

Bei Risiken und Nebenwirkungen ...

... melden Sie ans BVL und PEI!

von Katrin Kirsch

„Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat.“ (Gustav Kuschinsky, deutscher Pharmakologe, 1904–1992)

In der heutigen modernen Welt ist der Einsatz von Arzneimitteln mittlerweile selbstverständlich. Und so notwendig Arzneimittel zur Therapie, Prophylaxe und Diagnostik auch sind, müssen wir uns doch auch mit Nebenwirkungen auseinandersetzen, die im Einzelfall das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis infrage stellen. Schon bei der Zulassung von Arzneimitteln wird anhand von eingereichten Studien die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Produkte beurteilt. Doch diese Studien können verständlicherweise nicht alle tatsäch-

lichen Einflüsse und Szenarien abbilden. Erst bei der breiten Anwendung von Arzneimitteln an Patienten, also nach der Zulassung, können sich bestimmte Problematiken bei der Sicherheit zeigen. Um Mensch, Tier und Umwelt vor potenziellen Gefahren zu schützen, hat sich in den letzten Jahrzehnten die Wissenschaft der Pharmakovigilanz (griech. *pharmakon*: Gift, Droge, Arznei; *vigilantia*: Wachheit, Schläueheit) entwickelt.

In Deutschland sind zwei Behörden für die Überwachung der Sicherheit von Tierarzneimitteln nach der Zulassung (Postmarketing) zuständig. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen beschäftigt sich mit der Pharmakovigilanz von Impfstoffen und anderen immunologischen Arzneimitteln, während das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) in Berlin für Tierarzneimittel zuständig ist.

Die Grundlage für die Beurteilung des Risikos bei der Anwendung eines Tierarzneimittels sind neben den bekannten pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften die Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Nur was den Behörden bekannt

gemacht wurde, kann als Datensatz zur Bewertung verwendet werden. Doch was genau gilt als unerwünschte Arzneimittelwirkung? Es sind zum einen die Nebenwirkungen, die laut Arzneimittelgesetz definiert werden als schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels. Zum anderen sind es jedoch auch Wechselwirkungen mit anderen Produkten, Auftreten von mangelnder Wirksamkeit, nicht ausreichender Wartezeit sowie der Verdacht von Missbrauch von Arzneimitteln oder Übertragung von Krankheitserregern durch Arzneimittel und der Verdacht eines negativen Einflusses auf die Umwelt (Ökotoxizität). Dabei ist es unerheblich, ob diese UAW beim Tier oder beim Menschen aufgetreten ist. Denn zusätzlich zu den klassischen Nebenwirkungen am Tier lautet die Vorgabe in der EU-Gesetzgebung zum Risikomanagement, „die öffentliche Gesundheit, die Tiergesundheit und die Umwelt zu schützen“.

Zudem befasst sich die Pharmakovigilanz auch mit Informationen zum sogenannten off-label-use (einem von der Gebrauchsinformation abweichenden Einsatz) einschließlich

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 UAW 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. 1: Injektionsstellen assoziiertes Fibrosarkom bei einer Katze vor operativer Entfernung.

Foto: Dr. Alice Wolf



Abb. 2: Abszess bei einem Pferd nach paravenöser Injektion von Menbuton.

Foto: privat

der Umwidmung sowie mit Resistenzentwicklungen bei Antibiotika und Antiparasitika, die sich durch mangelnde Wirksamkeit bemerkbar machen. Da nicht für alle Tierarten und alle Indikationen verfügbare Arzneimittel auf dem Markt sind, ist eine Umwidmung für den Praktiker unverzichtbar [1]. Ohne offizielle Angaben des Herstellers ist dann der Einsatz im off-label-use schwierig und beruht allein auf Erfahrungswerten. Gerade für solche Fälle sind Meldungen zu Nebenwirkungen wichtig, um Risiken frühzeitig erkennen zu können.

