

## BVL/PEI

Bundesamt für Verbraucherschutz  
und Lebensmittelsicherheit (BVL),  
Abteilung Tierarzneimittel

Mauerstraße 39–42,  
10117 Berlin,  
Tel. +49 30 18444304–44,  
Fax +49 30 18444304–09,  
www.bvl.bund.de

Bundesamt für Impfstoffe und  
biomedizinische Arzneimittel,  
Dr. Klaus Cußler

Paul-Ehrlich-Str. 51–59,  
63225 Langen,  
Tel. +49 6103 77–18 00,  
Fax +49 6103 77–12 79,  
www.pei.de

# Pharmakovigilanz bei Lebensmittel liefernden Tieren

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden zu selten gemeldet

In einem Workshop der Europäischen Arzneimittelagentur wurde über Pharmakovigilanz bei Lebensmittel liefernden Tieren diskutiert.

Beim Betrachten der Pharmakovigilanz-Jahresberichte aus Deutschland, anderen Mitgliedsstaaten und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) fällt auf, dass sich der weitaus größte Anteil der Meldungen jeweils auf Hund und Katze bezieht. Meldungen zu Nutztieren treten deutlich in den Hintergrund. Unter den Lebensmittel liefernden Tieren sind wiederum Meldungen zu Geflügel und Fischen sehr selten. Die EMA nahm dies zum Anlass, ein *Focus Group Meeting* zur Pharmakovigilanz bei Lebensmittel liefernden Tieren in ihr Arbeitsprogramm für das Jahr 2016 aufzunehmen [1].

### Zur Situation in Deutschland

In Deutschland ist der Anteil der Meldungen zum Nutztierbereich im Vergleich zum Kleintierbereich (Hund und Katze) ebenfalls deutlich geringer (**Abb. 1**). Die Situation ist grundsätzlich also mit anderen Ländern vergleichbar, auch wenn der Unterschied nicht ganz so extrem ausfällt wie in manchen

Mitgliedsstaaten. So beträgt in Frankreich der Anteil des Meldeaufkommens zu Lebensmittel liefernden Tieren kaum mehr als 10 Prozent und im Vereinigten Königreich liegt er bei nur 6,4 Prozent [2,3].

Aufgrund der unterschiedlichen Zuständigkeiten für immunologische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut – PEI) und Pharmazeutika (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit – BVL) in Deutschland lässt sich festhalten, dass sich die Situation zwischen beiden Arzneimittelgruppen durchaus verschieden darstellt. Bei Impfstoffen ist der Anteil der Meldungen zu Lebensmittel liefernden Tieren mit 41 Prozent deutlich höher als bei den Tierarzneimitteln (**Abb. 2**). Im Vereinigten Königreich ist die Anzahl der Meldungen zu Impfstoffen fast doppelt so hoch wie bei den Tierarzneimitteln [4]. Beim Geflügel sind in allen Ländern extrem wenig Nebenwirkungsmeldungen zu verzeichnen.

### Zur Situation in Europa

Um die Ursachen des geringeren Meldeaufkommens im Nutztierbereich herauszufinden und Möglichkeiten zur Verbesserung der Situation zu erörtern, hat die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe der EMA einen Workshop zu diesem Thema veranstaltet. Am 22.11.2016 kamen insgesamt 50 Teilnehmer von nationalen Behörden, von Interessensverbänden der Tierärzteschaft und der Industrie zusammen, um diese Thematik gemeinsam mit Vertretern der EMA zu diskutieren. Besonders informativ war die Teilnahme von neun eingeladenen Tierärztinnen und Tierärzten aus Fachpraxen und Gesundheitsdiensten, die anhand ihrer persönlichen Erfahrungen und Nachfragen in den Kollegenkreisen über die Situation bei den verschiedenen Tierarten berichteten.

