

## BVL/PEI

Bundesamt für Verbraucherschutz  
und Lebensmittelsicherheit (BVL)  
Abteilung Tierarzneimittel

Dr. Constance McDaniel  
Gerichtstr. 49, 13347 Berlin  
Tel. +49 30 18444304-44  
Fax +49 30 18444-89999  
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

# Arzneimittelsicherheit aus verschiedenen Blickwinkeln

## Beispiele aus der Pharmakovigilanz mit One-Health-Relevanz

Sabine Tannert, Ann Neubert und Constance McDaniel

**Kennen Sie das auch? Diese Anekdote zu einer „missglückten“ Tierarzneimittelanwendung, die Sie mit Kolleg:innen teilen oder die zu einer Änderung Ihres Behandlungsschemas geführt hat? Haben Sie dies als unerwünschtes Ereignis (UE) an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) gemeldet? Was abseits des klassischen Nebenwirkungsverdachts noch als Meldung relevant sein kann und welchen Effekt auch einzelne Meldungen für die Sicherheit von (Tier-)Arzneimitteln für Tier, Mensch und Umwelt haben können, darüber soll dieser Artikel anhand einiger praktischer Beispiele informieren.**

### Risiken der topischen Hormonersatztherapie mit Humanarzneimitteln für Haustiere und Kinder

Durch eine praktizierende Tierärztin wurde das BVL im Jahr 2020 darüber informiert, dass Hunde mit klinischen Symptomen eines Hyperöstrogenismus reagiert hatten, nachdem die Besitzerinnen ein östrogenhaltiges, topisches Humanarzneimittel bei sich selbst auf der Haut angewendet hatten. Die für Humanarzneimittel zuständige Schwesterbehörde – das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) – und das BVL recherchierten in ihren jeweiligen Pharmakovigilanz-Datenbanken sowie der Literatur und fassten die Erkenntnisse in einem gemeinsamen Artikel zusammen [1].

Bei den Recherchen wurde deutlich, dass unter den Haustieren nicht nur Hunde, sondern auch Katzen von diesen UE betroffen sein können, diese allerdings andere klinische Symptome als Hunde zeigen. Hunde reagieren v. a. mit Alopezie, Zitzenhyperplasie, Feminisierung und Läufigkeitsstörungen. Katzen hingegen zeigen neben Zitzenhyperplasie und Störung des Östrus insbesondere Verhaltensänderungen (Hyperaktivität, Vokalisieren, Unsauberkeit).

Auch bei Kindern wurde eine unbeabsichtigte Übertragung der Wirkstoffe aus Humanarzneimitteln zur topischen Hormonersatztherapie beobachtet. Die bei Kindern häufiger beschriebenen Fallberichte infolge einer Exposition gegenüber topisch verwendetem Testosteron lassen vermuten, dass diese Fälle in der Veterinärmedizin bei Haustieren unterdiagnostiziert sein könnten. Klinische Symptome eines Hyperandrogenismus bei Tieren könnten u. a. Verhaltensänderungen (gesteigerte Aggressivität, Libido), fettige Seborrhö, Leberfunktionsstörungen, Prostatahyperplasie und Cliteromegalie sein.

Europaweit wurden 2022 die Fachinformationen der betroffenen estradiolhaltigen Humanarzneimittel einheitlich so angepasst, dass das

Risiko für Kinder sowie mögliche Risikominimierungsmaßnahmen nun klar benannt werden [2]. Teil der Risikominimierungsmaßnahmen ist es, anderen Personen – insbesondere Kindern – nicht zu erlauben, mit der exponierten Hautregion in Berührung zu kommen und die Anwendungsstelle ggf. mit Kleidung zu bedecken.

Parallel zu den Entwicklungen in der Humanpharmakovigilanz erfolgte 2022 ein Austausch zwischen den europäischen Tierarzneimittelbehörden. Die schwedische Behörde publizierte ebenfalls einen Artikel zur Problematik [3].

