

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 34
vetmittelsicherheit@pei.de, www.pei.de

Meldung unerwünschter Ereignisse
unter www.vet-uaw.de

Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2021

Spontanmeldungen von unerwünschten Ereignissen in Deutschland

Céline Simoneit, Katrin Kirsch, Constance McDaniel

Ein wichtiger Bestandteil der Pharmakovigilanz ist die Dokumentation und Auswertung von unerwünschten Ereignissen nach der Anwendung von (Tier-)Arzneimitteln. Hierdurch findet eine systematische Erfassung und Überwachung der Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln auch nach ihrer Zulassung statt. Im folgenden Bericht wird ein Überblick über die 2021 beim BVL eingegangenen Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen nach Verabreichung von Tierarzneimitteln gegeben.

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.

Mit Anwendung der neuen Tierarzneimittelverordnung (Verordnung (EU) 2019/6) seit 28.01.2022 erfolgte eine Umbenennung von Begrifflichkeiten der Pharmakovigilanz. So wurde aus der „unerwünschten Arzneimittelwirkung“, bekannt unter der Abkürzung UAW, das **unerwünschte Ereignis (UE) nach der Anwendung von (Tier-)Arzneimitteln**. Auch im Pharmakovigilanzreport wird deshalb der neue Begriff verwendet. Unverändert bleibt allerdings, welche Arten unerwünschter Ereignisse unter diesem Begriff zusammengefasst sind. So ist darunter nicht nur die eigentliche Nebenwirkung am Tier zu verstehen, sondern, wie zuvor, auch die mangelnde Wirksamkeit, eine vermutete Ökotoxizität oder eine nicht ausreichende Wartezeit.

Auch das **Melden von UEs nach Exposition von Menschen**, z. B. nach versehentlicher

Selbstinjektion, ist ein wichtiger Bestandteil der Überwachung der Tierarzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Zudem sollten auch UEs, die im Zusammenhang mit der Anwendung von **Humanarzneimitteln bei Tieren** auftreten, dem BVL gemeldet werden. Die neue Tierarzneimittelverordnung weist explizit darauf hin, dass auch unerwünschte Reaktionen bei Tieren, die in Zusammenhang mit Humanarzneimitteln stehen, in die Pharmakovigilanz-Datenbank aufgenommen werden sollen.

Spontanmeldungen 2021

Im Jahr 2021 sind beim BVL insgesamt 1442 Spontanmeldungen zu in Deutschland aufgetretenen UEs eingegangen (**Abb. 1**); davon betrafen 1 396 Meldungen Tiere und 46 Meldungen Menschen. Im Vergleich zum Vorjahr nahm die Anzahl der Meldungen weiter ab; ein ähnlicher Trend war bereits für das Jahr 2020 zu erkennen.

Meldequellen 2021

Das BVL erhielt 2021 die meisten UE-Meldungen vom Zulassungsinhaber (1 202 Meldungen,

Abb. 2). Diese waren bis zur Anwendung der neuen Gesetzgebung im Januar 2022 verpflichtet, dem BVL alle bei ihnen eingehenden Meldungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen innerhalb von 15 Tagen zu senden. Meldungen zu nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden in den regelmäßig angefertigten Sicherheitsberichten eingereicht.

Im Jahr 2021 stellten direkte Meldungen an das BVL aus der Tierärzteschaft (194) sowie von Tierhaltern¹ (33) einen deutlich geringeren Anteil dar.

Von Untersuchungsämtern und Behörden erfolgten 12 Meldungen. Eine Meldung konnte keiner der aufgeführten Kategorien zugeordnet werden.

