

PharmakoVigilanz

für Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Tierarzneimitteln

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Abteilung Tierarzneimittel, Mauerstraße 39–42, 10117 Berlin, Tel. (0 30) 18 44 4-3 04 44, Fax (0 30) 18 44 4-3 04 09, www.bvl.bund.de

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Dr. Klaus Cuißler, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel. (0 61 03) 77-18 00, Fax (0 61 03) 77-12 79, www.pei.de

Pharmakovigilanz – ohne Nebenwirkungsmeldung geht es nicht

Immer wieder werden praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte aufgerufen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu melden, doch was passiert mit den Daten eigentlich? Wie die Meldungen zur Arzneimittelsicherheit beitragen, verdeutlicht dieser Beitrag.

Zuständig für die Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) sind das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) für pharmazeutische Arzneimittel zur Anwendung beim Tier und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für immunologische Arzneimittel. Täglich gehen bei diesen Behörden Meldungen ein. Darunter viele bekannte Nebenwirkungen aber auch unbekannte Ereignisse. Zusätzlich zu den klassischen Nebenwirkungen am Tier lautet die Vorgabe in der EU-Gesetzgebung „die öffentliche Gesundheit, die Tiergesundheit und die Umwelt zu schützen“. Daher umfasst das Konzept Tiergesundheit, Verbraucher- und Umweltschutz. Aus diesem Grund werden im Bereich Pharmakovigilanz nicht nur Nebenwirkungen am Tier, sondern

auch durch ein Tierarzneimittel hervorgerufene Nebenwirkungen am Menschen bearbeitet. Zudem befasst sich die Pharmakovigilanz mit Informationen zum Off-Label-Use (einschließlich der Umwidmung), zu mangelnder Wirksamkeit, zu nicht ausreichender Wartezeit oder Ökotoxizität von Arzneimitteln sowie mit Antibiotikaresistenzen.

Die Tierärzte sind der Faktor zum Erfolg

Dem praktizierenden Tierarzt kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu, denn er spielt die zentrale Rolle im Meldesystem. Häufig ist er direkter Zeuge einer Nebenwirkung, da er Arzneimittel anwendet und den Therapieerfolg kontrolliert. Zudem verfügt er über die fachliche Qualifikation zur kompetenten Weitergabe der Informationen. Nach beobachteter UAW sollte eine schnelle und unkomplizierte Meldung über das Online-Formular (www.vet-uaw.de) oder schriftlich auf einem Meldebogen (s. u., per Fax oder Briefpost) erfolgen. Dabei werden wichtige Eckdaten abgefragt, die für eine Kausalitätsbewertung notwendig sind.

Den Mitarbeitern der Behörden ist bewusst, dass UAW ungern kommuniziert werden, da sie von Laien mit einem verschuldeten Misserfolg der Therapie verwechselt werden könnten. Ein offensiver Umgang mit UAW und der diesbezüglichen Zusammenarbeit mit den Behörden kann jedoch durchaus als positiver Aspekt im Dialog mit den Patientenbesitzern genutzt werden. **Eine Meldung von UAW an die Bundesbehörden ist mit keinerlei negativen Konsequenzen für den meldenden Tierarzt verbunden.** Durch den Datenschutz ist die vertrauliche Behandlung von personenbezogenen Daten ohnehin gewährleistet. Die Bearbeiter der UAW-Meldungen in den Behörden sind Tierärzte mit Praxiserfahrung.

Was passiert mit den Meldungen?

Nachdem die UAW-Meldung in der zuständigen Behörde eingegangen ist, wird der Kausalzusammenhang zwischen der beobachteten Nebenwirkung und der Arzneimitteltherapie mit Hilfe des europaweit einheitlichen Systems (ABON, **Tab. 1**) klassifiziert. Je detaillierter die Angaben in der Meldung sind, umso besser kann eine qualifizierte Bewertung erfolgen.