Um Sie in Ihrer täglichen Arbeit zu unterstützen, hat das BVL Handouts zur Abgabe an Tierbesitzende entwickelt, welche Sie sich hier downloaden können: [bvl.bund.de/tam-downloads](https://www.bvl.bund.de/tam-downloads)



Um die Tierärzteschaft in Deutschland weiter für das Thema sekundärer Hyperöstrogenismus und Hyperandrogenismus zu sensibilisieren, publizierte das BVL Kurzmeldungen im *Deutschen Tierärzteblatt*, Social-Media-Beiträge, Informationen auf der eigenen Homepage, Presseinformationen und einen Artikel in „Der Praktische Tierarzt“ [4]. Teil der Risikokommunikation des BVL waren außerdem mehrere Vorträge bei tiermedizinischen Fachtagungen im Jahr 2023.

Eine einzelne Meldung durch engagierte Tierärzt:innen kann also sehr viel für die (Tier-)Arzneimittelsicherheit und die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt bewirken.

### Risiken Pergolid-haltiger Tierarzneimittel für den Menschen

Bei unfallartigen oder versehentlichen Expositionen mit Tierarzneimitteln wenden sich Betroffene oder deren Angehörige häufig an Giftinformationszentren (GIZ). Daher startete das BVL im Oktober 2021 eine Kooperation mit dem Giftinformationszentrum Mainz. In dem zweijährigen Projekt übermittelte das GIZ Kurzberichte zu symptomatischen Expositionen von Menschen gegenüber Tierarzneimitteln, die im Rahmen der Beratungstätigkeit dokumentiert wurden.

Eine Problematik, zu der das GIZ Mainz häufiger beraten musste, war die versehentliche Einnahme von Tabletten für Pferde mit dem Wirkstoff

Pergolid, entweder durch Verwechslung mit eigener Medikation oder durch Verzehr präparierter Lebensmittel (Apfel, Möhre, Brot). Dies kann bei den Betroffenen beispielsweise zu Schwindel und Bewusstlosigkeit führen. In einem Fall wurde der Patient aufgrund von Vorerkrankungen stationär beobachtet und erlitt in dieser Zeit einen Herzstillstand, konnte jedoch erfolgreich reanimiert werden. Aufgrund der Häufigkeit und der potenziell schwerwiegenden Auswirkungen stellte das BVL dieses Thema im EU-Gremium Pharmacovigilance Working Party vor und fragte bei den zuständigen Behörden anderer EU-Mitgliedstaaten nach ähnlichen Fällen. Während die GIZ in Frankreich seit Jahren Beratungsfälle im Zusammenhang mit Tierarzneimitteln an die dortige Schwesterbehörde des BVL melden, zeigte sich in den Antworten anderer Mitgliedstaaten, dass dort, wie in Deutschland, derartige Informationen bisher aufgrund mangelnder Regelungen nicht weitergeleitet wurden. Da gezielte Nachfragen ergaben, dass ähnliche Fälle auch in mehreren anderen Mitgliedstaaten beobachtet wurden, werden auf EU-Ebene zurzeit Risikominierungsmaßnahmen für die betreffenden Präparate abgestimmt.



Abb. 1: Social-Media-Beitrag des BVL zum Thema Pergolid

Als Teil seiner Risikokommunikation veröffentlichte das BVL u. a. eine Pressemitteilung und verschiedene Social-Media-Beiträge (Abb. 1), die sich auch an Pferdehaltende richteten. Aktuell steht es auch im Austausch mit der zuständigen Berufsgenossenschaft.

Tierärzt:innen sollten bei Abgabe von Medikamenten regelmäßig auch auf eine korrekte Lagerung hinweisen: getrennt von Lebensmitteln oder Humanarzneimitteln und außerhalb der Reichweite von Kindern. Erhalten Sie Kenntnis davon, dass es bei Tierhaltenden oder tierärztlichem Personal zu gesundheitlichen Problemen im Zusammenhang mit Tierarzneimitteln kam, melden Sie dies bitte als UE.

