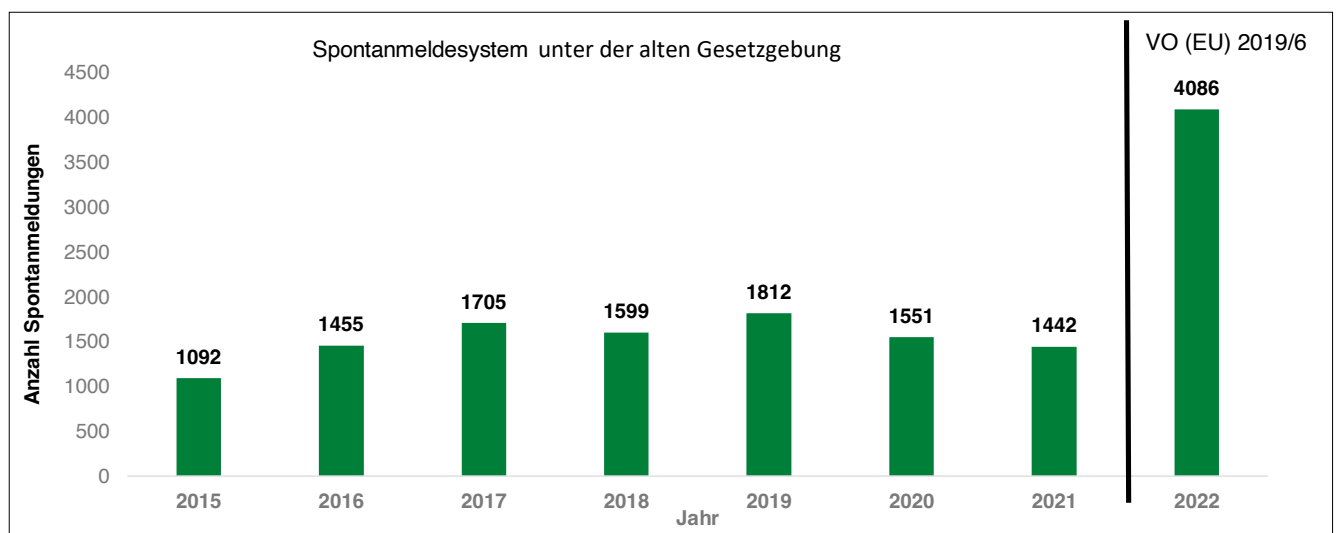


Abb. 1: Anzahl der im BVL eingegangenen Spontanmeldungen der Jahre 2014–2021, gegenübergestellt das Jahr 2022.

Meldequellen 2022

Wie auch in den vergangenen Jahren, wurde der überwiegende Anteil der Meldungen durch den Zulassungsinhaber an die Pharmakovigilanzdatenbank gesendet. Durch den starken Anstieg an der Gesamtzahl der Meldungen ist der Anteil an Meldungen durch die Zulassungsinhaber ebenfalls gestiegen, wohingegen Meldungen, die aus der Tierärzteschaft (255 Meldungen) und von Tierhaltenden (32 Meldungen) direkt an das BVL gesendet wurden, in ihrer Anzahl nahezu gleichblieben und ihr Anteil deshalb im Verhältnis prozentual gesunken ist.

Erfreulich und fruchtbar ist die Kooperation mit dem Giftdatenzentrum (GIZ) Mainz. Treten nach der Exposition mit einem Tierarzneimittel beim Menschen Symptome auf und wird Kontakt zum GIZ aufgenommen, werden diese Fallberichte in anonymisierter Form an das BVL weitergeleitet. Das BVL erhielt aus dieser Quelle 34 Meldungen. So konnten wichtige Erkenntnisse über die Anwendersicherheit von Tierarzneimitteln gesammelt werden. Näheres hierzu wird im Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse beim Menschen 2022“ erläutert (s. u.).

Abbildung 2 zeigt das Verhältnis von Meldungen in Bezug auf die verschiedenen Meldequellen.

Betroffene Tierarten sowie der Mensch 2022

Bei Betrachtung der betroffenen Spezies (**Tab. 1**), ist die gestiegene Anzahl der Meldungen nach der Exposition des Menschen mit Tierarzneimitteln auffällig. Diese Art der Meldungen unterlag bereits unter der alten Gesetzgebung einer Meldefrist von 15 Tagen, der Anstieg ist deshalb nicht auf die neuen gesetzlichen Vorgaben zurückzuführen. Die nun höhere Anzahl ergibt sich aus der Kooperation mit dem GIZ Mainz und verdeutlicht den Wert dieser Meldungen für die Anwendersicherheit.