Entscheidend für die Bewertung ist der zeitliche und anatomische Zusammenhang zwischen der medikamentösen Behandlung und dem Auftreten der Symptome. Gestützt wird der Kausalzusammenhang durch ein stimmiges klinisches Bild, pathologische Befunde oder durchgeführte Laboruntersuchungen. Weiterhin wird zwischen erwarteten (in der Gebrauchsinformation bereits erwähnten) und unerwarteten Nebenwirkungen unterschieden; insbesondere bei letzteren wird das pharmakologische und toxikologische bzw. immunologische und allergologische Profil der Substanzen in die Bewertung mit einbezogen. Ferner wird in der nationalen UAW-Datenbank eine Recherche zu ähnlichen Meldungen durchgeführt. Sollten bereits ähnliche Meldungen in der Datenbank zu finden sein, bestätigt dies oftmals den vermuteten Kausalzusammenhang. Auch eine fachliche Abklärung einer anderen Ursache für die in der Meldung beschriebenen Symptome wird vorgenommen. Allumfassend wird im Abschluss die Vollständigkeit der Informationen beurteilt. Um einen Fall als „wahrscheinlich“ zu beurteilen, müssen die Fakten in sich schlüssig sein.

Im Anschluss werden den Pharmazeutischen Unternehmern (PU), deren Arzneimittel betroffen sind, die UAW-Meldungen in anonymisierter Form übermittelt. Zudem besteht ein ebenfalls anonymisierter internationaler Informationsfluss im Rahmen des

Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nur zum Teil erfassen.

UAW 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 UAW zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich.

Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAW kommen kann.

Tab. 1: Kausalitätsbewertung von UAW-Meldungen

Klassifikation	Ein Kausalzusammenhang ist
A	wahrscheinlich
B	möglich
O	nicht nachvollziehbar (ungenügende Information)
N	unwahrscheinlich

Formblatt zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Tierarzneimitteln

Formular zu versenden an: Bundestierärztekammer Französische Str. 53 10117 Berlin Fax: (0 30) 2 01 43 38 88 Tel.: (0 30) 2 01 43 38 -0 E-Mail: geschaeftsstelle@btkberlin.de Internet: www.bundestieraerztekammer.de	VERTRAULICH Nur für interne Angaben Ref.-Nr./Eingangsnr:
---	---

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) betrifft	NAME UND ANSCHRIFT DES EINSENDERS	NAME UND ANSCHRIFT DES PATIENTENBESITZERS (fakultativ)
Sicherheit bei Tieren <input type="checkbox"/> bei Menschen <input type="checkbox"/> Wirksamkeit <input type="checkbox"/> Wartezeit <input type="checkbox"/> Umweltprobleme <input type="checkbox"/>	Tierarzt <input type="checkbox"/> Apotheker <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> Tel.: _____ Fax: _____	

PATIENT(EN) Tier Mensch *(Wenn Menschen betroffen sind, genügt es Alter und Geschlecht anzugeben.)*

Tierart	Rasse	Geschlecht	Status	Alter	Gewicht	Grund der Behandlung
		weiblich <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/>	kastriert <input type="checkbox"/> trächtig <input type="checkbox"/>			

TIERARZNEIMITTEL, DIE VOR DEM AUFTRETEN DER UNERWÜNSCHTEN WIRKUNG VERABREICHT WURDEN
(Falls mehr Mittel gleichzeitig verabreicht werden als Kästchen zur Verfügung stehen, bitte dieses Formular kopieren.)

