

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 2016

Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Deutschland

Sabine Tannert und Constance McDaniel

Unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln nach Anwendung am Tier oder Menschen bzw. nach Anwendung von Humanarzneimitteln am Tier sind dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zu melden. Das Meldeverhalten und die Meldungen aus dem Jahr 2016 sind hier zusammengefasst.

In Deutschland obliegt die Zulassung von Tierarzneimitteln, im Rahmen derer die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von beantragten Präparaten geprüft wird, dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Bekanntermaßen wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln und Tierarzneimitteln vor ihrer Zulassung in klinischen Studien geprüft. Die Anzahl der in diesen Studien beobachteten Individuen ist allerdings zu gering, um mögliche seltene oder sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) festzustellen. Auch Wechselwirkungen können, wenn überhaupt, nur sehr eingeschränkt evaluiert werden. Die Erfassung und Auswertung von unerwarteten Ereignissen bei der Anwendung von Tierarzneimitteln nach ihrer Zulassung stellt daher ein wichtiges Instrument zur Gewährleistung der Tierarzneimittelsicherheit dar.

Das BVL erhält in diesem Rahmen Meldungen zu unerwünschten Ereignissen nach Anwendung von Tierarzneimitteln. Diese werden im Folgenden unter dem Begriff UAW-Meldungen zusammengefasst. UAWs umfassen neben den unerwünschten Symptomen beim behandelten Tier

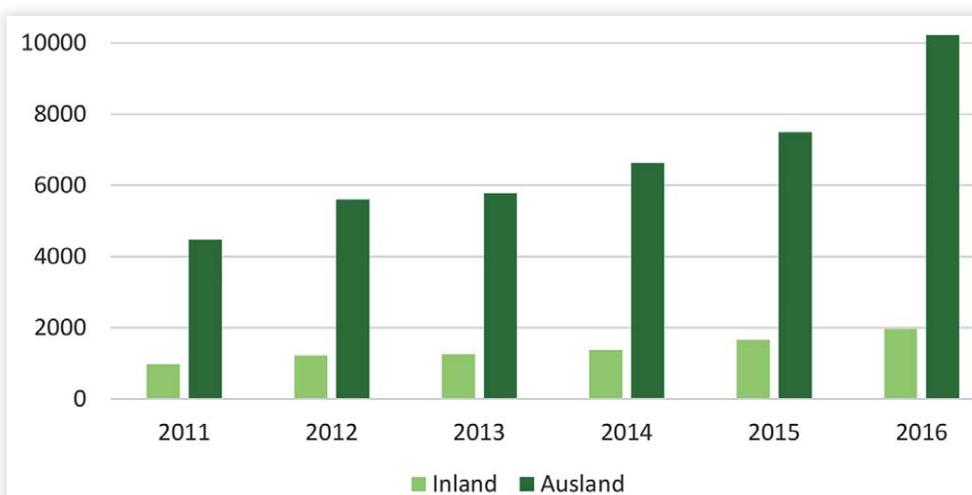


Abb. 1: Anzahl der gesamten UAW-Meldungen aus Deutschland (hellgrün) und dem Ausland (dunkelgrün) von 2011–2016.

auch mangelnde Wirksamkeiten, unzureichende Wartezeiten, Ökotoxizität und unerwünschte Wirkungen beim Anwender. Sie werden in der nationalen Datenbank der jeweiligen Behörde (BVL oder Paul-Ehrlich-Institut – PEI – für Impfstoffe) erfasst und bewertet. Anschließend werden die Berichte an Eudravigilance (<https://eudravigilance.ema.europa.eu/veterinary/>), die Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), übermittelt. UAWs, die nach Anwendung eines Humanarzneimittels am Tier auftreten, werden ebenfalls erfasst. Betreffen Meldungen sowohl Impfstoffe als auch Arzneimittel, erfolgt eine Übermittlung auch vom PEI an das BVL und umgekehrt. Sowohl national als auch auf europäischer Ebene werden die Daten regelmäßig statistisch von Behörden und Pharmazeutischen Unternehmen ausgewertet. So erfolgt ein kontinuierliches Monitoring der Tierarzneimittel, das ein frühzeitiges Aufdecken von Risiken und somit im Fall der Notwendigkeit ein zeitnahes Interventions durch Ergreifung von geeigneten Maßnahmen ermöglicht.