### Risiken für die Umwelt nach Euthanasie mit Pentobarbital: Tierkörperbeseitigung ernst nehmen

Der Verzehr von Gewebe oder Blut von mit Pentobarbital euthanasierten Tieren durch andere Tiere (z. B. Hunde, Aasfresser inkl. geschützte Vogelarten) kann bei diesen zu Intoxikation, Anästhesie und sogar zum Tod führen. Dies bezieht sich natürlich nicht nur auf das aktive Verfüttern, sondern auch auf die versehentliche Aufnahme. Dem BVL wurden in den letzten Jahren sieben UE gemeldet, in denen Hunde nach der Aufnahme von ganzen Tieren (Meerschweinchen), aber auch Blut oder Körperteilen von mit Pentobarbital euthanasierten Tieren z. T. schwere klinische Symptome wie Sedation, Koma, Krämpfe und Atemnot entwickelten.

Dies kann auch wildlebende Tiere betreffen, wie der Fall eines Bartgeiers belegt, der in Spanien tot aufgefunden wurde und bei dem in der toxikologischen Untersuchung im Mageninhalt und in der Leber Pentobarbital nachgewiesen wurde [5]. Darüber wurden das BVL und alle weiteren europäischen Schwesterbehörden durch Spanien informiert und es wurde erfragt, ob ähnliche Fälle auch in anderen Mitgliedstaaten auftraten. Das BVL befragte deutsche Untersuchungslaboratorien und Pharmakovigilanzzentren und erhielt so Kenntnis von etwa 40 Fällen, bei denen in Wildtieren (v. a. streng geschützte Greifvögel) bei einer toxikologischen Untersuchung Pentobarbital nachgewiesen wurde. Die hohe Anzahl mag zunächst überraschen, sie passt aber zu den Erkenntnissen eines Übersichtsartikels, der weltweit über 125 Fälle sekundärer Pentobarbitalintoxikationen mit 432 betroffenen Tieren (Wildtiere, Zootiere, Haustiere) berichtet [6].

Barbiturate sind in der Umwelt lange und gegenüber Kochtemperaturen äußerst stabil. Ein Fallbericht aus Amerika dokumentiert die schwere Intoxikation zweier Hunde nach Aufnahme von Teilen eines Pferdekadavers, der bereits mehr als 2 Jahre zuvor nach Euthanasie vergraben worden war [7]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer ordnungsgemäßen Entsorgung von euthanasierten Tieren. Die Tierkörper sollten in Übereinstimmung mit den nationalen Rechtsvorschriften so entsorgt werden, dass andere Tiere oder Wildtiere keinen Zugang zu ihnen haben.

Bitte weisen Sie Tierhaltende auf die gesetzlichen Bestimmungen hin, wenn Sie Kadaver von Haustieren nach der Euthanasie mit Pentobarbital aushändigen bzw. zurücklassen. Insbesondere im Winter kann sich das Graben eines erforderlich tiefen Lochs als Herausforderung darstellen. Daher kann die Entsorgung über die Tierkörperbeseitigung oder ein Tierkrematorium eine bessere Wahl sein, um zu vermeiden, dass Kadaver durch Aasfresser wieder ausgegraben werden. Nach § 27 Abs. 3 Tierische Nebenprodukte-Beseitigungsverordnung (TierNebV) dürfen einzelne Körper von Heimtieren auf einem von der Behörde zugewiesenen Platz (Tierfriedhof) oder dem Tierhaltenden gehörenden Gelände, jedoch nicht in Wasserschutzgebieten und nicht in unmittelbarer Nähe öffentlicher Wege und Plätze vergraben werden. Die Tierkörper müssen mit einer mindestens 50 cm starken Erdschicht, gemessen vom Rand der Grube, bedeckt sein. Bitte beachten Sie auch die lokal geltenden Allgemeinverfügungen, die ggf. weitere Einschränkungen enthalten können, wie z. B. in Bremen, wo eine Bestattung von Haus- und Heimtieren auf dem eigenen Grundstück aus umweltrechtlichen Gründen nicht erlaubt ist. Viele dieser Allgemeinverfügungen sehen vor, dass die Tierkörper unverzüglich zu vergraben sind und ein Lagern bzw. Zwischenlagern nicht erlaubt ist.