Das BVL nimmt Meldungen von allen Personen entgegen, die einen Verdacht auf ein UE haben. Tierärzte können für die Meldung eines Verdachtsfalls den Meldebogen auf der BVL-Homepage (auch regelmäßig abgedruckt im *Deutschen Tierärzteblatt*) oder das Onlineformular unter <https://www.vet-uaw.de/>

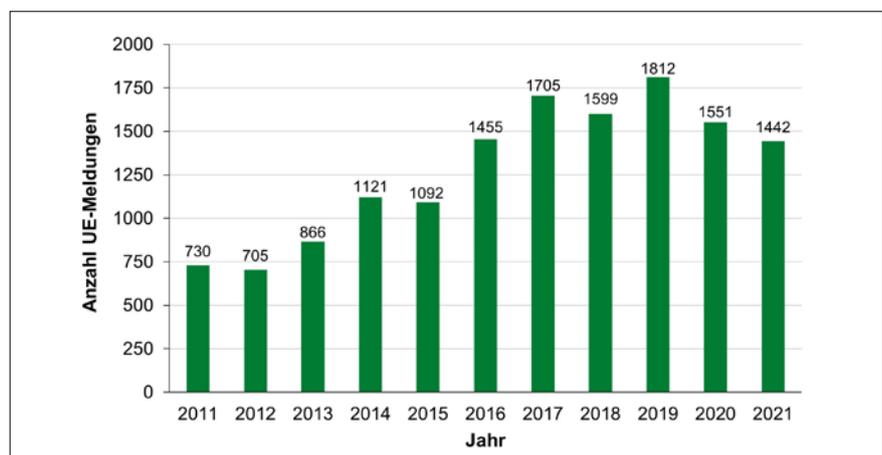


Abb. 1: Anzahl der im BVL eingegangenen Spontanmeldungen der Jahre 2014–2021.

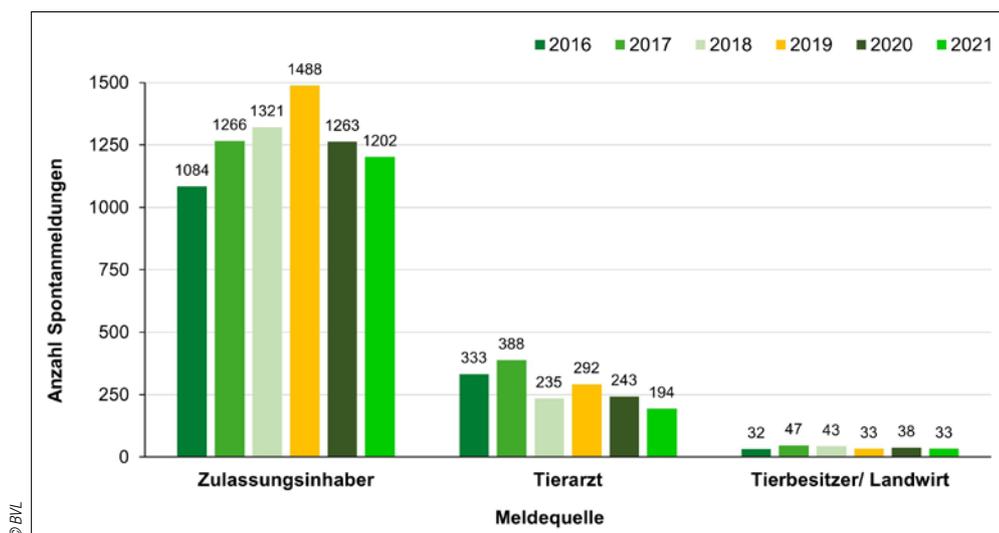


Abb. 2: Übersicht über die Anzahl der Meldungen nach Meldequelle für die Jahre 2016–2021.

nutzen. Wichtig für die spätere Beurteilung des UE ist die **Qualität der Meldung**. Die Mindestangaben für eine Meldung eines unerwünschten Ereignisses sind Informationen zur exponierten Tierart und dem angewandten Arzneimittel sowie eine Beschreibung des Ereignisses. Je mehr relevante Informationen eine Meldung enthält, desto wertvoller ist sie für die weiteren Analysen. Aus diesem Grund sind zusätzlich der zeitliche Zusammenhang zwischen der Gabe des Arzneimittels und dem Auftreten des Ereignisses, ausführliche Angaben zum betroffenen Tier (Gewicht, Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen), Angaben zum Arzneimittel, wie die Dosierung und Art der Anwendung, und Angaben zu weiteren, zum gleichen Zeitpunkt verabreichten Arzneimitteln von Bedeutung.