Die Anzahl der UAW-Meldungen ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen (**Abb. 1**). Ganz im europäischen Trend liegt das weiterhin niedrige Meldeaufkommen im Nutztierbereich (Veterinary Pharmacovigilance 2016, Public bulletin). Die eingehenden Meldungen setzen sich zusammen aus Spontanmeldungen, Fällen aus Studienberichten und den Meldungen, die in regelmäßigen Sicherheitsberichten der Zulassungsinhaber (PSURs – Periodic Safety Update Reports) beschrieben werden. Im Folgenden wird ausschließlich auf Spontanmeldungen aus Deutschland näher eingegangen.

Im Jahr 2016 sind 1 453 Spontanmeldungen beim BVL eingegangen, 1 039 davon sind über den Zulassungsinhaber gemeldet worden (**Abb. 2 und 3**). Unter diesen sind 249 sogenannte schwerwiegende Fälle. Nach § 63h Arzneimittelgesetz (AMG) sind pharmazeutische Unternehmer ver-

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. UAWs werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. 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.

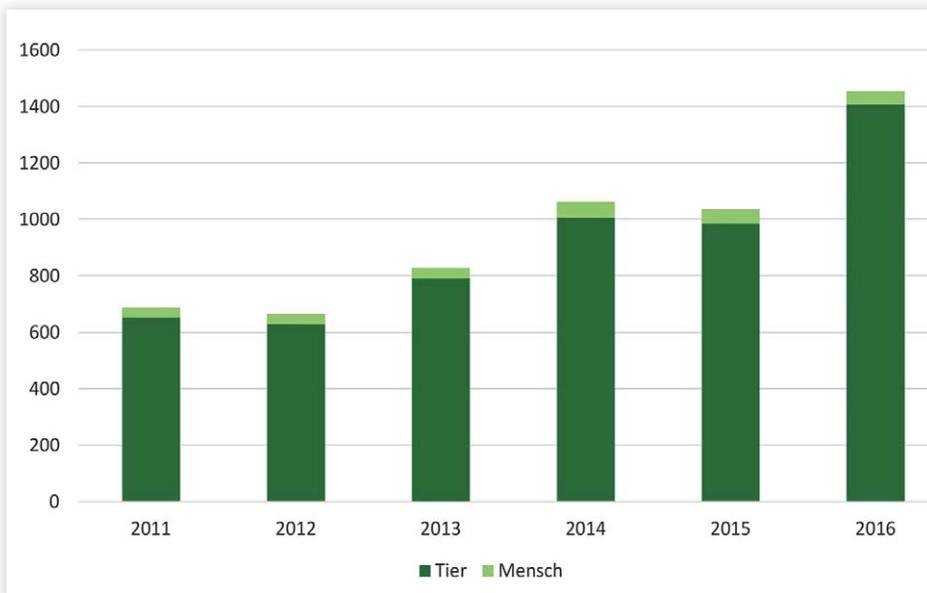


Abb. 2: Entwicklung des Spontanmeldeaufkommens in Deutschland, aufgeteilt in Anzahl der UAW-Meldungen zu Tieren (dunkelgrün) und Menschen (hellgrün), in den Jahren 2011–2016.