Spezies	Anzahl Meldungen	Anzahl Individuen
Mensch	64	64
Tier	4022	69120
Hund	2544	2950
Katze	914	1337
Rind	238	2072
Pferd	196	315
Schwein	44	2640
Schaf	22	2206
Kaninchen	14	14
Ziege	6	58
Geflügel	5	57275
Meerschweinchen	5	11
Bienen (Völker)	4	9
Ratte	4	14
Alpaka/Lama	4	12
Taube	3	169

Tab. 1: Anzahl der Meldungen aufgeschlüsselt nach Spezies* und Anzahl der Individuen (2022)

*Weitere, oben nicht aufgeführte Spezies (Anzahl Fälle/Anzahl Individuen): Papagei (3/3), Wellensittich (2/2), Frettchen (2/2), Maus (1/8), Degu (1/5), Heuschrecke (1/5), Fisch (1/5) und je (1/1) = Esel, Eichhörnchen, Kanarienvogel, Hamster, Vogelspinne, Waldkauz, Eule, Igel

In der Verteilung der Meldungen und der Anzahl der betroffenen Individuen auf die verschiedenen Spezies sind kaum Veränderungen zu den Vorjahren ersichtlich. Nach wie vor betreffen die meisten Meldungen die Spezies Hund und Katze. An dritter Stelle steht neu das Rind. Dies lässt sich u. a. darauf zurückführen, dass Meldungen zur Überschreitung der Wartezeit (Rückstände im tierischen Lebensmittel) in den Vorjahren nicht der 15-tägigen Meldepflicht im Spontanmeldesystem unterlagen. Anders als in den Vorjahren ist auch eine Steigerung des Meldeaufkommens zu verschiede-

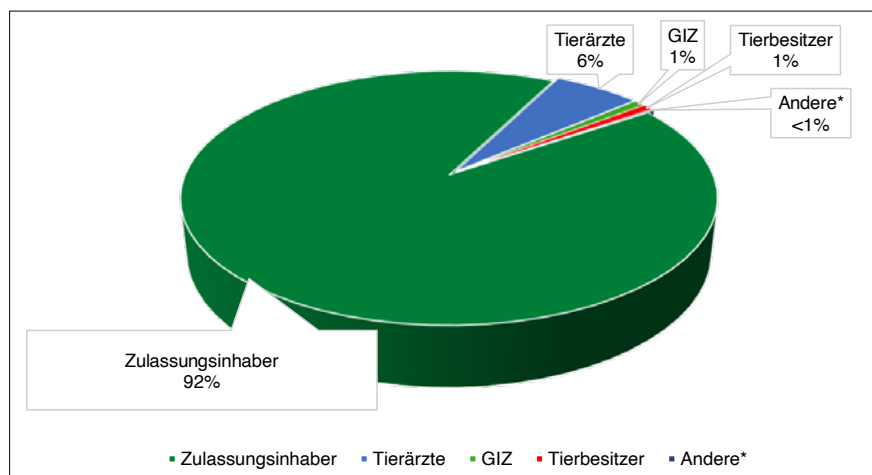


Abb. 2: Übersicht über das Verhältnis der Meldungen je Meldequelle für das Jahr 2022 (*andere = Untersuchungsamt, Apotheke, Behörde).

nen „Minor Species“ zu verzeichnen (Tierarten, für deren Behandlung kein ausreichend großer Absatzmarkt für Tierarzneimittel vorhanden ist, z. B. Ziervögel, Zierfische, Frettchen). Dies ist ein erfreulicher Trend, da gerade aus diesen Bereichen bisher wenig Pharmakovigilanzdaten vorliegen.

Tierarzneimittelgruppen 2022

Die Einteilung von Tierarzneimitteln in therapeutische Gruppen erfolgt anhand des ATCvet Codes (Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products). In **Tabelle 2** ist aufgeführt, welche Arzneimittelgruppen in den UE-Meldungen genannt wurden. Zu beachten ist, dass in einer UE-Meldung mehrere gleichzeitig verabreichte Tierarzneimittel genannt werden können.