Der praktische Tierarzt hat im Meldesystem eine zentrale Rolle und ist nach der Berufsordnung zur Meldung von beobachteten Nebenwirkungen verpflichtet [2]. Tierärzte sind häufig direkte Zeugen einer Nebenwirkung, da sie Anwender von Arzneimitteln sind und den Therapieerfolg kontrollieren. Zudem ver-

fügen sie über die fachliche Qualifikation der kompetenten Weitergabe der Informationen. Nach beobachteter UAW (Abb. 1 bis 3) sollte eine schnelle und elektronische Meldung über das Online-Formular (www.vet-uaw.de) oder schriftlich auf einem Meldebogen (Fax oder Briefpost) erfolgen. Auf dem Meldebogen werden alle Daten abgefragt, die für eine Bewertung des Kausalzusammenhangs notwendig sind.

Häufig kontaktieren Tierärzte zuerst den Pharmazeutischen Unternehmer (PU) des betroffenen Produktes, da sie sich hier z. B. Informationen zur Behandlung der Nebenwirkung erhoffen. Der PU ist verpflichtet, die UAW an die Behörde weiterzumelden. Eine schwerwiegende UAW muss innerhalb von 15 Tagen bei der Behörde angezeigt werden, eine nicht-schwerwiegende Meldung jedoch

erst mit dem nächsten Periodischen Sicherheitsbericht (PSUR s. u.) für das entsprechende Produkt. Und hier beträgt das längste Zeitintervall drei Jahre. Folglich ist es möglich, dass die Behörde erst drei Jahre nach Auftreten der UAW Kenntnis von dieser erlangt.

Abbildung 4 zeigt die Anzahl der UAW-Meldungen aus Deutschland im Jahr 2014 für die beiden Bundesoberbehörden, aufgeschlüsselt nach den Einsendern. Nach wie vor stammen die meisten UAW-Meldungen von PU, die diese wiederum hauptsächlich von Tierärzten erhalten.

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 die diesbezügliche Zusammenarbeit mit den Behörden kann jedoch durchaus als positiver Aspekt im Dialog mit den Patientenbesitzern genutzt werden. Eine Meldung von UAW an die Bundesoberbehörden ist mit keinerlei negativen Konsequenzen für den meldenden Tierarzt verbunden. Die Behörden bewerten ausschließlich einen Zusammenhang zwischen Arzneimittelgabe und Nebenwirkung und nicht die Korrektheit oder Notwendigkeit einer Behandlung. Personenbezogene Daten von Tierhalter und Tierarzt werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte (z. B. PU, andere Behörden) weitergegeben. Die Mitarbeiter in den Behörden, die UAW-Meldungen bearbeiten, sind Tierärzte mit Praxiserfahrung.

Gemeldet! Und nun?

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



Foto: privat

Abb. 3: Haarverlust bei einer Katze nach Behandlung mit Emodepsid/Praziquantel.

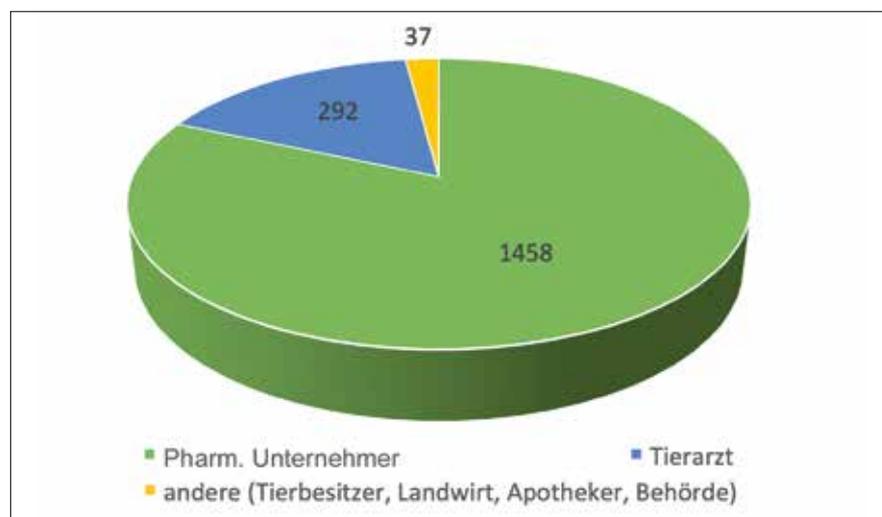


Abb. 4: Anzahl der UAW-Meldungen aus Deutschland nach Einsendern, eingegangen bei BVL und PEI im Jahr 2014.