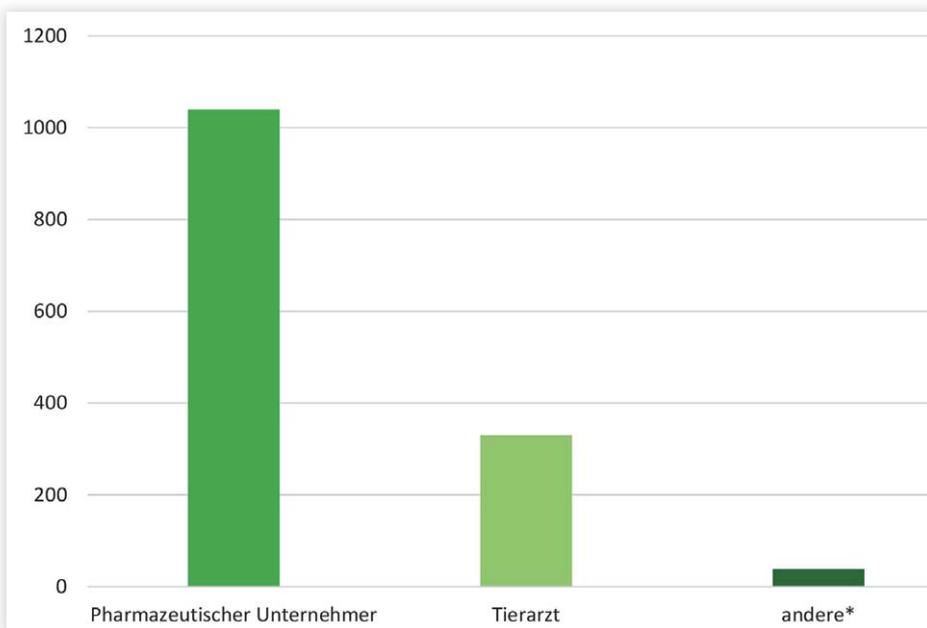


Abb. 3: Anzahl der Spontanmeldungen nach Einsender (mittelgrün= Pharmazeutischer Unternehmer; hellgrün = Tierarzt; dunkelgrün= andere); *Tierbesitzer, Apotheken, Behörden.

pflichtet, schwerwiegende UAWs und unerwünschte Ereignisse nach Exposition bei Menschen innerhalb von 15 Tagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen, während nicht schwerwiegende UAWs zu einem späteren Zeitpunkt (z. B. im Rahmen der PSURs) übermittelt werden können. Insgesamt sind 330 UAW-Meldungen von Tierärzten direkt an das BVL berichtet worden. Tierärzte sind durch ihre Berufsordnungen verpflichtet, vermutliche Mängel und unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln zu melden.

Der **UAW-Meldebogen** wird in regelmäßigen Abständen im Deutschen Tierärzteblatt abgedruckt (z. B. in diesem Heft auf S. 1259) und kann über die Bundestierärztekammer oder direkt beim BVL oder PEI eingereicht werden. Alternativ kann die Meldung online über www.vet-uaw.de erfolgen. Für die Meldungen durch

Tierhalter ist ebenfalls ein Formular erhältlich (www.bvl.bund.de/DE/05_Tierarzneimittel/02_Verbraucher/02_UAW/tam_uaw_node.html). Von den in **Abbildung 3** dargestellten Meldungen „anderer“ stammten 32 Meldungen von Tierbesitzern, vier Meldungen von Apotheken und zwei Meldungen von Behörden (Verdacht auf Rückstände nach Ende der Wartezeit). Im Berichtszeitraum wurden 46 Fälle zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln beim Menschen gemeldet.

Einen Überblick über die Anzahl der Berichte sowie die Anzahl der betroffenen Tiere pro Tierart gibt **Abbildung 4**. Wie auch in den vorangegangenen Jahren gingen die meisten Meldungen zu den Tierarten Hund und Katze ein. Eine große Diskrepanz ist besonders im Nutztierbereich bezüglich der Anzahl der gemeldeten Fälle und der Anzahl betroffener Tiere

zu beobachten. Dies ist zurückzuführen auf die Anzahl Tiere pro Tierhalter, die im Nutztierbereich höher liegt als im Kleintierbereich. Weiterhin werden im Nutztierbereich eher mehrere Tiere gleichzeitig behandelt. Dennoch gehen in Anbetracht der in Deutschland lebenden und behandelten Nutztiere relativ wenige Meldungen ein, die Tierzahlen pro Meldung sind i. d. R. jedoch recht hoch (z. B. bei Geflügel). Es ist zu vermuten, dass das Meldeverhalten für diese Tierarten ausbaufähig ist. Im Hinblick auf die Überwachung der Tierarzneimittelsicherheit nach der Zulassung ist aus Sicht des BVL eine stärkere Rückmeldung aus dem Nutztierbereich wünschenswert.

Der ATC-Code vet (anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem Veterinär) ermöglicht eine Zuordnung der Arzneimittel, für die Meldungen eingegangen sind, in Arzneimittelgruppen (Abb. 5).