ATCvet-Code	Anteil in Prozent
Antiparasitika	30,75
Hormonpräparate	25,23
Systemische Antinfektiva	9,31
Nervensystem	8,56
Dermatologika	5,99
Muskel- und Skelettsystem	5,89
Kardiovaskuläres System	3,29
Urogenitaltrakt und Sexualhormone	3,03
Sinnesorgane	2,98
Verdauungstrakt und Stoffwechsel	2,67
Respirationstrakt	1,09
Antineoplastika und Immunmodulatoren	0,93
Verschiedenes	0,29

Tab. 2: Verteilung der Tierarzneimittelgruppen in den UE-Meldungen (2022) nach ATCvet-Code, exklusive Immunologika, Blut und Blutzubereitungen

Auch hier konnte eine Verschiebung der Daten bezüglich der genannten ATCvet-Gruppen beobachtet werden. Schon in den Vorjahren standen die Antiparasitika an erster Stelle. Denn diese werden in großer Zahl, häufig prophylaktisch, bei vielen unterschiedlichen Spezies eingesetzt. Ein eher ungewöhnliches Bild ist jedoch der Stellenwert der Hormonpräparate in dieser Auflistung. Wie auch bei den Antiparasitika wird hier hauptsächlich eine mangelnde Wirksamkeit der Präparate beanstandet. Besonders betrifft dies ein Deslorelin-haltiges Implantat zur Erzielung einer vorübergehenden Unfruchtbarkeit bei gesunden, nicht kastrierten, geschlechtsreifen männlichen Hunden, Katzen, Frettchen und weiblichen Hunden (mit beschränkter Indikation). Zu beachten ist auch hier, dass es sich lediglich um den Verdacht eines unerwünsch-

ten Ereignisses handelt. Die Häufigkeit der Nennung steht nicht in Zusammenhang mit einem bestätigten Kausalzusammenhang und lässt ohne Betrachtung der Verkaufszahlen keinen Schluss auf die Inzidenz zu.

Unerwünschte Ereignisse 2022

Symptome, die bei einem unerwünschten Ereignis berichtet werden, müssen für die spätere Analyse vereinheitlicht und kodiert werden. Dazu dient der Symptomkatalog VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs). Die Anzahl der Nennungen von klinischen Symptomen entspricht nicht der Anzahl an Meldungen, da in einer Meldung mehrere Symptome aufgetreten sein können.

Zur besseren Übersicht wurden in **Abbildung 3** nur die 20 am häufigsten genannten Symptome aufgelistet. Deutlich steht hier die „mangelnde Wirksamkeit“ an erster Stelle. Wie bereits oben erwähnt, korreliert dieses Ereignis mit den am häufigsten genannten Tierarzneimitteln aus dem Be-

reich der Antiparasitika und der Hormonpräparate. Aber auch andere UEs im tierärztlichen Alltag werden mit einer mangelnden Wirksamkeit in Zusammenhang gebracht, so u. a. bei Anästhesien oder Euthanasien, aber auch bei therapeutischen Behandlungen. Auf Basis der neuen Datenlage ist nun zu beobachten, dass eher nicht-schwerwiegende Symptome wie Juckreiz, Erbrechen und Lethargie im Vordergrund stehen.

Unerwünschte Ereignisse beim Menschen 2022

Wie bereits beschrieben, konnte die Anzahl der Meldungen beim Menschen im Jahr 2022 durch eine Kooperation mit dem GIZ Mainz gesteigert werden. Auffällig und von großem Mehrwert für die Pharmakovigilanz war die Häufung von Meldungen über unbeabsichtigt aufgenommene Pergolid-haltige Tabletten für die Behandlung des Equinen Cushing-Syndroms durch Erwachsene aber auch Kinder, teilweise mit schwerwiegender Symptomatik. Dies veranlasste das BVL, mit anderen EU-Mitgliedstaaten in Kontakt zu treten, um ein einheitliches Bild über die tatsächliche Datenlage zu erhalten. Auch in einigen anderen Mitgliedsstaaten sind Daten aus den GIZs verfügbar und können zur Analyse herangezogen werden. Aktuell wird in den zuständigen Gremien über eventuell mögliche Risikominimierungsmaßnahmen beraten.