	1	2	3
Handelsname des verabreichten Tierarzneimittels			
Darreichungsform und Stärke (z. B. 100 mg-Tabletten)			
Zulassungsnummer			
Chargennummer			
Art der Anwendung / Applikationsort			
Dosierung / Dosierungsintervall			
Dauer der Behandlung/Exposition Behandlungsbeginn: Behandlungsende:			
Wer verabreichte das Tierarzneimittel? (Tierarzt, Besitzer, andere Person)			
Meinen Sie, diese Wirkung ist auf das Arzneimittel zurückzuführen?	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>
Wurde der Arzneimittelhersteller informiert?	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNG Aufgetreten am _____ / _____ / _____	Zeit zwischen Verabreichung und Auftreten der unerwünschten Wirkung in Minuten, Stunden oder Tagen	Anzahl behandelter Tiere _____ Anzahl reagierender Tiere _____ Anzahl toter Tiere _____	Dauer der unerwünschten Wirkung in Minuten, Stunden oder Tagen
---	--	---	--

BESCHREIBUNG DES EREIGNISSES

(Sicherheit bei Tieren bzw. Menschen/mangelnde Wirksamkeit/Wartezeit/Umweltprobleme)

Bitte ebenfalls angeben, ob die unerwünschte Wirkung behandelt wurde, wie und womit und mit welchem Ergebnis?

ANDERE RELEVANTE ANGABEN (z. B. Kopien über durchgeführte oder laufende Untersuchungen, Kopie des medizinischen Berichts, wenn Menschen betroffen sind)

REAKTION BEIM MENSCHEN (In diesem Fall bitte unteres Feld komplett ausfüllen.)

- Kontakt mit dem behandelten Tier
- Orale Einnahme
- Hautkontakt
- Augenkontakt
- Selbstinjektion Finger Hand Gelenk andere Stelle
- Sonstiges (absichtlich....)

Höhe der Dosis:

Datum:

Ort:

Name und Unterschrift des Einsenders:

Kontakt-Telefonnr. (falls von der auf Seite 1 angegebenen Nummer abweichend)

europäischen Meldesystems: Alle eingehenden Meldungen zu UAW werden an die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) weitergeleitet und in deren Datenbank gesammelt. Diese Datenbank ermöglicht den EU-Mitgliedstaaten länderübergreifende Recherchen zu Nebenwirkungen von Tierarzneimitteln. Mittels bestimmter Analyseverfahren können auf Basis dieser Datengrundlage gleichartige Ereignisse, sog. Signale, erkannt und dann weiter verfolgt und abgeklärt werden. Für alle von der EMA zugelassenen Produkte wird im Rahmen der EU-weiten Pharmakovigilanz eine regelmäßige Signaldetektion durchgeführt.

Des Weiteren werden zur Bewertung eines Arzneimittels vom PU alle Meldungen in Sicherheitsberichten (sog. Periodic Safety Update Reports, PSURs) zusammengefasst und ausgewertet. Ein solcher PSUR ist produktspezifisch und bezieht sich je nach Zulassungsstatus auf einen bestimmten Meldezeitraum von sechs Monaten bis zu drei Jahren. Im Rahmen der Beurteilung von PSURs werden Inzidenzen berechnet, die das Auftreten von unerwünschten Wirkungen in Beziehung zu den Verkaufszahlen – also der Anwendungshäufigkeit – setzen. Als Beispiel seien hier die Antiparasitika genannt, die stets eine relativ hohe Zahl an UAW-Meldungen aufweisen. Als eine der größ-

ten Gruppen am Markt ist dies jedoch nicht auf ein Risiko der Substanzgruppe, sondern auf die breite Anwendung derselben zurückzuführen. Eine solche Auswertung auf Basis der Daten zu den einzelnen Tierarzneimitteln findet in regelmäßigen Abständen statt. Die routinemäßige, intervallweise Überprüfung erfolgt, um Häufungen bestimmter UAW zu entdecken.

Der Datenpool

Mithin stehen sowohl national als auch auf europäischer Ebene umfassende Datenpools zur Arzneimittelsicherheit zur Verfügung. Diese bieten die Möglichkeit, Risiken frühzeitig zu erkennen und zu kommunizieren. Dabei erfolgt vorab eine Risikobewertung. Im Fall von potenziellen Sicherheitsdefiziten haben die zuständigen Behörden diverse Aktionsmöglichkeiten:

Liegen akute Qualitätsmängel (z. B. eine verunreinigte Charge) vor, erfolgt eine Bearbeitung im Rahmen des europäischen Schnellwarn- (Rapid Alert-) Systems. Hier geht es in erster Linie um effektive Risikoinformation zwischen den EU-Staaten und den europäischen Organisationen sowie um Informationen über eingeleitete Maßnahmen, z. B. einen Chargenrückruf.