Da im Rahmen der UAW-Berichte häufig mehrere Arzneimittel gleichzeitig bei den Tieren angewendet wurden, bezieht sich der prozentuale Anteil auf die in den UAW-Meldungen genannten verdächtigen Arzneimittel.

Unerwünschte Ereignisse beim Menschen traten v. a. im Zusammenhang mit der Verabreichung von Antiparasitika durch Tierbesitzer auf (31 von 46 Meldungen). Auch allgemein überwiegen die UAW-Meldungen zu Antiparasitika und Präparaten mit Wirkung auf das Nervensystem (Anästhetika, Sedativa, Hypnotika). Dies ist einerseits durch die Häufigkeit der Anwendung zu erklären, andererseits auch durch die neurologische oder kardiovaskuläre Symptomatik, deren potenzielle Lebensbedrohlichkeit den Tierarzt oder Besitzer von der Notwendigkeit einer Meldung überzeugt.

Hinsichtlich der gemeldeten Symptomatik, die anhand einer standardisierten Fachterminologie kodiert wird (VeDDRA-Codierung = Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs) und eine Auswertung der Symptome ermöglicht, wurden am häufigsten Ataxie, mangelnde Wirksamkeit, Letargie und Anorexie genannt (exklusive Tod; Abb. 6).

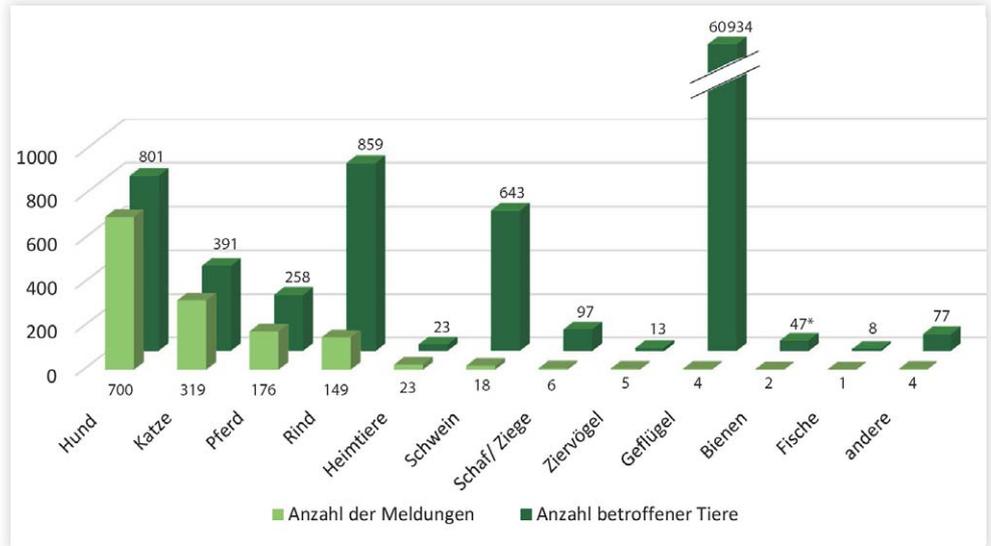


Abb. 4: Anzahl der Spontanmeldungen (hellgrün) und der betroffenen Individuen (bzw. *Bienenvölker) (dunkelgrün) je Tierart.

Es ist zu beachten, dass bei der Beschreibung der UAWs meist mehrere Symptome genannt werden und daher über diese keine direkten Rückschlüsse auf die Anzahl der Meldungen gezogen werden können. Des Weiteren ist eine Berechnung von Inzidenzen (Verhältnis der unerwünschten Ereignisse zur Zahl der Behandlungen) derzeit im Spontanmeldesystem nicht möglich, da Verkaufszahlen und/oder Behandlungshäufigkeiten nicht in die Datenbank eingehen. Die Berechnung und Bewertung der Inzidenz erfolgt jedoch im Rahmen der PSURs, die regelmäßig bei der zuständigen Bundesoberbehörde eingereicht werden müssen.

Wichtigkeit von UAW-Meldungen

Die Wichtigkeit der Meldung unerwünschter Ereignisse nach Anwendung von Arzneimitteln unterstreichen die folgenden beiden Beispiele aus dem Jahr 2016.

