



Bundesamt für  
Verbraucherschutz und  
Lebensmittelsicherheit

# **Gemeinsamer Abschlussbericht der Pharmakovigilanz-Kooperation mit dem Giftin- formationszentrum der Länder Rheinland-Pfalz und Hessen sowie für das Saarland an der Uni- versitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Uni- versität Mainz**

Projektzeitraum 01.10.2021-30.09.2023

Im Zeitraum vom 01.10.2021 - 30.09.2023 bestand eine vertraglich geregelte Pharmakovigilanz- Kooperation zwischen dem Giftinformationszentrum der Länder Rheinland-Pfalz und Hessen sowie für das Saarland an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (GIZ Mainz) und dem BVL. In diesem Rahmen wurden symptomatische Humanexpositionen durch Tierarzneimittel, die dem GIZ Mainz bekannt wurden, pseudonymisiert an das BVL übermittelt und gingen auf diese Weise in das Spontanmeldesystem ein. Um dies zu ermöglichen, wurde vom BVL eine Liste mit den in Deutschland zugelassenen und registrierten ca. 3 500 Tierarzneimitteln zur Integration in die Beratungsdatenbank des GIZ Mainz bereitgestellt, welche mit den dort vorhandenen ca. 2 200 als Tierarzneimittel kategorisierten Produkten abgeglichen wurden, wodurch sich die Anzahl auf ca. 4 700 tatsächliche und potentielle Tierarzneimittelinträge in der GIZ-Datenbank erhöhte (1 000 Tierarzneimittel konnten bei Namensgleichheit zusammengeführt werden). Das GIZ Mainz ist eines von sieben GIZ in der Bundesrepublik Deutschland.

Nach einem Besuch zweier BVL-Mitarbeiterinnen im GIZ Mainz im Jahr 2019, führte am 13.01.2022 das BVL einen Einführungsworkshop mit dem GIZ Mainz durch, der neben einem besseren Kennenlernen der Vertragspartner inkl. Vorstellung der Aufgaben der Abteilung 3 des BVL das Ziel verfolgte, sich intensiv über die rechtlichen Grundlagen, Prozesse, Datenbanken, Verantwortlichkeiten und wichtigen Erkenntnisse im Bereich der Veterinärpharmakovigilanz auszutauschen.

Im Zeitraum vom 01.10.2021 - 30.09.2023 wurden 66 symptomatische Humanexpositionen im Zusammenhang mit Tierarzneimitteln durch das GIZ Mainz gemeldet. Im gleichen Zeitraum gingen insgesamt 136 Meldungen zu symptomatischen Humanexpositionen im BVL ein, d.h. 49% aller Meldungen zur Anwendersicherheit erfolgten durch das GIZ Mainz. 10 Fälle konnten durch andere GIZ auf Nachfrage bereitgestellt werden und 6 Fälle wurden durch eine Kooperation mit der Berufsgenossenschaft SVLFG übermittelt. Durch eine Zusammenarbeit mit dem Isokomp-Netzwerk wurden 5 Fälle übermittelt. Die klassischen Meldequellen des Spontanmeldesystems, die pharmazeutische Industrie (46 Fälle) und Tierarztpraxen und Tierhaltende (3 Fälle) machten insgesamt nur 36% des Fallaufkommens aus.

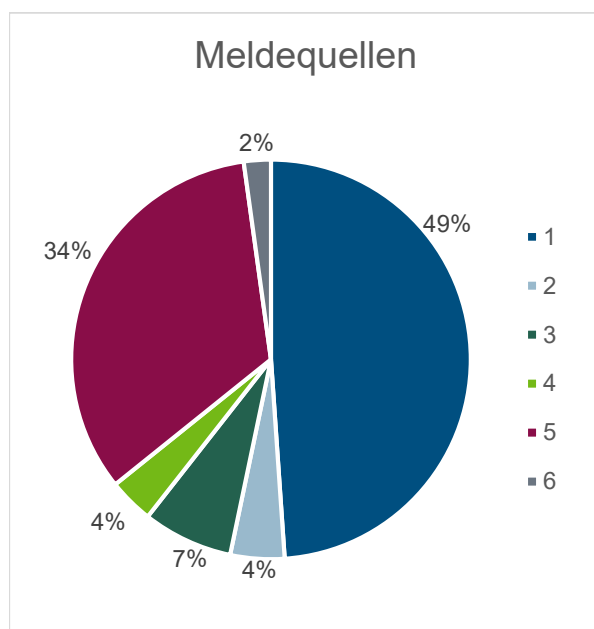


Abb.1 prozentuale Verteilung der Meldequellen symptomatischer Humanexpositionen im Zeitraum vom 01.10.2021- 30.09.2023, 1= GIZ Mainz, 2=SVLFG, 3=andere GIZ auf Nachfrage, 4= IsoKomp Netzwerk, 5= Zulassungsinhaber 6= Tierärzteschaft+ Tierbesitzende

© BVL

Zu den 66 symptomatischen Humanexpositionen mit Tierarzneimitteln konnte das GIZ Mainz in 56 Fällen (85%) durch Einholen der Kontaktdaten einen Routine-Fragebogen des GIZ an die Anrufer versenden und hierdurch in 26 der 66 Fälle (38%) den definitiven Ausgang des Expositionsfalles dokumentieren und dem BVL übermitteln.