Tab. 1: Kausalitätsbewertung von UAW-Meldungen

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

Entscheidend für die Bewertung sind ein zeitlicher und/oder anatomischer Zusammenhang zwischen der medikamentösen Behandlung und dem Auftreten der Symptome sowie die Vollständigkeit der Information. Gestützt wird die Beurteilung des Kausalzusammenhangs durch ein stimmiges klinisches Bild, pathologische Befunde oder 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 allergene Profil der Substanzen in die Bewertung einbezogen. Ferner erlaubt die nationale UAW-Datenbank eine Recherche zu ähnlichen Meldungen, die einen vermuteten Kausalzusammenhang bestätigen könnten. Auch eine fachliche Abklärung anderer Ursachen für die in der Meldung beschriebenen Symptome wird vorgenommen. Um einen Fall allumfassend beurteilen zu können, müssen die Fakten in sich schlüssig sein. Meldeformulare sollten deshalb möglichst vollständig ausgefüllt sein.

Der meldende Tierarzt bekommt nach Abschluss der Beurteilung von den Behörden eine schriftliche Eingangsbestätigung, beim BVL zusätzlich mit dem Ergebnis der Bewertung. Oftmals dient dies dem Praktiker als Bestätigung für die eigene Einschätzung.

Im Anschluss werden die vom Tierarzt kommenden und vom BVL bewerteten UAW-Meldungen in anonymisierter Form (bzgl. personenbezogener Daten) an die betroffenen PU übermittelt. Zudem besteht ein ebenfalls anonymisierter internationaler Informationsfluss im Rahmen des europäischen Meldesystems. Alle Meldungen zu zugelassenen Produkten werden an die Europäische Arzneimittel-Agentur (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 gehäuft auftretende, gleichartige Ereignisse als sogenannte Signale erkannt und dann weiterverfolgt und abgeklärt werden.

Des Weiteren werden alle UAW, die über einen bestimmten Zeitraum (maximal bis zu drei Jahren) zu einem Arzneimittel aufgetreten sind, vom PU in einem Sicherheitsbericht (sog. Periodic Safety Update Report, kurz PSUR) zusammengefasst und ausgewertet, um eventuelle Häufungen bestimmter, evtl. auch vorher nicht aufgetretener UAW zu ermitteln.

Die PSURs zu Tierarzneimitteln und -impfstoffen werden von den Behörden beurteilt und falls nötig Maßnahmen zur Risikoabwehr eingeleitet, was z. B. zu einer Änderung der Produkttexte führen kann (s. u.).

Maßnahmen zur Risikoabwehr

Durch die Sammlung der UAW-Meldungen (national, europäisch und aus Drittländern) in Datenbanken steht ein internationaler Daten-Pool zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit zur Verfügung. Dieser bietet die Möglichkeit, Risiken frühzeitig zu erkennen, zu kommunizieren und regulatorisch einzugreifen. Dabei erfolgt vorab eine möglichst objektive Risikobewertung. Im Fall von potenziellen Sicherheitsdefiziten haben die zuständigen Behörden diverse Aktionsmöglichkeiten.