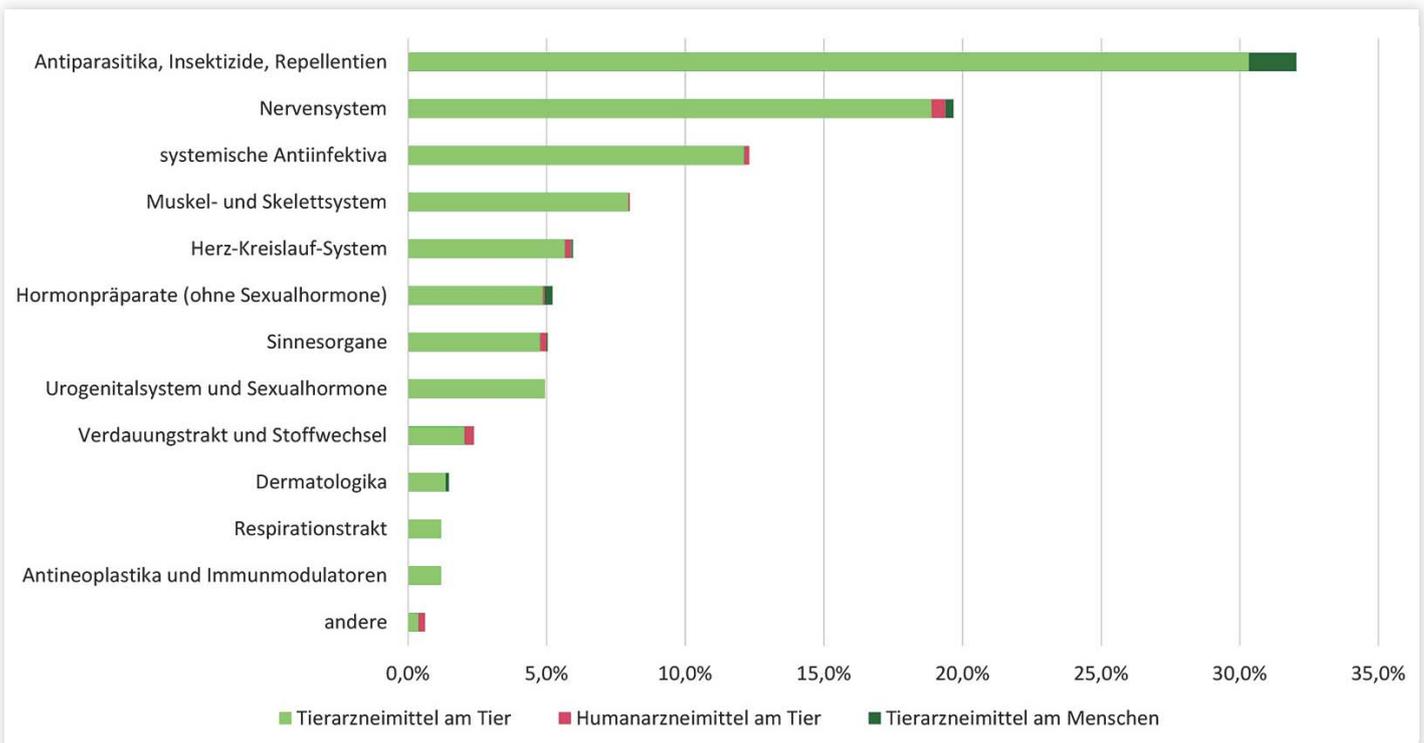


Abb. 5: Beteiligung verschiedener Arzneimittelgruppen (nach ATC-Code, Angabe in Prozent) bezogen auf die in den UAW-Meldungen verdächtigen Arzneimittel, dargestellt für Tierarzneimittel mit UAW am Tier (hellgrün), Humanarzneimittel mit UAW am Tier (rot) und Tierarzneimittel mit UAW am Menschen (dunkelgrün).

Rind

Cabergolin

Im Dezember 2015 wurde ein Cabergolin-Präparat für Milchkühe zugelassen und ab März 2016 vermarktet. Das Präparat wurde für folgende Indikationen zugelassen: Reduzierung des Milchtröpfelns beim Trockenstellen, Reduzierung des Risikos von intramammären Neuinfektionen in der Trockenstehphase und Linderung der Unbehaglichkeit der Kühe in den ersten Tagen nach dem Abmelken.