Abschließend noch der Hinweis, wie wichtig es ist, UEs an das BVL bzw. PEI zu melden. Die gemeldeten Berichte sind ein zentraler Baustein der Pharmakovigilanz und tragen erheblich zur Tierarzneimittelsicherheit bei. Meldungen können über das Onlineformular www.vet-uaw.de gesendet werden. Zusätzlich steht allen „Meldewilligen“ auch ein Formular zur Verfügung, das per Post, Fax oder E-Mail gesendet werden kann (Kontaktdaten s. o.). Sollten Sie diesbezüglich Anregungen oder Fragen haben, können Sie uns gerne unter der oben angegebenen E-Mail-Adresse kontaktieren.

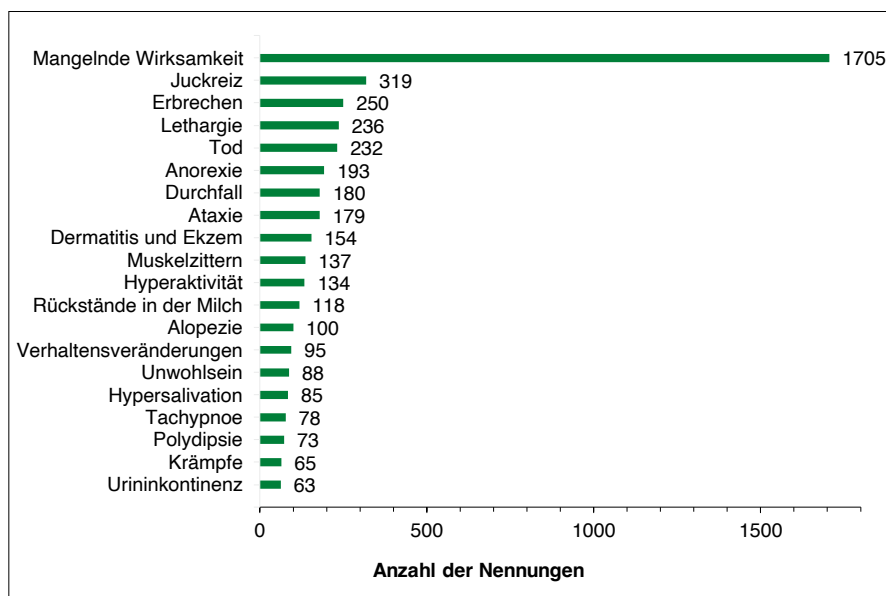


Abb. 3: Die 20 häufigsten Symptome aus den Spontanmeldungen (2022) nach VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs) kodiert.

Meldung unerwünschter Ereignisse

Ergebnisse einer Umfrage des BVL

Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) bedankt sich bei allen Teilnehmenden der Umfrage zu unerwünschten Ereignissen (UE), die vom 27.06. bis 15.08.2022 durchgeführt wurde. Die Teilnahme war entweder online (Ankündigung im Deutschen Tierärzteblatt) oder am Messestand des BVL auf der „vetexpo“ des 11. Leipziger Tierärztekongresses möglich. Die Fragen bezogen sich u. a. auf genutzte Informationsquellen, den bevorzugten Meldeweg sowie mögliche Schwierigkeiten bei der Meldung, wobei Mehrfachnennungen möglich waren.

Insgesamt haben 161 Personen an der Umfrage teilgenommen, wobei 62 Teilnehmende zum Zeitpunkt der Umfrage in der kurativen Praxis arbeiteten. Informationen über das BVL bzw. die Pharmakovigilanz erhielten über die Hälfte der Befragten (55 Prozent) durch das *Deutsche Tierärzteblatt*. Weitere häufig genannte Informationsquellen waren die BVL-Homepage (Gesamtbefragte 40 Prozent; kurative Praxis 21 Prozent) und VETIDATA (Gesamtbefragte 34 Prozent; kurative Praxis



Abb. 1: Messestand des BVL auf dem 11. Leipziger Tierärztekongress.

48 Prozent). Als bevorzugter Meldeweg wurde von der Mehrzahl der Umfrageteilnehmenden das Onlineformular angegeben (86 Prozent), wobei teilweise zusätzlich weitere Optionen ausgewählt wurden. Als mögliche Schwierigkeiten bei der Meldung wurde von den kurativ tätigen Tierärzt:innen insbesondere ein zu aufwändiger Meldeweg bzw. Schwierigkeiten, das Melden in den Arbeitsalltag zu integrieren, genannt (39 Prozent). Außerdem bestehen z. T. Unsicherheiten, wann es sich um eine UE handelt (26 Prozent) oder der Meldeweg ist nicht ausreichend bekannt (15 Prozent). Erfreulicherweise sahen aber auch 40 Prozent der in der kurativen Praxis tätigen Tierärzt:innen keine Schwierigkeiten bei der Meldung.