EU-weit informieren die zuständigen Behörden die Tierärzteschaft, Untersuchungsämter und Institutionen, die sich mit dem Schutz wildlebender Tiere befassen, über die Problematik und rufen dazu auf, ihnen alle beobachteten UE im Zusammenhang mit Tierarzneimitteln zu melden, unabhängig davon, ob wildlebende Tiere oder Haustiere betroffen sind.

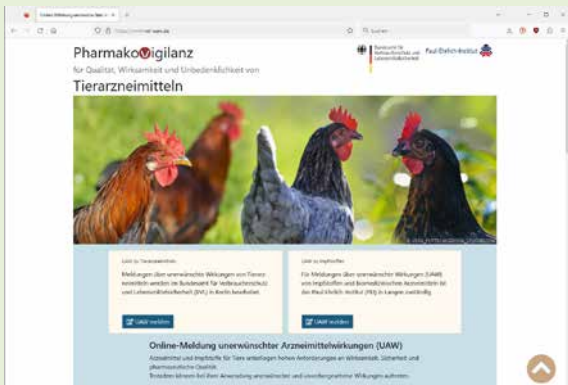
### Ohne Sie geht es nicht

Um aus Einzelmeldungen einen Handlungsbedarf erkennen und kommunizieren zu können, bedarf es einer guten Datenqualität. Selbstverständlich ist auch die Quantität von Meldungen von Bedeutung. Jedoch sind viele Meldungen mit wenig Informationen i. d. R. weniger geeignet, Muster abzubilden, als wenige Meldungen mit vielen Informationen. Sehr knappe UE-Meldungen führen häufig zu Rückfragen, wenn beispielsweise die Anzahl der betroffenen Tiere nicht abgeschätzt werden kann, die Zeit zwischen der Verabreichung des Tierarzneimittels und dem Eintreten des Ereignisses unklar oder die Gabe weiterer Tierarzneimittel im zeitlichen Zusammenhang mit dem Ereignis wahrscheinlich ist.

**Unterstützen Sie uns mit soliden und aussagekräftigen Daten!** Beschreiben Sie Muster, die Sie erkennen, benennen Sie gern auch die Motivation für Ihre Meldung und machen Sie möglichst konkrete Angaben zu den beobachteten Fällen. **Ihre Angaben werden vertraulich behandelt!** Manchmal sind Angaben zu Vorbehandlung oder bereits durchgeführter Diagnostik unerlässlich zur Einordnung eines Falls, manchmal ist auch die Angabe der betroffenen Rasse(n) besonders relevant. Mit detaillierten Meldungen und der Beantwortung eventueller Rückfragen helfen Sie uns, unsere Arbeit gut zu machen. Scheuen Sie sich nicht, mit uns in Kontakt zu treten!

## Onlinemeldung unerwünschter Ereignisse unter [www.vet-uaw.de](http://www.vet-uaw.de)

Bitte tragen auch Sie zur Tierarzneimittelsicherheit bei und melden den Verdacht auf unerwünschte Ereignisse online unter [www.vet-uaw.de](http://www.vet-uaw.de), per E-Mail an [uaw@bvl.bund.de](mailto:uaw@bvl.bund.de), per Fax oder Brief (Kontakt s. Rubrikkopf) oder mit dem Meldebogen (s. S. 37).