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

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

Ein weiteres wichtiges Element der Pharmakovigilanz ist das spezielle Monitoring von problematischen Arzneimitteln. Als rechtliches Instrument laut Arzneimittelgesetz steht dazu der Stufenplan zur Verfügung. Die Bezeichnung Stufenplan liegt in der Unterteilung in zwei Gefahrenstufen begründet: Die Stufe I kann bereits bei der Vermutung möglicher Arzneimittelrisiken eingeleitet werden. Für die Einleitung eines Verfahrens zu Stufe II ist der begründete Verdacht auf ein gesundheitliches Risiko erforderlich. In der Praxis bedeutet dies, dass die Behörde konkrete Maßnahmen zur Begrenzung des Risikos für erforderlich hält und vorschlägt. Im Stufenplan werden die Zusammenarbeit der beteiligten Behörden und Stellen näher geregelt, die jeweils

zu ergreifenden Maßnahmen bestimmt und die Informationsmittel und -wege definiert.

Praktische Beispiele zum Risikomanagement

Tödliche Unfälle von Menschen in den USA [3] im Zusammenhang mit der versehentlichen Selbstinjektion eines Tilmicosin-haltigen Arzneimittels für Rinder führten zur Überprüfung der Anwendersicherheit auch in Deutschland. Nach Absprache mit den Behörden stellt nun der Hersteller den Tierärzten spezielle Sicherheitshinweise zur Verfügung, die u. a. Notfallmaßnahmen für den Fall einer Selbstinjektion enthalten. An diesem Beispiel wird der internationale Austausch von Informationen deutlich. Da viele Präparate z. B. in den USA bereits zugelassen sind und angewendet werden, liegen für diese Produkte schon Pharmakovigilanzdaten vor, die auch in der EU verwendet werden, um die Unbedenklichkeit des Produktes zu überprüfen.

Eine Häufung der UAW-Meldungen von anaphylaktischen Reaktionen mit Todesfolge nach Injektion von Vitaminpräparaten besonders in der Rinderpraxis führte zu der Erkenntnis, dass in diesem Fall nicht die arzneilich wirksame Substanz Verursacher war, sondern der Lösungsvermittler, ein Makrogol-Derivat. Demzufolge wurden entsprechende Warnhinweise in die Gebrauchsinformation aufgenommen und die Hersteller aufgefordert, nach Möglichkeit andere Lösungsvermittler einzusetzen.

Seit dem Jahr 2007 wurden in Deutschland und anderen europäischen Staaten Fälle von ungeklärten Blutungsneigungen bei Kälbern (Bovine Neonatale Panzytopenie, BNP) innerhalb des ersten Lebensmonats beobachtet. Bereits seit dem Frühjahr 2009 wurden die Krankheitsfälle in Deutschland als mögliche Nebenwirkungen einer Arzneimittelanwendung betrachtet. Ein spezieller Pharmakovigilanz-Fragebogen wurde vom PEI erstellt und den Tierärzten bekannt gemacht. In der Folgezeit nahmen die Meldungen zu diesem Thema stark zu, sodass die Datenlage zur weiteren Ursachenforschung Verwendung finden konnte. Die Pharmakovigilanzdaten und die ersten epidemiologischen Daten aus Deutschland wiesen zunehmend auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung des BVD-Impfstoffs Pregsure® BVD und dem Auftreten von BNP in den betroffenen Betrieben hin, auch wenn nur ein geringer Teil der Nachkommen Pregsure® BVD-geimpfter Muttertiere erkrankte. Das europaweite Ruhen der Zulassung für diesen Impfstoff wurde ausgesprochen. Im weiteren Verlauf verzichtete der Hersteller auf die Zulassung [4].

Aufgrund gehäufter Meldungen von Permethrinintoxikationen bei Katzen nach der Anwendung von Antiparasitika, die für andere Tierarten zugelassen sind, wurden entsprechende Sicherheitshinweise und ein Piktogramm in die Gebrauchsinformation aufgenommen. Zusätzlich wurde Permethrin wieder

unter die Verschreibungspflicht gestellt. Hierbei wird deutlich, dass auch UAW-Meldungen, die den nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch betreffen, zu einer Änderung der Zulassung führen können [5].