Tierarten 2021

Von den insgesamt 1 396 Meldungen zu Tieren gingen die meisten zu den Tierarten Hund (677) und Katze (376) ein (**Tab.1**). Zur Tierart Pferd gingen 159 Meldungen ein. Seltener waren Meldungen zu Heimtieren, wobei die meisten dieser Meldungen Meerschweinchen (14) und Kaninchen (12) betrafen. Des Weiteren gab es jeweils zwei Meldungen zu Hamstern und Wellensittichen sowie eine Meldung zu einer Ratte.

Eine vergleichsweise geringere Anzahl von Meldungen betraf der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere. Im Gegensatz zu den Haustieren ist die Anzahl der betroffenen Tiere pro Meldung in diesen Fällen allerdings oft deutlich höher. Bei Rindern wurden 103 Meldungen zu vermuteten UEs berichtet, bei denen aber 652 Tiere betroffenen waren. Bei Meldungen zu Schweinen (27 Meldungen, 2507 Tiere) und Geflügel (6 Meldungen, 1 242 Tiere) ist dies besonders ausgeprägt. Meldungen zu Schafen (3 Meldungen, 52 Tiere) traten weniger häufig auf. Einzelfiermeldungen im Nutztierbereich sind

also seltener als bei den Haustieren. In ihrer Bedeutung für die Tierarzneimittelsicherheit nehmen sie jedoch den gleichen Stellenwert ein. Eine Erhöhung der Meldebereitschaft in diesem Bereich ist erstrebenswert.

Tierarzneimittelgruppen 2021

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.

Spezies	Anzahl Meldungen	Anzahl Individuen
Mensch	46	47
Tier	1 396	6 237
Hund	677	849
Katze	376	595
Pferd	159	230
Rind	103	652
Schwein	27	2 507
Meerschweinchen	14	28
Kaninchen	12	17
Sonstige*	14	23
Geflügel	6	1 242
Bienen (Völker)	5	42
Schaf	3	52

Tab. 1: Anzahl der Meldungen aufgeschlüsselt nach Spezies und Anzahl der Individuen (2021)

* Sonstige = Alpaka, Nasenbär, Bison, Esel, Wellensittich, Hamster, Igel, Eichhörnchen, Ratte, Ziege

Wie bereits in den letzten Jahren, waren 2021 die beiden am häufigsten genannten Tierarzneimittelgruppen die der Antiparasitika und der Tierarzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem (z. B. Narkose- und Euthanasiepräparate sowie Medikamente zur Epilepsiebehandlung). Gerade bei Antiparasitika ist von einem häufigen Einsatz der Präparate auch am gesunden Tier auszugehen. Da die mangelnde Wirksamkeit eines Tierarzneimittels zur Anästhesie/Euthanasie ein schwerwiegendes Ereignis darstellt, bestand 2021 für die Zulassungsinhaber noch eine Meldeverpflichtung innerhalb von 15 Tagen. Dies und der häufige Einsatz könnte ein Grund für den vergleichsweise hohen Anteil in der Gesamtbetrachtung aller Tierarzneimittelgruppen sein.

Unerwünschte Ereignisse 2021

Sollten nach der Behandlung mit einem Tierarzneimittel UEs auftreten und gemeldet werden, handelt es sich um die Beobachtung von klinischen Symptomen. Eine Eingruppierung dieser Symptome erfolgt anhand des VeDDRA-Katalogs (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs). Die Anzahl an Meldungen entspricht nicht der Summe der Nennungen von klinischen Symptomen (da in einer Meldung mehrere Symptome aufgetreten sein können). Am häufigsten wurden 2021 „mangelnde Wirksamkeit“ und „Tod“ berichtet (**Abb. 3**). Diese Symptome waren auch bereits in den Vorjahren am häufigsten genannt.