Zum Einstieg in die Thematik gab ein Vertreter der EMA einen kurzen Überblick zu den Meldewegen sowie der Arbeitsweise der EMA und dem Datenmaterial der Pharmakovigilanz bei zentral eingegangenen Meldungen und stellte anhand der Jahresstatistik für 2015 das geringe Meldeaufkom-

men bei den Nutztieren dar (**Abb. 3**). Danach wurden die Ergebnisse einer Umfrage zur Pharmakovigilanz unter den Tierärzten in den Mitgliedsstaaten vorgestellt. Die Umfrage bestätigte, dass die meisten Nebenwirkungen nicht gemeldet werden. Die Studie wird demnächst in einer internationalen Fachzeitschrift veröffentlicht.

Für den **Rinderbereich** diente eine nicht repräsentative Befragung unter den Diplomates des European College of Bovine Health Management (ECBHM) dazu, ein Stimmungsbild aufzuzeigen. Obwohl knapp über 70 Prozent der angesprochenen Kolleginnen und Kollegen an universitären Kliniken (Vet Schools) berichteten, dass Pharmakovigilanz als ein Thema im Studium, z. B. im Blockunterricht zum Nutztierbereich, vermittelt wird, teilten lediglich 40 Prozent mit, in den letzten beiden Jahren eine Nebenwirkungsmeldung abgegeben zu haben.

Die Situation im **Schweinebereich** erörterte der Vertreter einer multinational agierenden und ausschließlich auf diese Tierart spezialisierten Praxis aus Dänemark. Demnach werden hier nur „signifikante“ Reaktionen, die sich pathologisch darstellen oder patho-physiologisch deutlich sichtbar sind, berichtet. Ferner sollte ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Nebenwirkung und Arzneimittelapplikation erkennbar sein, um eine Meldung einzusenden. Leichtere Nebenwirkungen werden nur selten gemeldet.

Ein belgischer Tierarzt berichtete aus einer reinen Geflügelpraxis, die im Verbund mit einigen anderen spezialisierten Praxen über 70 Prozent aller großen Geflügelbestände im Land betreut und auch über die Grenzen hinaus aktiv ist. Zum Arzneimiteleinsatz und dem Auftreten von Nebenwirkungen bei Fischen äußerte sich ein Kollege aus dem Vereinigten Königreich. Zum **Geflügelbereich** und der **Fischzucht** gehen besonders wenige Nebenwirkungsmeldungen ein. In beiden Bereichen herrscht eine hohe Intensivierung der Tierhaltung vor. Die Anzahl der auf diese Bereiche spezialisierten Tierärzte ist klein, vielfach geht deren Einsatzbereich über Landesgrenzen hinweg. Es besteht ein beson-

### 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.

ders reger Informationsaustausch untereinander, der sich in folgendem Zitat widerspiegelt: „We know what's going on and the reasons for the problem.“ Der Kollege äußerte außerdem die allgemein bestehende Befürchtung, dass Nebenwirkungsmeldungen zu einem Verlust eines für diese Tierarten wichtigen Produkts führen könnten.

Der Bericht zur Situation in der **Pferdepraxis** kam aus Frankreich und verwies auf die besondere Situation bezüglich der zur Verfügung stehenden Arzneimittel in Abhängigkeit von der Nutzungsrichtung der Pferde. Einer Umfrage unter Pferdepraktikern in Frankreich zufolge haben knapp über 40 Prozent der Befragten noch nie eine Meldung abgegeben und etwa ein Viertel lediglich einmal. Impfstoffe und Antibiotika seien im Pferdebereich die beiden Arzneimittelgruppen, die am häufigsten Probleme bereiten.

Der Verband Union of European Veterinary Practitioners (UEVP) innerhalb der Föderation der Tierärzte in Europa (FVE) regt eine bessere Kommunikation zwischen den Behörden und den für die einzelnen Tierarten verantwortlichen Organisationen an, wobei die Fachtagungen zu den einzelnen Tierarten genutzt werden sollten. Auch die Schulungsmaßnahmen zur Pharmakovigilanz sollten erweitert werden.

Vonseiten der Industrieverbände wurde u. a. darauf hingewiesen, dass die Pharmakovigilanzmeldungen gerade im Nutztierbereich einige bemerkenswerte Erfolge aufweisen können (z. B. das Ruhen der Zulassungen und Rückruf für Velactis® im Sommer 2016 [5] sowie das Ruhen der Zulassungen und Rückruf für den Impfstoff PregSure BVD im Jahr 2010 nach dem Auftreten der bovinen neonatalen Panzytopenie [6]). Zudem würden mehrfach auftretende Meldungen häufig ihren Niederschlag in Änderungen der Gebrauchsinformationen finden.