Fazit

Das heutige Pharmakovigilanzsystem ist ein effektives Instrument zur Verbesserung der Sicherheit von Tierarzneimitteln. Tierärzte tragen durch ihre Meldungen wesentlich zum Wachsen des Datenpools bei, der eine unverzichtbare Grundlage für die Pharmakovigilanz ist. Der Informationsrückfluss ermöglicht eine optimierte Anwendung der medikamentösen Therapie in der Praxis, was wiederum zu einem stabilen Behandlungserfolg beiträgt.

Die Funktionalität des Systems hängt entscheidend vom Informationsaustausch mit den praktizierenden Tierärzten ab. Der

Schwerpunkt einer realistischen Nutzen-Risiko-Einschätzung wird durch Erfahrungsberichte aus der praktischen Anwendung der Präparate hergeleitet. Die aktive Mitarbeit der Tierärzte bei der Erfassung von UAW ist somit die Voraussetzung für ein verantwortungsvolles Risikomanagement.

Mit dieser Serie „Pharmakovigilanz“ im Deutschen Tierärzteblatt und durch die Jahresberichte informieren die Bundesoberbehörden die Tierärzteschaft über die aktuellen Entwicklungen zur Arzneimittelsicherheit und tragen damit die Ergebnisse ihrer Arbeit zurück an den praktizierenden Tierarzt, der seine einzelne UAW-Meldung dann im Gesamtkontext der Arzneimittelbewertung wiederfindet.

Anschrift der Autorin: Dr. Katrin Kirsch, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Abteilung Tierarz-

neimittel, Mauerstraße 39–42, 10117 Berlin, kathrin.kirsch@bvl.bund.de

Literatur

- [1] Ibrahim C (2013): Umwidmungen von Arzneimitteln in der tierärztlichen Praxis. *Prakt Tierarzt* 94(4): 280–285.
- [2] Ungemach FR (2010): Erfassung und Auswertung unerwünschter Arzneimittelrisiken (Pharmakovigilanz). In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg.), *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 8., überarb. Aufl. Enke, Stuttgart, 598.
- [3] Veenhuizen MF, Wright TJ, McManus RF, Owens JG (2006): Analysis of reports of human exposure to Micotil 300 (tilmicosin injection). *J Am Vet Med Assoc* 229(11): 1737–1742.
- [4] Cußler K, Schwedinger E, Sauter-Louis C, Kappe E (2015): Bovine Neonatale Pancytopenie. *DTBl* 6: 841–844.
- [5] Wedel K, Wilke A (2008): Pharmakovigilanz im BVL – Risikomanagement am Beispiel der Permethrin-Intoxikation von Katzen. *J Verbraucherschutz Lebensmittelsicherheit* 3: 449–454.

Informationen in Kürze

Retinopathie durch Ivermectin-Intoxikation der Katze

Die intraaurikuläre Applikation eines Ivermectin-haltigen Medikaments kann zu neurologischen und ophthalmologischen Symptomen bei der Katze führen. Ein kürzlich in den USA publizierter Fallbericht schildert die Folgen einer vom Besitzer durchgeführten Behandlung gegen Ohrmilben bei fünf adulten Katzen. Der Tierhalter verwendete eine für Pferde zugelassene Ivermectin-haltige orale Paste, die er in den Ohrmuscheln ausstrich. Gemessen an den Dosierungen von für Katzen zugelassenen Ohrringeln handelte es sich mit durchschnittlich 22 mg Ivermectin pro Katze um eine deutliche Überdosierung. Die Tiere reagierten innerhalb weniger Stunden mit Lethargie, Tremor, Mydriasis und Blindheit. In der klinischen Untersuchung zeigten sich ein verminderter Pupillarreflex und der Ausfall des Drohreflexes. Eine zusätzlich durchgeführte Elektroretinografie ergab bei allen untersuchten Katzen abnormale Befunde. Die Katzen wurden zur weiteren Beobachtung hospitalisiert und nach acht Stunden ohne Therapie entlassen. Innerhalb von drei Tagen nach Entlassung verschwanden die neurologischen Symptome. Pupillengröße und Sehfähigkeit waren nach weiteren zwei Tagen deutlich verbessert. Die ophthalmologische Untersuchung vier Wochen nach Intoxikation zeigte, dass die Sehfähigkeit bei allen Tieren vollständig wiederhergestellt war.