Wenn Sie persönlich mit uns ins Gespräch kommen wollen, freuen wir uns auf Ihren Besuch an unserem Messestand auf dem 12. Leipziger Tierärztekongress.

### Literatur

- [1] Bick N, Neubert A, Kayser C, Kammler HJ (2022): Akzidentelle Übertragung topisch angewandter Sexualhormone auf Kinder und Haustiere. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2: 15–26.
- [2] European Medicines Agency: PSUSA/00010440/202108. [www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/estradiol-except-cream/balm/emulsion-application-female-genital-area-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments/00010440/202108\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/estradiol-except-cream/balm/emulsion-application-female-genital-area-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments/00010440/202108_en.pdf). Letzter Zugriff am 06.12.2023.
- [3] Sjöström K, Mount J, Klocker AK, Arthurson V (2022): A review of adverse events in animals and children after secondary exposure to transdermal hormone-containing medicinal products. Vet Rec Open 9(1): e48
- [4] Neubert A, Walter B, Wildermuth B (2023): Hyperöstrogenismus und Hyperandrogenismus bei Hunden und Katzen infolge sekundärer Exposition. Der Praktische Tierarzt 104: 1 158–1 171.
- [5] Herrero-Villar M, Sánchez-Barbudo I, Cardona-Cabrera T, Höfle U, Sánchez-Cano A, Bagueña G, Mateo R (2023): Pentobarbital intoxication as a potential underlying cause for electrocution in a bearded vulture. Vet Res Commun. DOI: 10.1007/s11259-023-10093-2.
- [6] Wells K, Butterworth A, Richards, N (2020): A review of secondary pentobarbital poisoning in scavenging wildlife, companion animals and captive carnivores. J Vet Forensic Sci 1(1): 1–15.
- [7] Kaiser AM, McFarland W, Siemion RS, Raisbeck MF (2010): Secondary pentobarbital poisoning in two dogs: a cautionary tale. J Vet Diagn Invest 22(4): 632–634.

### Korrespondenz

#### Sabine Tannert

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL),  
Gerichtstr. 49, 13347 Berlin, [uaw@bvl.bund.de](mailto:uaw@bvl.bund.de)

## Informationen in Kürze

### Vorsicht bei Umwidmung von Otologika auf Katzen!

Die Otitis externa zählt zu den häufigsten Erkrankungen des Hundes und auch Katzen werden regelmäßig mit topischen Otologika behandelt. Doch nicht alle für Hunde zugelassenen Präparate sind auch für Katzen verträglich. So ist in der Packungsbeilage der Präparate Osurnia® und Neptra® beschrieben, dass eine Anwendung bei Katzen vermieden werden sollte. Beobachtungen nach der Markteinführung zeigten, dass die Anwendung dieser Präparate bei Katzen mit neurologischen Symptomen (einschließlich Ataxie, Horner-Syndrom mit Nickhautvorfall, Miosis, Anisokorie), Störung des Innenohrs (Kopfschiefhaltung) und systemischen Symptomen (Anorexie und Lethargie) assoziiert sein kann.

Anpassungen der Anwendungsbedingungen können auch bei bereits seit längerer Zeit zugelassenen Präparaten, z. B. aufgrund von Erkenntnissen aus der Pharmakovigilanz, erfolgen. Das BVL empfiehlt deshalb, die Packungsbeilagen regelmäßig und insbesondere vor einer Umwidmung zu prüfen.