In 49 Fällen (74%) aus dem GIZ Mainz wurde über erwachsene Personen ( $\geq 18$  Jahre bis  $< 65$  Jahre) berichtet, gefolgt von 8 Fällen (12%) bei Kleinkindern ( $\geq 1$  Jahr bis  $< 6$  Jahre). Über die restlichen Altersgruppen wurde seltener berichtet.

In 43 Fällen (65%) handelte es sich um eine Monoexposition, in 23 Fällen um Mischexpositionen (Ursachen: Mischexpositionen mit eigenen Medikamenten und versehentlicher (zusätzlicher) Einnahme eines Tierarzneimittels, Mischexpositionen, da am Tier mehrere Tierarzneimittel gleichzeitig angewendet wurden, Suizidversuche und Missbrauch). Die Expositionsumstände waren mit 50 Fällen (76%) überwiegend unfallartig (z.B. Spritzer ins Auge, dermale Exposition während der Tierarzneimittelanwendung, orale Aufnahme durch Kleinkinder, versehentliche (Selbst)Injektion), insbesondere sind hiervon 17 Fälle mit Verwechslung als Ursache hervorzuheben. In 10 Fällen kam es in (para-)suizidaler Absicht zur Tierarzneimittlexposition. Der Rest verteilt sich auf Missbrauch, Giftbeibringung und unklare Expositionen. Durch das GIZ Mainz wurde am häufigsten über die Wirkstoffe Oclacitinib (8), Pergolid (6) und Pentobarbital (4) berichtet.

Die Meldungen über Pergolid lösten aufgrund der zeitlichen Häufung der Fallmeldungen und wegen eines schwerwiegenden Falls ein nationales Signal im Rahmen der Überwachung der Tierarzneimittelsicherheit aus. Dies führte zu eingehenden Recherchen und der Überprüfung der Risikominimierungsmaßnahmen für alle pergolidhaltigen Tierarzneimittel auch auf europäischer und internationaler Ebene, einer Pressemitteilung am 23.11.2022 durch das BVL, einem Artikel im Deutschen Tierärzteblatt (01/24), der Erstellung von Informationsmaterial für Pferdebesitzende, welches auf der BVL Homepage verfügbar ist, Social Media-Beiträgen sowie der Vorstellung und Diskussion dieser Thematik auf der

- 30. Sitzung des Gemeinsamen Ausschusses zur Sicherheit von Tierarzneimitteln (GAST-Sitzung) beim BVL am 13.09.2022
- Fachtagung der Gesellschaft für Klinische Toxikologie e.V. (GfKT) am 11.11.2022
- 91. Routinesitzung gemäß § 63 AMG beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 17.11.2022
- 40. Sitzung der Arbeitsgruppe für Tierarzneimittel (AG TAM) der Länder am 30.11./01.12.2022
- Pilot Signal Management Expert Group (P-SMEG) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der Heads of Medicines Agencies (HMA)
- Pharmacovigilance- Working Party des CVMP am 24.01.2023 sowie am 22.02.2023
- EMA-FDA-VDD PhV trilateral am 07.02.2023

Derzeit läuft die Anpassung der Produktliteratur mit Ergänzung und Konkretisierung der Warnhinweise in den Fach- und Gebrauchsinformationen. Zusätzlich wird ein Pferdepiktogramm auf dem Blister abgebildet, um Verwechslungen mit Humanarzneimitteln vorzubeugen. Diese Maßnahmen dienen der Verbesserung der Anwendersicherheit. Zusätzlich haben sich die Zulassungsinhaber zu einer zielgruppengerechten Risikokommunikation verpflichtet.

Das Beispiel Pergolid hat eindrücklich demonstriert, wie wichtig die Daten aus den GIZ für die Pharmakovigilanz sind, insbesondere im Hinblick auf die Anwendersicherheit. Dies wurde bestätigt durch eine zeitraumunabhängige Abfrage bei allen weiteren deutschen GIZ hinsichtlich symptomatischer Humanexpositionen mit pergolidhaltigen Tierarzneimitteln: Es konnten Informationen von 7/7 GIZ erlangt werden mit insgesamt 156

Fällen, bei denen nicht immer dokumentiert war, ob die Exposition mit Human- oder Tierarzneimitteln erfolgte. Um die vorliegenden Daten gründlich auswerten zu können, wurde für die Haushaltsvoranmeldung 2025 die Kooperation vom BVL mit allen deutschen GIZ eingeplant wobei die Ausgestaltung der Kooperation flexibel gehandhabt werden könnte. Denkbar sind kurze Verträge zur Erfassung der vorliegenden Daten bis zu langfristigen Kooperationen, die einen kontinuierlichen Austausch gewährleisten.