### Zusammenfassung

Insgesamt besteht seitens der Nutztierpraxen ein deutlicher Bedarf an weiteren Informationen zur Pharmakovigilanz. Fast durchgängig wurde mehr Feedback zu den Meldungen und den erfolgten Reaktionen, insbesondere zu den jeweils betreuten Tierarten, gewünscht. Rückmeldungen zu den Berichten in Form von Jahresberichten und anderen Zusammenstellungen scheinen nicht für alle Länder vorzuliegen. Durchgängig wird auch ein zeitlich zu hoher Aufwand zur Abgabe einer Meldung beklagt. BVL und PEI werden die Diskussionen und Anregungen, die sich aus den Beiträgen dieser Veranstaltung auf europäischer Ebene ergaben, in Bezug auf die Situation in Deutschland analysieren. Gemeinsam mit den Tierärzten und Verbänden im Nutztierbereich sollten die Verbesserungsvorschläge aufgegriffen und der Informationsaustausch intensiviert werden, um eine Verbesserung der Meldesituation zu erreichen.

Dr. Klaus Cußler, PEI

#### Literatur:

- [1] EMA (2014): Veterinary pharmacovigilance 2013. Public bulletin. EMA/CVMP/781698/2013, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/03/WC500164156.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500164156.pdf)
- [2] ANSES (2015): Veterinary Pharmacovigilance 2014 annual report of the French veterinary pharmacovigilance network. <https://www.anses.fr/en/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2014EN.pdf>
- [3] Davis G, Cooles S, Diesel G, Blenkinsop J (2016): Summary of suspected adverse events, 2014. Veterinary Record 2016, 178: 187–189, doi:10.1136/vr.i895
- [4] Davis G, Cooles S, Vasan N (2015): Suspected adverse events, 2013. Veterinary Record, 176: 11–14, doi:10.1136/vr.g7634
- [5] BVL (2016): Anwendung des Tierarzneimittels Velactis® nach Todesfällen bei Milchkühen gestoppt. Deutsche Behörden veranlassen sofortigen Rückruf. [https://www.bvl.bund.de/DE/08\\_PresseInfothek/01\\_FuerJournalisten/01\\_Presse\\_und\\_Hintergrundinformationen/05\\_Tierarzneimittel/2016/2016\\_07\\_20\\_pi\\_Velactis.html](https://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2016/2016_07_20_pi_Velactis.html)
- [6] PEI (2010): Ausschuss für Tierarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur folgt Antrag des Paul-Ehrlich-Instituts wegen des „Blutschwitzens der Kälber“. <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/veterinaermedizin-pharmakovigilanz/bnp/bnp-cvmp.html?nn=3257194>

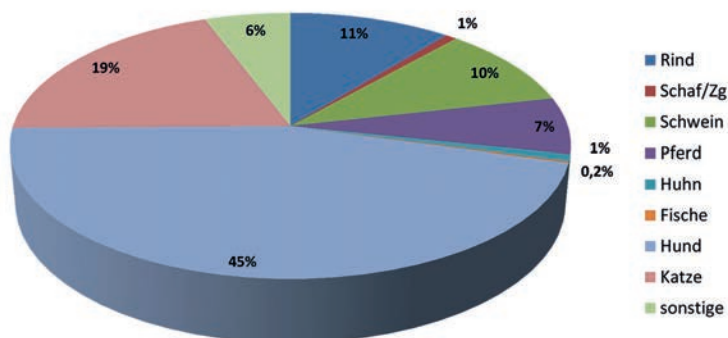


Abb. 1: Nebenwirkungsmeldungen zu Lebensmittel liefernden Tieren im Vergleich zu anderen Tierarten in Deutschland.