### Hilfsstoffe als Auslöser unerwünschter Ereignisse

Hilfsstoffe sind ein wichtiger Bestandteil von Tierarzneimitteln. Als solche beeinflussen sie nicht nur deren Darreichungsform, Stabilität und Bioverfügbarkeit, sondern können ebenso wie die arzneilich wirksamen Bestandteile unerwünschte Ereignisse (UE) hervorrufen. Die Herstellung eines konkreten Zusammenhangs zwischen bestimmten Hilfsstoffen und beobachteten UE wird dadurch erschwert, dass der gleiche Hilfsstoff in Präparaten mit unterschiedlichen Wirkstoffgruppen, Formulierungen oder Anwendungsgebieten enthalten sein kann. Zudem treten viele der UE (z. B. Überempfindlichkeitsreaktionen) nur bei einer sehr geringen Anzahl der behandelten Tiere auf. Insbesondere bei Nutztieren ist von einem „Underreporting“ auszugehen.

Zwei Artikel, die in den letzten Jahren erschienen sind, geben einen Überblick über mögliche UE im Zusammenhang mit Hilfsstoffen: Während der erste Artikel, erschienen in *Der Praktische Tierarzt*, einen Überblick über die Meldungen von UE in der nationalen Pharmakovigilanz-Datenbank des BVL gibt, beinhaltet der zweite – erschienen im *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* – eine umfassende Übersicht über verschiedene Hilfsstoffe und damit verbundene UE aus human- und veterinärmedizinischen Studien und Fallberichten. Bei vielen der vorgestellten Hilfsstoffe fehlen derzeit Informationen zu toxikologisch relevanten Konzentrationen und spe-

ziesspezifischen Besonderheiten. Um die Datenlage zu verbessern, werden Tierärzt:innen gebeten, UE-Verdachtsfälle im Zusammenhang mit Hilfsstoffen unter [www.vet-uaw.de](http://www.vet-uaw.de) zu melden. Die vollständige Auflistung aller in einem Präparat enthaltenen Hilfsstoffe kann der Fachinformation entnommen werden. Diese ist online z. B. unter [pharmnet-bund.de](http://pharmnet-bund.de) oder – für angemeldete Nutzerinnen und Nutzer – bei [vetidata.de](http://vetidata.de) verfügbar.

Quellen:

- [1] Bolda S, Neubert A (2021): Hilfsstoffe in Tierarzneimitteln – mögliche Auslöser unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Der Praktische Tierarzt* 102: 922–934
- [2] Thomazini VC et al. (2023): Impact of concerning excipients on animal safety: insights for veterinary pharmacotherapy and regulatory considerations. *DARU J Pharm Sci*. DOI: 10.1007/s40199-023-00486-8.

### Ausbau der Pharmakovigilanzzentren – Kooperation mit der LMU München

Seit April 2023 gibt es eine erneute Kooperation zwischen dem BVL und dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. Die regionalen Pharmakovigilanzzentren an den tierärztlichen Bildungsstätten in Deutschland fungieren für die Universitätskliniken vor Ort als Kontaktstelle für Fragen zur Pharmakovigilanz. Aber auch für weitere tierärztliche Praxen stehen die Zentren gerne mit ihrem fachlichen Wissen zur Verfügung. Die Pharmakovigilanzzentren nehmen UE-Meldungen auf, leiten diese an das BVL weiter und bearbeiten wissenschaftliche Projekte zu Pharmakovigilanz-relevanten Fragestellungen. Sie unterstützen das BVL somit aktiv dabei, seine gesetzlichen Aufgaben im Rahmen der Pharmakovigilanz wahrzunehmen und tragen so zu einer Erhöhung der Tierarzneimittelsicherheit bei.

Als Projekt befasst sich das Pharmakovigilanzzentrum München mit dem Thema „Erfassung der aktuell erforderlichen Dosierungen von antimikrobiellen Tierarzneimitteln beim Schwein“ und arbeitet hierbei eng mit dem Schweinegesundheitsdienst des Tiergesundheitsdienstes Bayern e. V. zusammen. Des Weiteren wird eine Videosprechstunde zur Pharmakovigilanz eingeführt, die sämtlichen Kolleg:innen offensteht. Weitere Kooperationen bestehen bereits mit der Justus-Liebig-Universität Gießen, der Freien Universität Berlin und der Universität Leipzig.