ATCvet-Code	Anteil in Prozent
Antiparasitika	28,58
Nervensystem	18,24
Systemische Antiinfektiva	10,28
Muskel- und Skelettsystem	9,81
Systemische Hormonpräparate	7,82
Sinnesorgane	5,97
Kardiovaskuläres System	5,04
Verdauungstrakt und Stoffwechsel	4,51
Urogenitaltrakt und Sexualhormone	3,58
Dermatologika	1,99
Respirationstrakt	1,72
Verschiedenes	1,53
Antineoplastika und Immunmodulatoren	0,93

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

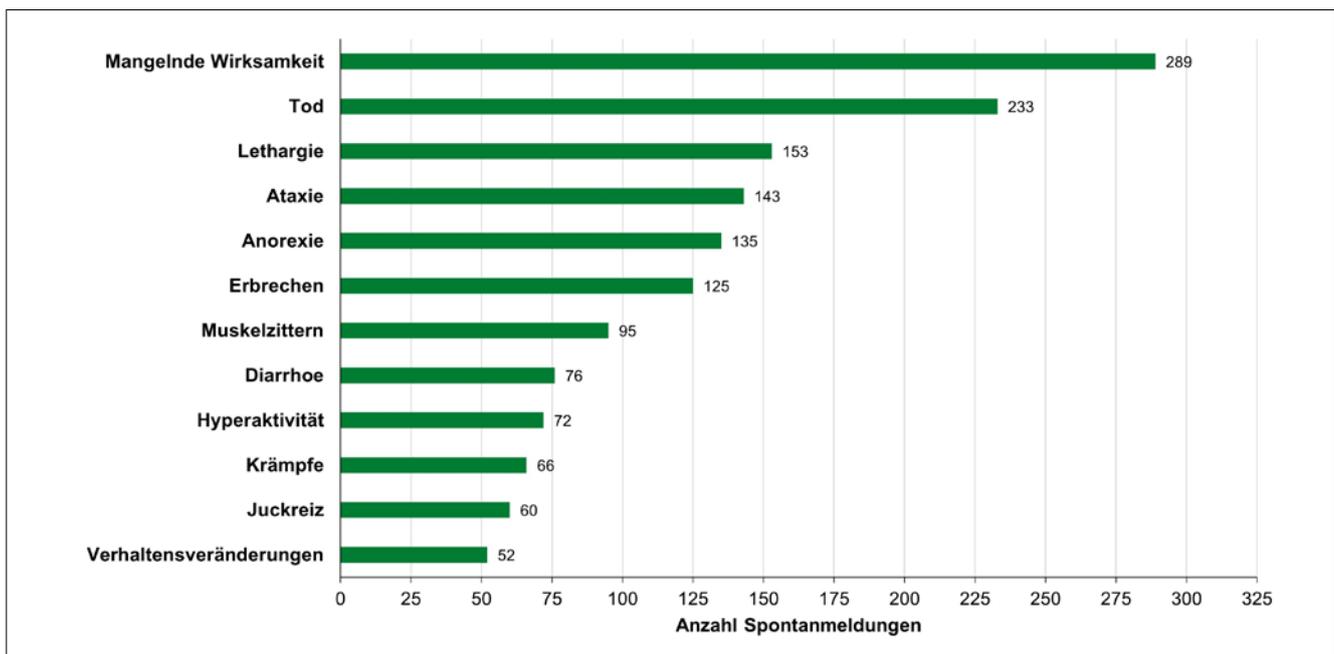


Abb. 3: Verteilung der Anzahl der Spontanmeldungen in Deutschland nach VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs), exklusive Symptome mit weniger als 50 Meldungen.