Die Umfrage liefert dem BVL wichtige Informationen darüber, wie in Zukunft eine Meldung von UE erleichtert bzw. gefördert werden könnte und an welchen Stellen möglicherweise noch ein erhöhter Kommunikationsbedarf besteht. So fehlen den Tierärzt:innen z. T. Informationen darüber, was genau eine UE ist und wie diese gemeldet werden kann. Das Onlineformular wurde von der Mehrheit der Teilnehmenden als wirkungsvoller Meldeweg angesehen, dieses soll in Zukunft zur Erleichterung der Nutzung weiterentwickelt werden. Die verbreitete Nutzung des Deutschen Tierärzteblatts und von VETIDATA als Informationsquelle zum Thema Pharmakovigilanz bestätigt die Wichtigkeit der bestehenden Zusammenarbeit.

BVL

Informationen in Kürze

Enrofloxacin – schwerwiegende Reaktionen nach nicht-bestimmungsgemäßem Gebrauch möglich

Präparate mit dem antimikrobiellen Wirkstoff Enrofloxacin sind in der Tiermedizin bereits seit langer Zeit etabliert und bei einer Vielzahl verschiedener Indikationen im Einsatz. Die Präparate weisen im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit auf, bekannte Nebenwirkungen sind beispielsweise gastrointestinale Störungen sowie lokale Gewebereaktionen nach Injektion. Schwerwiegende Reaktionen können allerdings bei nicht-bestimmungsgemäßem Gebrauch der Präparate vorkommen. Eine Fluorchinolon-induzierte Retinopathie mit teilweise irreversibler Blindheit kann bei Katzen nach einer Überdosierung des Wirkstoffs auftreten, wobei weitere Einflussfaktoren vermutet werden. Die in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungen sollten deshalb v. a. bei Katzen unbedingt eingehalten werden. Weitere Informationen zu bestehenden Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, empfohlenen Dosierungen sowie möglichen Wechselwirkungen finden sich in der Packungsbeilage der Präparate und sollten bei der Anwendung beachtet werden. Eine Information der Tierhaltenden über mögliche Risiken der Tierarzneimittelanwendung ist in jedem Fall sinnvoll.

BfR warnt vor Permethrin-haltigen „Spot-on“-Produkten

Um Haustiere vor Parasiten zu schützen, werden neben Tierarzneimitteln auch andere frei verkäufliche „Spot-on“-Präparate auf dem

Markt angeboten. Die Abgrenzung zu Tierarzneimitteln ist für Verbraucher:innen nicht immer offensichtlich. Einige Produkte für Hunde können Wirkstoffe enthalten, die für Katzen schlecht verträglich sind.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) rät dazu, sich die Inhaltsstoffe des Produktes genau anzusehen: Hinter Bezeichnungen wie Permethrin, Pyrethroide, Pyrethrin und Chrysanthemenextrakt verbergen sich Stoffe, die für Katzen gesundheitsschädigend sein können und daher nicht bei Katzen angewendet werden dürfen. Aber auch bei Erzeugnissen, die nicht direkt am Tier, sondern nur im Umfeld des Tieres angewendet werden, ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn Katzen in demselben Haushalt leben. Weiterführende Informationen s. www.bfr.bund.de/cm/343/spot-on-produkte-parasitenmittel-fuer-hunde-nicht-bei-katzen-anwenden.pdf.

Das BVL hat in einer Publikation im Jahr 2020 ebenfalls auf diese Gefahr hingewiesen [1]. In dem Artikel werden beispielhaft noch weitere Produktgruppen benannt, die nach der Anwendung zu unerwünschten Reaktionen führen können und es wird dargestellt, welche Meldemöglichkeiten der Tierärzteschaft und den Verbraucher:innen in diesem Fall zur Verfügung stehen.

[1] S Sander; D Neubert (2020): Vorsicht, Verwechslungsgefahr! Unerwünschte Reaktionen bei der Anwendung von Tierarzneimitteln, Bioziden & Co. und Meldewege. In: Der Praktische Tierarzt 101, S. 242–249. DOI: 10.2376/0032-681X-2002.