Während der Vertragslaufzeit erfolgten quartalsweise virtuelle Treffen zwischen BVL und GIZ Mainz, um zu besprechen, was gut läuft, wo Verbesserungsbedarf besteht und mit welchen aktuellen Herausforderungen die Vertragspartner jeweils konfrontiert sind. Im Vorfeld wurde dazu BVL-intern Feedback von den Beteiligten eingeholt und die im letzten Quartal eingegangenen Meldungen wurden analysiert. Von Seiten des GIZ Mainz wurden initial etwas mehr Fälle gemeldet, z.B. Fälle mit Tierimpfstoffen, welche Tierarzneimittel sind, allerdings in den Zuständigkeitsbereich des PEI fallen, versehentlich asymptomatische Beratungsfälle, sowie Fälle, bei welchen die Produkte GIZ-intern als Tierarzneimittel kategorisiert waren, welche jedoch in den Zuständigkeitsbereich des BfR (z.B. Biozide) fallen. Diese Dropouts sind in den oben genannten 66 übermittelten Fällen bereits ausgeschlossen. Aufgrund der schnellen, kompetenten und vertrauensvollen Kommunikation konnten für alle auftretenden Fragen und Unklarheiten zeitnah Antworten und Lösungen gefunden werden. Darüber hinaus hat das GIZ Mainz seine Qualitätssicherung nochmals intensiviert und übermittelte nur noch die symptomatischen Fälle mit Tierarzneimitteln als Noxen bzw. wurden die wenigen Beratungsfälle zu Tierimpfstoffen seitens des BVL an das PEI weitergeleitet.

Das GIZ Mainz hatte zahlreiche technische und regulatorische Herausforderungen zu bewältigen und aufgrund der Anwendung der Verordnung (EU) 2019/6 und Datenbankumstellungen gab es auch im BVL Umstände, die es anfangs erschwerten, die erforderlichen Tierarzneimittel-Daten zusammenzustellen, weswegen die Aktualisierung der Tierarzneimittellisten nicht so häufig wie ursprünglich geplant erfolgte.

Auf BVL-Seite gab es in den ersten ca. 2-3 Wochen nach Beginn der Kooperation Probleme, den Fallversand korrekt zu bestätigen und Follow ups zu erkennen. Dafür wurde ein Best Practice Guide für die Projektbegleitungen erstellt und seitdem funktionierte auch das problemlos.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist auch im Sinne des One-Health-Konzepts von besonderer Bedeutung, da gemeinsame bzw. ähnliche Probleme in Human- und Veterinärmedizin identifiziert werden können und man daraus entsprechende Risikominimierungsmaßnahmen ableiten kann. Ein Beispiel für diese interdisziplinäre Zusammenarbeit ist der gemeinsame Vortrag von Mitarbeiterinnen des GIZ Mainz und BVL bei der Fachtagung der Gesellschaft für Klinische Toxikologie e.V. (GfKT) am 11.11.2022.

Ein virtuelles Arbeitstreffen, um die bisherigen Erkenntnisse und Erfahrungen der Pharmakovigilanz-Kooperation zwischen BVL und GIZ Mainz mit dem BfArM auszutauschen, fand am 19.04.2023 statt.

BVL und GIZ Mainz sind sich einig, dass weiterhin eine Kooperation sehr sinnvoll wäre und synergistischen Nutzen für beide hätte. Daher wird eine Neuauflage eines Vertrags angestrebt. Dies wird derzeit durch eine, infolge der in den letzten 5 Jahren massiv gestiegenen Anzahl an Notfallanfragen sehr angespannte Gesamtsituation beim GIZ Mainz hinsichtlich Finanzierung und Personalverfügbarkeit erschwert. Einer Verlängerung bzw. Verstärkung der Kooperation zwischen dem BVL und dem GIZ Mainz wurde von den Trägerorganisationen des GIZ Mainz auf Grund der fehlenden regulatorischen Basis (keine Rechtsgrundlage für entsprechende Erhebungen) und vor dem Hintergrund der momentanen Überlastungssituation des GIZ nicht zugestimmt. Das GIZ Mainz hat seine positiven Erfahrungen hinsichtlich der Zusammenarbeit mit dem BVL auf dem GIZ-Leiter-Treffen 2023 mit den anderen GIZ geteilt. BVL und GIZ Mainz bedanken sich gegenseitig für die hervorragende Zusammenarbeit und planen in Kontakt zu bleiben.