Unerwünschte Ereignisse beim Menschen 2021

Im Jahr 2021 gingen im BVL 46 UE-Meldungen zum Menschen ein. Am häufigsten (27 Meldungen) wurde ein Kontakt mit dem Tierarzneimittel über die Haut berichtet. Antiparasitika waren dabei die Arzneimittelgruppe mit den meisten UE-Meldungen. Hierbei waren v. a. Tierbesitzer betroffen, die bei sich dermatologische Symptome, Reizungen der Augen oder selten auch respiratorische Symptome feststellten. Der Kontakt mit dem Tierarzneimittel entstand dabei entweder unmittelbar bei der Anwendung oder durch einen späteren engen Kontakt mit dem Tier, z. B. durch Streicheln. Die Aufklärung von Tierhaltenden durch die behandelnden Tierärzte und Hinweise zu in der Packungsbeilage genannten Vorsichtsmaßnahmen, wie das Tragen von Handschuhen, sind ein wichtiger Bestandteil für eine sichere Anwendung.

Weniger häufig wurden Nadelstichverletzungen nach der Anwendung von Injektionspräparaten oder eine versehentliche orale Aufnahme von Tierarzneimitteln gemeldet. Letztere entstand entweder durch die Verwechslung mit der eigenen Medikation oder ein Ablecken der Finger nach der Zerkleinerung von Tabletten.

Spezielle Themen aus dem Jahr 2021

Im Folgenden werden einzelne Themenkomplexe des Jahres 2021 herausgegriffen und näher beschrieben. Diese Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und trifft keine Aussage über eine Häufigkeit der aufgetretenen Meldungen. Sie soll jedoch informieren und zum Melden ermutigen.

Isofluran

Seit dem 17.01.2020 werden im Zuge der Ferkelkastration Inhalationsnarkosen von nicht-tierärztlichen sachkundigen Personen regelmäßig angewendet („Verordnung zur Durchführung der Betäubung mit Isofluran bei der Ferkelkastration durch sachkundige Personen“). Zu dieser Thematik wurden 2021 zwei UE-Meldungen ans BVL gesendet. Die betroffenen Personen berichteten von Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust nach längerer Arbeit mit Isofluran-Narkosegas. Um die Gesundheit und Arbeitssicherheit bei der Anwendung von Isofluran zu gewährleisten, ist die Aufklärung auch sachkundiger Personen wichtig. Dies beinhaltet auch die Information, dass **UE-Meldungen an das BVL** von großer Bedeutung sind. Nur durch die Kenntnis von vermehrt auftretenden UEs können Fehler oder Schwächen bei der Handhabung der Geräte aufgedeckt und Maßnahmen zur Risikominimierung getroffen werden.

Carbesia®

Carbesia ist ein in Deutschland nicht zugelassenes Präparat. Es wird für die Behandlung von Rindern, Pferden und Hunden gegen Babesiose aus anderen EU-Mitgliedsstaaten importiert. Das BVL erhielt 2021 über die Pharmakovigilanzzentren wenige UE-Meldungen zu Carbesia. Diese betrafen mit Ausnahme eines Pferdes mit Kolihsymptomatik ausschließlich Hunde mit einer Reaktion an der Injektionsstelle als vermutete unerwünschte Ereignisse.

Da neben Carbesia sicherlich auch andere importierte Tierarzneimittel in Deutschland

angewendet werden, möchte das BVL an dieser Stelle ermutigen, **auch UE-Meldungen zu importierten Tierarzneimitteln** einzureichen. Alle Meldungen werden stets anonymisiert bearbeitet. Es wird keine Bewertung der gewählten Therapie durchgeführt, sondern einzig eine Beurteilung des Kausalzusammenhangs zwischen der Arzneimittelgabe und dem Ereignis vollzogen.

Meldungen des Giftinformationszentrums

Seit Oktober 2021 besteht zwischen dem Giftinformationszentrum (GIZ) Mainz und dem BVL eine Kooperation. Das BVL erhält alle Meldungen zu UEs beim Menschen nach der Exposition mit einem Tierarzneimittel, die dem GIZ bekannt werden. Das GIZ bietet für alle Anrufenden professionelle und ärztliche Beratung bei Vergiftungen aller Art. Da das BVL jährlich nur wenige UE-Meldungen zum Menschen erhält, sind die Berichte des GIZ ein wichtiger Beitrag für die Beurteilung der Anwendersicherheit auch nach der Zulassung. So handelt es sich bisher bei diesen Meldungen in erster Linie um unfallartige Expositionen im Zuge der Anwendung, wie auch um Verwechslungen mit der eigenen Medikation.