Bei Hinweisen auf spezielle Probleme in der Anwendung des Arzneimittels kommen hingegen Maßnahmen im Rahmen der Zulassung zum Tragen. Hier kann durch die Veränderung der Gebrauchsinformation, z. B. bei Dosierungen, Applikationswegen, der Herausnahme von Tierarten oder bestimmter Rassen oder über einen Warnhinweis, die Arzneimittelsicherheit oft wesentlich verbessert werden. Auch die gezielte Information der praktizierenden Tierärzte ist entscheidend. Im Fall von besonders schwerwiegenden Risiken kann das Ruhen der Zulassung bzw. der Widerruf angeordnet werden.

Auch das spezielle Monitoring von problematischen Arzneimitteln ist ein wichtiges Element der Pharmakovigilanz. Das rechtliche Instrument im Arzneimittelgesetz ist der Stufenplan. Die Bezeichnung Stufenplan liegt in der Unterteilung in zwei Gefahrenstufen begründet: Während die Stufe I bereits bei der Vermutung möglicher Arzneimittelrisiken eingeleitet werden kann, ist zur Einleitung eines Verfahrens in Stufe II der begründete Verdacht auf ein gesundheitliches Risiko erforderlich. In der Praxis bedeutet das Einleiten einer Stufe II, dass das BVL konkrete Maßnahmen zur Begrenzung des Risikos für erforderlich hält. Im Stufenplan wird die Zusammenarbeit der beteiligten Behörden und Stellen in den beiden Gefahrenstufen näher

geregelt. Es werden die Einschaltung des PU und die jeweils nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes zu ergreifenden Maßnahmen bestimmt. Ferner werden auch Informationsmittel und -wege definiert.

Um Arzneimittel allumfassend bewerten und hinsichtlich eines Risikos einschätzen zu können sind UAW-Meldungen demnach eine unverzichtbare Grundlage. Dazu gehören also nicht nur unbekanntes, sondern auch bereits bekannte Nebenwirkungen, unabhängig davon ob das Arzneimittel nach den Vorgaben in der Gebrauchsinformation angewendet wurde. Erst die Gesamtheit aller Meldungen zu einem Produkt zeigt ob ein bisher unbekanntes Risiko vorliegt.

Angewandte Pharmakovigilanz – Beispiele aus der Praxis

Aufgrund gehäufte Meldungen von Permethrin-Intoxikationen bei Katzen nach der Anwendung von Antiparasitika die für andere Tierarten zugelassen sind, wurden entsprechende Sicherheitshinweise und ein Piktogramm in die Gebrauchsinformation aufgenommen.

Ebenfalls gehäufte Meldungen von hochgradiger Konjunktivitis, Keratitis und Ulcera corneae bei Hunden, Katzen und Kaninchen nach Einsatz eines Dexamethason-/Gentamicin-haltigen Präparates führte zu einem Stufenplanverfahren der Stufe I. Im Verlauf des Verfahrens wurde der Einsatz des Präparates bei bereits geschädigter Hornhaut ausgeschlossen und die Behandlungsdauer verkürzt. Infolgedessen konnte ein deutlicher Rückgang der Meldungen zu diesem Präparat verzeichnet werden.

Tödliche Unfälle von Menschen in den USA im Zusammenhang mit der versehentlichen Selbstinjektion eines Tilmicosin-haltigen Arzneimittels für Rinder führten zur Überprüfung der Anwendersicherheit auch in Deutschland. Nach Absprache mit dem BVL stellt nun der Hersteller den Tierärzten spezielle Sicherheitshinweise zur Verfügung, die u.a. Notfallmaßnahmen für den Fall einer Selbstinjektion enthalten.