Im Juni 2016 informierte der Zulassungsinhaber die EMA, dass nach der Anwendung des Präparates schwerwiegende UAWs bei Milchkühen, zum Teil mit Todesfolge, gemeldet wurden. Hauptsächlich wurden in den Meldungen die Symptome Festliegen, Hypothermie, Hypokalzämie, Funktionsstörungen des Pansens, Diarrhö, periphere Durchblutungsstörungen (kalte Extremitäten), Ataxie und Adipsie aufgeführt. Die Auswertung der Pharmakovigilanzdaten in der EU-Datenbank ergab, dass in dem Zeitraum vom 16.03. bis 18.07.2016 zum Teil schwerwiegende UAWs bei 360 Milchkühen gemeldet wurden. Davon wurde bei 218 Tieren vom Festliegen nach dem Trockenstellen berichtet. Im Rahmen der Anwendung des Präparates starben 72 Tiere und deren ungeborene Kälber oder mussten aufgrund der Schwere der Symptome euthanasiert werden. Die Meldungen zu den vermuteten UAWs stammten aus 12 EU-Staaten, v. a. jedoch aus Dänemark und den Niederlanden, wo dieses Mittel zuerst und in größerem Umfang vermarktet wurde. In diesen beiden Mitgliedstaaten wurde Ende Juni 2016 ein Anwendungsverbot ausgesprochen. In Deutschland gab es zu dem Präparat im oben genannten Zeitraum Meldungen mit 36 betroffenen Tieren, 22 Rinder waren festliegend und 12 Tiere sind nach Anwendung des Präparates gestorben oder mussten euthanasiert werden.

Aufgrund der Sachlage wurde ein Verfahren gemäß Artikel 45 Verordnung (EG) Nr. 726/2004¹ eingeleitet. Dazu beauftragte die Europäische Kommission den wissenschaftlichen Ausschuss für Tierarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP) der EMA mit der Erstellung eines Gutachtens bezüglich der Sicherheit des Cabergolin-Präparates. Am 14.07.2016 entschied der CVMP daraufhin einstimmig, der Europäischen Kommission das Ruhen der Zulassung für das Präparat zu empfehlen. Die Europäische Kommission folgte dieser Empfehlung.

Das Präparat wurde in Europa während dieses Verfahrens nicht weiter vermarktet, bereits ausgelieferte Ware wurde auf allen Ebenen bis hin zum Tierarzt zurückgerufen und u. a. ein mit der EMA, dem BVL und den Landesbehörden abgestimmter Brief an die betroffenen Tierärzte versendet (analog zum „Rote-Hand-Brief“). Der europaweite Rückruf wurde vom Zulassungsinhaber durchgeführt. Die Information der Milchviehhalter erfolgte über ihre Tierärzte, Landwirtschaftsverbände und die landwirtschaftliche Fachpresse.

Pferd

Gentamicin

Bereits im Pharmakovigilanzbericht von 2015 (DTBI, 12/2016, S. 1804–1809) berichteten wir über das vermehrte Auftreten unerwünschter Reaktionen nach intravenöser Injektion eines Gentamicin-haltigen Präparates bei Pferden. Berichtet wurde von Urtikaria, Tachypnoe, Tachykardie, Kolik, Ataxie, Muskelzittern und Panikreaktionen. Die Symptomatik war größtenteils selbstlimitierend, die Tiere erholten sich entweder ohne Behandlung oder nach Behandlung mit einem Kortikoste-