Hyperöstrogenismus durch Humanarzneimittel

Eine Tierärztin berichtete dem BVL und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), dass sie bereits einige Male Symptome eines Hyperöstrogenismus bei Haustieren (Hund und Katze) beobachtet hatte. Sie vermutete, dass diese Symptome durch die Anwendung eines Humanarzneimittels gegen

Wechseljahrsbeschwerden der Besitzerinnen begründet sind, da diese Präparate auf die Unterarme aufgetragen werden und es dadurch zu einer Exposition des Haustieres kommen kann. Sie bemängelte, dass in den betreffenden Präparaten kein Warnhinweis dazu enthalten war. Aufgrund dieser Anfrage führte das BfArM eine Analyse von Präparaten mit dieser Indikation und Anwendungsart durch. Es konnten tatsächlich Präparate identifiziert werden, bei denen nun in Fachinformation und Packungsbeilage ein entsprechender Warnhinweis aufgenommen wurde. **Hinweise zu fehlenden Angaben** sind ein wichtiger Beitrag für die Arzneimittelsicherheit. Sollten entsprechende Mängel auffallen, können diese ebenso wie konkrete UEs gemeldet werden.

Zum Abschluss möchten wir noch einmal auf die Wichtigkeit, UEs an das BVL zu melden, hinweisen. Die gemeldeten Berichte sind ein zentraler Baustein der Pharmakovigilanz und tragen erheblich zur Arzneimittel-

sicherheit bei. Meldungen können über das Onlineformular <https://www.vet-uaw.de/> übermittelt werden. Zusätzlich steht allen „Meldewilligen“ auch ein Formular zur Verfügung, das per Post, Fax oder E-Mail gesendet werden kann (Kontaktaten s. o.). Sollten Sie diesbezüglich Anregungen oder Fragen haben, können Sie uns gerne unter der oben angegebenen E-Mail-Adresse kontaktieren.

¹ Die in diesem Beitrag verwendeten Bezeichnungen stehen für alle Personen, unabhängig vom Geschlecht.

Korrespondierende Autorin

Dr. Céline Simoneit

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL),
Mauerstr. 39–42, 10117 Berlin, uaw@bvl.bund.de

Informationen in Kürze

Verordnung (EU) 2019/6: Konsequenzen für die Pharmakovigilanz

Die Anwendung der neuen EU-Tierarzneimittelverordnung seit 28.01.2022 bringt auch für das Referat Pharmakovigilanz im BVL einige Änderungen mit sich. Die bisher vom Zulassungsinhaber regelmäßig eingereichten periodischen Sicherheitsberichte (PSURs) zu jedem Präparat, in denen alle eingegangenen Meldungen zu unerwünschten Ereignissen analysiert und bewertet wurden, werden künftig durch einen Signalmanagement-Prozess ersetzt. Hierbei werden die in der europäischen Pharmakovigilanz-Datenbank vorliegenden Meldungen statistisch ausgewertet, um z. B. eine ungewöhnliche Häufung bestimmter Symptome oder andere Auffälligkeiten zu erkennen. Werden neue Tierarzneimittelrisiken identifiziert, können wie bisher Risikominimierungsmaßnahmen, z. B. eine Anpassung der Produktliteratur, gefordert werden. Auch ein Ruhen oder Widerruf der Zulassung ist in schwerwiegenden Fällen weiterhin möglich.

Ein neues Instrument sind Überwachungsstudien nach dem Inverkehrbringen (Post-Marketing Surveillance Studies, PMSS). Diese Studien können auf Initiative des Zulassungsinhabers durchgeführt oder, bei begründetem Verdacht, von den Behörden gefordert werden. Ziel ist es, neue oder vertiefte Erkenntnisse zu möglichen Arzneimittelrisiken zu gewinnen.