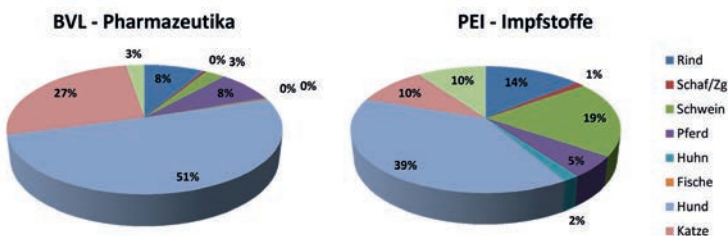


Abb. 2: Nebenwirkungsmeldungen zu Lebensmittel liefernden Tieren – Vergleich von Impfstoffen und Pharmazeutika.

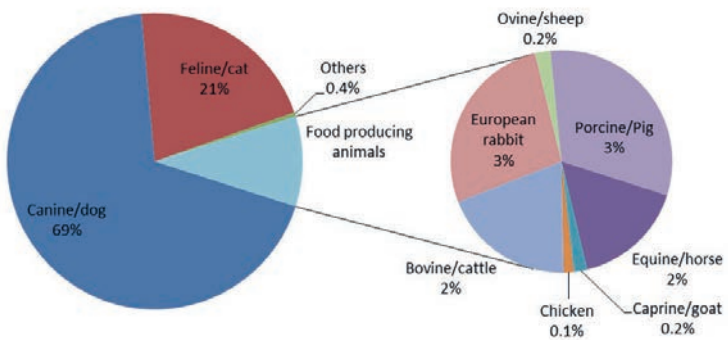


Abb. 3: Nebenwirkungsmeldungen zu Lebensmittel liefernden Tieren im Vergleich zu anderen Tierarten in der europäischen Datenbank EVET.

## Informationen in Kürze

### Anwendung bei Therapienotstand – Pferde mit Osphos oder Tildren behandeln?

In der Vergangenheit wurde regelmäßig das Tierarzneimittel Tildren<sup>®</sup> (Wirkstoff: Tiludronat) aus anderen Mitgliedstaaten nach Deutschland verbracht und dies bei der Überwachungsbehörde mit Bezug auf einen Therapienotstand nach § 73 Abs. 3a Satz 4 und 5 AMG hinsichtlich der Anwendungsgebiete „Osteolyse, Podotrochlose, Gleichbeinlahmheit, Spat und Strahlbeinzyste bei Pferden“ angezeigt. Seit Anfang 2016 ist das in Deutschland zugelassene Tierarzneimittel Osphos<sup>®</sup> mit der Zulassungsnummer 402149.00.00 und dem arzneilich wirksamen Inhaltsstoff Clodronsäure für das folgende Anwendungsgebiet verfügbar: „Zur Linderung der klinischen Symptome der Vorderbeinlahmheit in Zusammenhang mit knochenabbauenden Prozessen im distalen Sesambein (Strahlbein) bei ausgewachsenen Pferden.“

Für den Fall, dass ein Tierarzt eine Behandlung in einem Anwendungsgebiet vornehmen will, das nicht durch die zugelassene Indikation von Osphos beim Pferd abgedeckt wird, ist demnach die Kaskadenregelung nach § 56a Abs. 2 AMG zu beachten. Dem Tierarzt stehen demnach rechtlich zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Vorrangig ist die Umwidmung von Osphos bei der zugelassenen Tierart „Pferd“ auf ein anderes Anwendungsgebiet nach § 56a Abs. 2 S. 1 Nr. 1 AMG durchzuführen. Nur wenn Osphos zum Erreichen des Behandlungsziels nicht geeignet sein sollte, was der Tierarzt in eigener Verantwortung im Einzelfall zu entscheiden hat, ist die Voraussetzung für das Verbringen von Tildren aus einem anderen EU-Mitgliedstaat nach § 56a Abs. 2 S. 1 Nr. 3 AMG gegeben.