Quelle: Meekins JM et al. (2015): Retinopathy associated with ivermectin toxicosis in five cats. *J Am Vet Med Assoc* 246(11): 1238–1241.

Intravenöse Lipidemulsion (ILE) bei Permethrinvergiftung der Katze

Die Verabreichung einer intravenösen Lipidemulsion (ILE) kann eine unterstützende Maßnahme bei Permethrinintoxikation von Katzen sein und zu einem schnelleren Abklingen der Vergiftungssymptome führen. Das zeigte eine klinische Studie aus Australien, in die 34 Katzen mit Permethrinvergiftung eingeschlossen waren. Die Behandlung erfolgte initial mit Methocarbamol 40 mg/kg i. v. und Diazepam 0,5–1 mg/kg i. v. sowie Dekontamination der Patienten durch Scheren und Waschen der Applikationsstellen. Im Anschluss wurden die Katzen randomisiert entweder mit 20-prozentiger ILE oder 0,9-prozentiger Natriumchloridlösung mit einer Infusionsrate von 0,25 ml/kg/min 60 Minuten lang infundiert. Der klinische Zustand der Patienten wurde in regelmäßigen Abständen

anhand eines Kriterienkatalogs beurteilt. Es wurden sechs Stufen von A = symptomfrei bis F = schwere Krämpfe unterschieden. Alle Katzen überlebten die Permethrinvergiftung und konnten entlassen werden. Die Katzen, die eine ILE-Infusion erhalten hatten, erreichten signifikant schneller die Stadien A oder B als die Kontrolltiere (5 Stunden vs. 16 Stunden nach Vorstellung).

Der Wirkmechanismus der ILE ist nicht genau bekannt. Es wird diskutiert, dass ILE lipidlösliche Substanzen durch intravasculäre Bindung (lipid sink) umverteilt und ihre Elimination beschleunigt.

Quelle: Peacock RE et al. (2015): *J Vet Emerg Crit Care*; Open Access <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vec.12322/full>

Frankreich leitet Überprüfung der Zieltiersicherheit von Closamectin pour-on-Lösung für Rinder ein

Die Französische Arzneimittelbehörde Agence Nationale du Médicament Vétérinaire hat bei der Europäischen Arzneimittelagentur ein Verfahren zur Überprüfung der Arzneimittelsicherheit des Pour-On-Präparats Closamectin mit der Wirkstoffkombination Closantel + Ivermectin zur Anwendung bei Rindern eingeleitet. Grund hierfür waren die in Frankreich eingegangenen Meldungen über unerwünschte Reaktionen nach Anwendung des Präparats (UAW), insbesondere die hohe Mortalität von 30 Prozent unter den insgesamt 401 betroffenen Tieren. Die Inzidenz unerwünschter Reaktionen (der Anteil reagierender Tiere im Verhältnis zu allen behandelten Tieren) war mit 0,006 Prozent vergleichsweise gering.

Neben Todesfällen wurden v. a. neurologische und gastrointestinale Symptome beobachtet. Die französische Behörde hat deshalb ein Verfahren nach Art. 78 der Richtlinie 2001/82/EU initiiert, in dem das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produktes überprüft werden soll. Die Prüfung und wissenschaftliche Beurteilung ist Aufgabe des Veterinärmedizinischen Ausschusses (CVMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur. Bis dahin ruht die Zulassung für Closamectin in Frankreich. In anderen Mitgliedstaaten, z. B. Großbritannien und Deutschland, wurden deutlich weniger UAW gemeldet und es wurden vorläufig keine Ruhensanordnungen getroffen. In einigen Fällen bestand der Verdacht, dass sich behandelte Tiere gegenseitig abgeleckt haben. Laut Gebrauchsinformation ist dies durch geeignete Maßnahmen zu verhindern.

Quelle: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), Meeting 7.–9. Juli 2015