Für Anwender von Tierarzneimitteln, z. B. Tierärzt:innen, bleiben die möglichen Meldewege für unerwünschte Ereignisse gleich. Meldungen werden weiterhin vom BVL oder vom Zulassungsinhaber entgegengenommen und im Anschluss an die europäische Pharmakovigilanz-Datenbank übermittelt.

Die Zulassungsinhaber werden ihre Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen in Zukunft dagegen nicht mehr an das BVL, sondern direkt an die europäische Datenbank senden. Unabhängig von der Schwere der aufgetretenen Symptomatik gilt hierfür eine Meldefrist von 30 Tagen.

Hormonimplantat-assoziiertes Sarkom bei einem Frettchen

In einem Fallbericht wird über ein Frettchen informiert, das eine schnell wachsende Umfangsvermehrung im Nackenbereich zwischen den Schulterblättern entwickelte. Dem Tier waren in diesem Bereich 5 Jahre sowie 21 Monate zuvor jeweils ein subkutanes Implantat eines Deslorelin-haltigen Tierarzneimittels eingesetzt worden.

Nach chirurgischer Entfernung der Umfangsvermehrung gemeinsam mit Teilen eines Implantates ergab die histologische Untersuchung ein Implantat-assoziiertes Spindelzellsarkom, das sich sehr ähnlich zu felines Injektionsstellen-assoziierten Sarkomen präsentierte.

Ein Deslorelinacetat-haltiges Implantat ist auch in Deutschland für männliche Frettchen zugelassen. Zu den bekannten Nebenwirkungen des Präparates zählen eine vorübergehende moderate Schwellung, Juckreiz und Rötungen der Implantationsstelle. Über die Entwicklung von Implantat-assoziierten Sarkomen liegen noch keine Fallberichte in der nationalen Nebenwirkungsdatenbank vor.

Quelle: Hollwarth AJ, Froelich F, Stidworthy MF (2022): Hormonal implant-associated soft tissue sarcoma in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). Vet Rec Case Rep. 10:e260. <https://doi.org/10.1002/vrc.2.260>

Tierarzneimittelgesetz: Freistellung von Arzneimitteln für bestimmte Heimtiere

Mit dem Inkrafttreten des nationalen Tierarzneimittelgesetzes (TAMG) ergeben sich Neuerungen für die bisher nach § 60 Arzneimittelgesetz von der Pflicht zur Zulassung freigestellten Arzneimittel für bestimmte Heimtiere. Dies ist unter bestimmten Bedingungen weiterhin möglich, die Freistellung muss aber künftig beim BVL beantragt werden. Die Bedingungen dafür sind in § 4 TAMG aufgeführt. So kommt eine Freistellung nur für Tierarzneimittel in Frage, die zur Anwendung bei in Aquarien oder Teichen gehaltenen Tieren, Zierfischen, Ziervögeln, Brieftauben, Terrariumtieren, Kleinnagern, Frettchen oder Hauskaninchen bestimmt sind, die ausschließlich als Heimtiere gehalten werden und nicht der Gewinnung von Lebensmitteln dienen. Das Tierarzneimittel muss außerdem zur äußerlichen oder oralen Anwendung bzw. bei im Wasser lebenden Tierarten zur Anwendung im Wasser bestimmt sein. Tierarzneimittel, die nach Verordnung (EU) 2019/6 Art. 34 als verschreibungspflichtig einzustufen sind, sind grundsätzlich von der Möglichkeit zur Freistellung von der Pflicht zur Zulassung ausgeschlossen. Dies umfasst u. a. antimikrobiell wirksame Tierarzneimittel, wie Antibiotika, Virostatika, Antimykotika oder Antiprotozoika.

Freigestellte Heimtierarzneimittel unterliegen ebenso wie zugelassene Tierarzneimittel den Pharmakovigilanzvorschriften der Verordnung (EU) 2019/6 (Kapitel IV Abschnitt 5). Der Inhaber einer Freistellung hat damit verschiedene Pharmakovigilanzpflichten zu erfüllen, wie die Erhebung, Zusammenstellung und Bewertung von Informationen über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Tierarzneimittel.