Anzeige

Informationen in Kürze

Umfrage zur Einführung serologischer Tests bei Impfungen

Seit Jahren wird über die Einführung serologischer Tests zur Beurteilung der Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen diskutiert. Jetzt wurde im Vereinigten Königreich eine Studie veröffentlicht, die die Meinung des tierärztlichen Berufsstands hinsichtlich des Nutzens solcher Testungen erforscht hat. Praktizierende Tierärzte wurden gebeten, einen Fragebogen zu verschiedenen Aspekten der Impfung von Hunden und der Einführung von serologischen Tests zur Bestimmung der Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen auszufüllen. Von den insgesamt 448 verteilten Fragebögen wurden 243 beantwortet (54,2 Prozent). Eine deutliche Mehrheit (69,5 Prozent) der Befragten befürwortet eine Einführung serologischer Tests. 53,5 Prozent der Studienteilnehmer führten eine Auffrischungsimpfung im Drei-Jahres-Intervall bei Core-Komponenten durch. 61 Prozent der Antwortenden messen der „Überimpfung“ von Hunden zwar wenig Bedeutung bei, dennoch würden sie die Einführung serologischer Tests für Impfprogramme bei Hunden in Betracht ziehen.

Quelle: Heayns, BJ; Baugh, S (2012): Survey of veterinary surgeons on the introduction of serological testing to assess revaccination requirements. *Veterinary Record* 170:74. doi: 10.1136/vr.100147

BVL prüft Sehstörungen und Comfortis

Bei der Anwendung von Comfortis®, Kautabletten für Hunde zur Behandlung und Prävention des Flohbefalls mit dem Wirkstoff Spinosad, wurde vereinzelt über schwerwiegende Sehstörungen inklusive Blindheit berichtet. Seit der europäischen Zulassung im Februar 2011 und dem darauffolgenden Verkauf von weltweit ungefähr 10 Millionen Tabletten wurde eine sehr geringe Anzahl von derartigen Meldungen (weniger als 1:10 000) eingereicht. Insgesamt sind dem BVL 40 Meldungen über Blindheit (teils unvollständig und/oder vorübergehend) und andere schwere Sehstörungen (eingeschränkte Sehfähigkeit, Katarakt, Retinaatrophie) bekannt. Davon stammen 39 Meldungen aus den USA und eine aus Spanien. Auf dem deutschen Markt wurde Comfortis im Januar dieses Jahres eingeführt, Meldungen aus Deutschland liegen nicht vor.

Laut Fachinformation wurde Blindheit nach gleichzeitiger Gabe von Comfortis und hohen Ivermectindosen beobachtet. Bei den vorliegenden Meldungen wurde jedoch in weniger als der Hälfte dieser Fälle über eine Komedikation mit Ivermectin berichtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Gabe von Comfortis und dem Auftreten von Blindheit konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

BVL

Fazit

Mit dem heutigen Pharmakovigilanzsystem steht ein effektives Instrument für die Sicherheit von Tierarzneimitteln zur Verfügung. Der Informationsrückfluss durch Tierärzte ermöglicht eine optimierte Anwendung der medikamentösen Therapie in der Praxis, was wesentlich zu einem stabilen Behandlungserfolg beiträgt. Die Funktionalität des Systems hängt jedoch entscheidend vom Informationsaustausch mit den praktizierenden Tierärzten ab. Der Schwerpunkt einer

realistischen Nutzen-Risiko-Einschätzung liegt auf Informationen aus der praktischen Anwendung der Präparate. Die aktive Mitarbeit der Tierärzte bei der Erfassung von UAW ist somit die Voraussetzung für ein verantwortungsvolles Risikomanagement. Durch regelmäßige Artikel in dieser Rubrik des Deutschen Tierärzteblattes und die Jahresberichte informieren die Bundesbehörden die Tierärzteschaft über die aktuellen Entwicklungen zur Arzneimittelsicherheit.

BVL/PEI

Anzeige