### Verdacht auf Levamisol-Intoxikation bei Kälbern

Ein aktueller Fallbericht im *New Zealand Veterinary Journal* macht Levamisol für die Intoxikation von 36 Kälbern verantwortlich. Die Tiere, 3–4 Monate alt und 100 bis 120 kg schwer, sind gleich nach Ankauf und Ankunft auf dem Hof entwurmt worden. Bei dem Anthelminthikum handelte es sich um ein Kombinationspräparat aus Levamisol (80 g/l) und Abamectin (2 g/l) zur oralen Applikation. Die Kälber reagierten schon kurz nach der Behandlung mit Hypersalivation, Unruhe, Muskelzittern, Hyperästhesie, Tachypnoe, Tachykardie und Hyperthermie. Zwei Kälber starben im weiteren Verlauf, die anderen erholten sich nach veterinärmedizinischer Behandlung. Die anschließende Untersuchung des Drench-Applikators und der Produktcharge deckte weder Qualitätsmängel noch sonstige Erklärungen für das Geschehen auf.

Levamisol ist ein Imidazothiazol mit nikotinartiger cholinergischer Wirkung und geringer therapeutischer Breite (empfohlene Dosis für Rinder 6 bis 8 mg/kg). Daher wird angeraten, die Tiere vor der Behandlung zu wiegen und bei einer Variation von mehr als 10 kg in Gewichtgruppen einzuteilen. Unmittelbare Transporte vor der Behandlung können zu Dehydratation führen und somit eine Intoxikation begünstigen. Unerwünschte Wirkungen, die auf cholinerge Effekte be-

ruhen, werden mit dem Rezeptor-Antagonisten Atropin und ergänzend symptomatisch behandelt.

Quelle: Müller KR, Dwyer C (2016): Suspected levamisole intoxication in calves. *New Zealand Veterinary Journal* 64(4), S. 257–260.

### Oxyclozanid Intoxikation bei Schafen?

In Bristol (Großbritannien) wurde vermutlich eine Intoxikation bei Schafen nach einer Überdosierung von Oxyclozanid beobachtet. Eine Gruppe von 300 Tieren wurde mit einer Kombination aus Oxyclozanid und Levamisol gedrencht. Drei Tage später zeigten sechs der Tiere herabhängende Ohren, Mattigkeit, erhöhte Körpertemperatur und langsam beginnende faziale Schwellungen. Am nächsten Tag zeigten 13 weitere Tiere dieselben Symptome und zwei Schafe starben. Da Schwellungen des Kopfes ein Symptom der Blauzungkrankheit sein können, wurden Proben dahingehend untersucht, erwiesen sich jedoch als negativ. Demzufolge wurde eine Intoxikation durch Oxyclozanid vermutet und eine pathologische Untersuchung veranlasst. Die genaue Pathogenese der Intoxikation ist nicht bekannt. Vermutet wird aber eine Beeinträchtigung der Leberfunktion, die im klinischen Bild zu einer ödematösen Schwellung des Kopfes führt.

Zur Vermeidung von Intoxikationen durch Überdosierung wird bei einer Kombination aus Oxyclozanid und Levamisol eine gleichmäßige Vermischung empfohlen und eine Gewichtsbestimmung der Tiere ist dringend anzuraten. Zudem wird durch eine nicht korrekte Dosierung das Risiko von Resistenzen gegenüber Anthelmintika erhöht. Die britische Animal and Plant Health Agency rät, dass Tiere, die Symptome einer Oxyclozanid Intoxikation zeigen, nicht vor 28 Tagen nach dem Drenchen geschlachtet werden dürfen.

Quelle: *Veterinary Record* 2016;179:455–458 doi:10.1136/vr.i5798

### Nebenwirkungen durch Medikationsfehler

Im Deutschen Ärzteblatt wird darauf hingewiesen, Nebenwirkungen aufgrund von Medikationsfehlern ebenfalls an die zuständige Bundesoberbehörde zu melden. Der Artikel enthält interessante Fallbeispiele, die zeigen, wie wichtig diese Meldungen sind, um Risiken einer Falschmedikation zu minimieren. Häufig führen Namensgebung oder unübersichtliche Beschriftung zur Verwechslung von Arzneimitteln.

Sollten Tierärzte ähnliche Erfahrungen mit Tierarzneimitteln gemacht haben, ist eine Meldung beim Paul-Ehrlich-Institut bzw. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit dringend anzuraten. Auch irreführende Bezeichnungen oder Bilderungen von Tierarzneimitteln können nach Bekanntwerden durch gezielte Maßnahmen behoben werden.

Quelle: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2016/201610281.pdf>