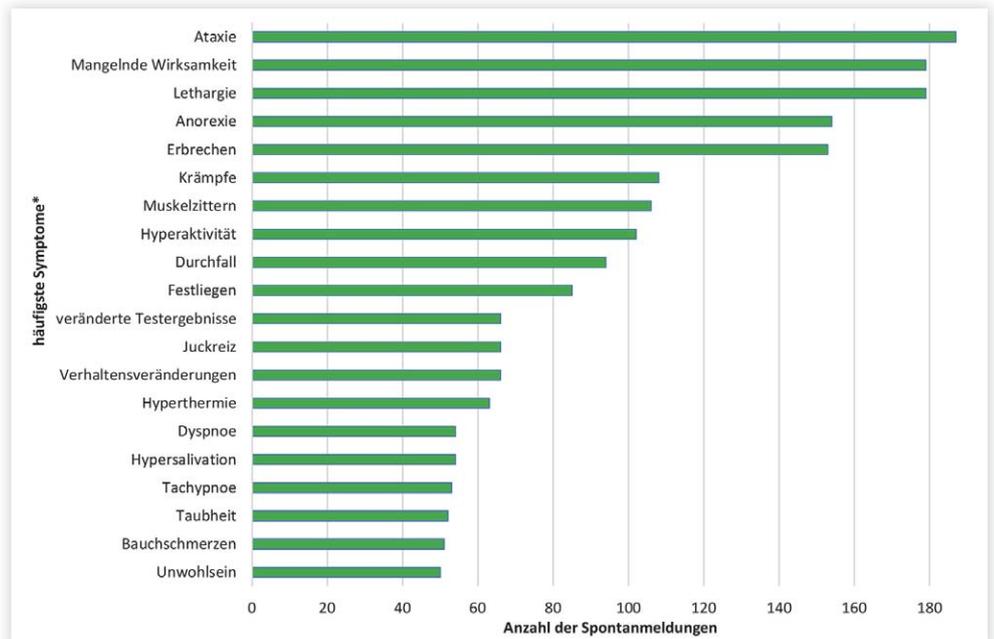


Abb. 6: Die häufigsten verwendeten VeDDRA-Terms (*exklusive „Tod“) bezogen auf die Anzahl der Spontanmeldungen, in welchen sie genannt wurden.

roid. In zwei verdächtigen Chargen konnten keine Abweichungen hinsichtlich der Spezifikationen der pharmazeutischen Qualität festgestellt werden.

Ab Oktober 2016 kam es wieder zu einem Anstieg von ähnlichen Meldungen in Deutschland, aber auch im Vereinigten Königreich und in Belgien. Insgesamt wurden über 100 Fälle gemeldet, mindestens zwei Pferde verstarben nach Injektion. Nun waren auch Gentamicin-haltige Injektionslösungen anderer Hersteller betroffen. Auch in der Humanmedizin wurden zu Beginn des Jahres 2017 vermehrt anaphylaktoide Reaktionen gemeldet. Die Hersteller aller betroffenen Präparate bezogen ihren aktiven Wirkstoff von einem einzigen Hersteller aus China.

Die Erklärung für den erneuten Anstieg an UAWs nach Gentamicin-injektion bei Pferden konnte 2017 gefunden werden: Initiiert durch den schon 2015 betroffenen deutschen Zulassungsinhaber wurde von der Stiftung Tierärztliche Hochschule (TiHo) Hannover ein Zusammenhang zwischen dem Histamingehalt in der Injektionslösung und dem Auftreten der unerwünschten Reaktionen gesehen. Der Wirkstoffhersteller konnte den Ursprung der erhöhten Histamingehalte ermitteln: Bei der Herstellung von Gentamicin wird Fischpepton für den Fermentationsprozess verwendet. Ein neuer Lieferant hatte Probleme in der Kühlkette, daraufhin entstand in dem Fisch durch Verderbnis vermehrt Histamin. Zur Lösung des Problems wechselte der Wirkstoffhersteller den Fischpeptonlieferanten und überprüfte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) seither den Histamingehalt im Wirkstoff.

Auch in Deutschland wurde ein HPLC-Test zum Histaminnachweis etabliert und in Europa wurde versucht, einen Grenzwert für Histamin festzulegen. Dieser wurde auf Grundlage der Chargen, die bei Pferden Nebenwirkungen auslösten, zunächst bei 16 ppm etabliert. Da es sich hierbei aber nur um einen empirischen Wert handelt, laufen zurzeit (Stand Juli 2018) bei der EMA Verfahren nach Art. 30 Abs. 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 im Veterinärbereich bzw. Art. 5 Abs. 3 der Verordnung im Humanbereich zur Festsetzung eines sicheren Grenzwertes für Histamin.

¹ Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.03.2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur