

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 77-0
Fax +49 6103 77-12 34
vetmittelsicherheit@pei.de, www.pei.de

Meldung unerwünschter Arzneimittel-
wirkungen unter www.vet-uaw.de

Fokus hormonell wirksame Tierarzneimittel

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei verschiedenen Tierarten

Sarah Bolda, Katrin Kirsch, Constance McDaniel

Von Brunstsynchronisation und Ovulationsinduktion zu Behandlung von Hypothyreose, equinem Cushing oder Scheinträchtigkeit: Hormonell wirksame Stoffe haben in der Tiermedizin vielfältige Einsatzmöglichkeiten. Während viele im Bereich der Reproduktionsmedizin verwendete Wirkstoffe bei einer Reihe verschiedener Tierarten eingesetzt werden können, werden sie im Bereich der Endokrinologie typischerweise zur Behandlung spezifischer Krankheitsbilder genutzt, die oft nur für einzelne Tierarten relevant sind. Zeigen auch die durch diese Wirkstoffe hervorgerufenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ein spezifisches Bild? Und welche Art von unerwünschten Reaktionen wurden in der Vergangenheit besonders häufig beobachtet? Diese Fragen werden hier anhand der beim BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) eingegangenen UAW-Meldungen zu hormonell wirksamen Stoffen näher betrachtet.

Nur ein relativ geringer Teil der dem BVL pro Jahr gemeldeten UAW bezieht sich auf Sexualhormone oder systemische Hormonpräparate, zu denen auch inhibitorisch wirksame Stoffe wie Thyreostatika gezählt werden (Tab. 1). Die Gruppe der systemischen Hormonpräparate umfasst nach der Klassifikation des in der Pharmakovigilanz genutzten ATCvet-Systems (Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products) neben den im Bereich der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin verwendeten Wirkstoffen auch systemisch verabreichte Glukokortikoide. Diese machen etwa ein Viertel der Meldungen zu dieser Gruppe aus, sollen in diesem Artikel allerdings nicht weiter behandelt werden.

Die Häufigkeit, mit der UAW zu einzelnen Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen gemeldet werden, ist grundsätzlich stark abhängig von der Anwendungshäufigkeit der Wirkstoffe und erlaubt allein genommen keinen Rückschluss auf das Potenzial einzelner Stoffe zur Auslösung unerwünschter Reaktionen. Dies muss auch bei Betrachtung nachfolgend vorgestellter Daten zu Einzelwirkstoffen berücksichtigt werden. Deutlich wird allerdings, dass sich die für Analysen zur Verfügung stehende Datenmenge je nach Wirkstoff bzw. Wirkstoffgruppe erheblich unterscheidet. Insbesondere im Nutztierbereich liegen, vermutlich auch aufgrund eines „Underreportings“ von UAW, zu einzelnen Präparaten oft nur wenige Meldungen vor, aus denen keine konkreten Rückschlüsse über mögliche Nebenwirkungen gezogen werden können.

Um trotz eines teilweise geringen jährlichen Meldeaufkommens einen guten Überblick über beobachtete unerwünschte Ereignisse zu den Hor-

monpräparaten zu gewinnen, wurden für diesen Artikel die in der Pharmakovigilanz-Datenbank des BVL enthaltenen UAW-Meldungen über einen Zeitraum von 10 Jahren (2010–2020) betrachtet. Herangezogen wurden sowohl Spontanmeldungen, d. h. Meldungen, die direkt an das BVL gingen, als auch UAW-Meldungen aus den regelmäßig von Zulassungsinhabern einzureichenden *periodischen Sicherheitsberichten* (PSURs).

Nachfolgend werden einige ausgewählte Wirkstoffe vorgestellt, bei denen charakteristische Symptome regelmäßig berichtet werden, weitergehende Erkenntnisse zu möglichen pathophysiologischen Zusammenhängen vorliegen oder interessante (Einzel-)Fallberichte aufgefallen sind.

Steroidale Sexualhormone und Gonadotropine

Wirkstoffe aus den Gruppen der steroidalen Sexualhormone und Gonadotropine werden naturgemäß im Bereich der Reproduktionsmedizin eingesetzt. Neben dem therapeutischen Einsatz bei verschiedenen Fruchtbarkeitsstörungen, kommen sie auch für biotechnologische Zwecke, z. B. bei Verfahren zur Brunstsynchronisation oder zum Embryonentransfer, zum Einsatz.

ATCvet-Code	Anteil
Nervensystem	27,58 Prozent
Antiparasitika, Insektizide, Repellentien	24,79 Prozent
Muskel- und Skelettsystem	9,68 Prozent
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	9,23 Prozent
Herz-Kreislaufsystem	6,18 Prozent
Sinnesorgane	5,39 Prozent
Systemische Hormonpräparate	5,34 Prozent
Verdauungstrakt und Stoffwechsel	3,54 Prozent
Urogenitaltrakt und Sexualhormone	3,09 Prozent
Respirationstrakt	2,04 Prozent
Dermatologika	1,45 Prozent
Verschiedenes	1,00 Prozent
Antineoplastika und Immunmodulatoren	0,70 Prozent

Tab. 1: Verteilung der Arzneimittelgruppen in den UAW-Meldungen des Jahres 2020 nach ATCvet-Code, exkl. Immunologika, Blut und Blutzubereitungen (aus [1])

Tiermedizinisch relevante, den steroidal Sexualhormonen zuzurechnende Wirkstoffe entstammen vorwiegend der Gruppe der synthetischen Gestagene. Eine Anwendung dieser Stoffe bei Lebensmittelliefernden Tieren ist grundsätzlich streng reglementiert und begrenzt sich auf eng definierte Indikationen. Ein großer Anteil der in der Datenbank vorliegenden Fälle betrifft die Haustierarten Hund und Katze, bei denen die synthetischen Gestagene **Medroxyprogesteron** und **Proligeston** u. a. zur Verhütung und Unterdrückung der Läufigkeit bzw. Rölligkeit eingesetzt werden. Relativ spezifische UAW dieser Präparate sind Veränderungen der Mamma, v. a. Mammahyperplasien. Betrachtet man die nach der Anwendung Proligeston-haltiger Präparate gemeldeten Reaktionen, stehen derartige Veränderungen bei Katzen an Platz eins der am häufigsten gemeldeten klinischen Symptome (**Abb. 1**). Beim Hund wurde dagegen besonders häufig eine mangelnde Wirksamkeit sowie Reaktionen bzw. Schmerzen an der Injektionsstelle berichtet. Verschiedene den Reproduktionstrakt betreffende Symptome, wie Metritis, vaginale Blutungen, Vulvovaginitis oder Mammahyperplasien, werden gelegentlich auch bei Hunden beobachtet. Auch nach Verabreichung von Medroxyprogesteron zählt Mammahyperplasie, neben mangelnder Wirksamkeit, bei der Katze zu den am häufigsten genannten Symptomen, lokale Reaktionen sind bei diesem oral verabreichten Wirkstoff naturgemäß nicht relevant. Zum Hund liegen für Medroxyprogesteron nur zwei Meldungen mit relativ unspezifischer Symptomatik vor.

Betrachtet man umgekehrt alle in der Datenbank (Zeitraum 2010–2020) vorliegenden Fälle mit den Symptomen „Mammahyperplasie“, „Mammaödem“ und „Mammaveränderung“ bei der Katze, wird der spezifische Charakter dieser Veränderungen deutlich. Von insgesamt 28 vorliegenden Fällen wurden 27 nach Anwendung von entweder Proligeston oder Medroxyprogesteron gemeldet.

UAW-Meldungen, die in Zusammenhang mit den Gonadotropinen **hCG** (humanes Choriongonadotropin) und **eCG** (Equines Choriongonadotropin) stehen, zeigen dagegen ein abweichendes Bild. Bei diesen spielen den Reproduktionstrakt betreffende Symptome keine große Rolle. Mehrfach gemeldet wurden hingegen Hypersensitivitätsreaktionen. Sowohl hCG als auch eCG stellen für Nutztierarten wie Rind und Schwein Fremdproteine dar, was das Auftreten derartiger Reaktionen erklärt [2]. Bei der Betrachtung der vorliegenden Meldungen muss allerdings beachtet werden, dass bei den Nutztierarten generell eine geringe Meldefrequenz zu beobachten ist und bevorzugt schwerwiegende und besonders eindrucksvolle Ereignisse, wie anaphylaktische Reaktionen, gemeldet werden. Zu hCG und eCG liegen in der Datenbank insgesamt nur wenige Fälle vor, die sich außerdem auf verschie-

dene Tierarten verteilen. Von acht zum Rind gemeldeten UAW kann in sechs Fällen ein Hypersensitivitätsgeschehen vermutet werden. Drei Fälle berichteten konkret von Anaphylaxie bzw. anaphylaktoiden Reaktionen, in den weiteren Meldungen wurden eine allergische Reaktion mit Pustelbildung und Kurzatmigkeit, ein lokales allergisches Ödem sowie ein Kollaps 15 bis 30 Minuten nach Injektion ohne zusätzliche Symptomatik beobachtet. Zur Tierart Schwein liegen insgesamt nur zwei Meldungen vor, ein Fall berichtet von anaphylaktischen Schockzuständen mit typischen Symptomen wie Kreislaufstörungen, Dyspnoe und Ödemen bei elf Sauen ungefähr 15 Minuten nach Injektion. Auch zwei Meldungen beim Pferd betreffen anaphylaktische Reaktionen, bei dieser Tierart sind allerdings Meldungen zur mangelnden Wirksamkeit vorherrschend.

Treten bei Tieren, insbesondere bei in engem Kontakt mit dem Menschen lebenden Haustieren, Symptome eines Hyperöstrogenismus auf, sollte als mögliche Differenzialdiagnose auch an eine **akzidentielle Exposition durch humane Hormonpräparate** gedacht werden. Zur Hormonersatztherapie verwendete Östrogen-haltige Präparate zur transdermalen Anwendung, z. B. in Form von Salben, Pflastern oder Sprays, können eine hohe topische Bioverfügbarkeit aufweisen und nach Hautkontakt auch bei Tieren zu Reaktionen führen. Neben Schwellungen von Zitzen und Vulva sind beim Hund auch Östrogen-induzierte Alopezien beschrieben [3]. In einem vom BVL bereits in der Vergangenheit kommunizierten Fall traten sowohl bei erwachsenen Hündinnen als auch neugeborenen Welpen einer Züchterin Symptome eines Hyperöstrogenismus auf. Während vier adulte Hunde Zitzenschwellungen zeigten, wurden bei drei weiblichen Welpen Vulvaschwellungen festgestellt, die bereits zum Zeitpunkt der Geburt bestanden. Die Tierbesitzerin befand sich in Behandlung mit einem Östrogen-haltigen Spray, das als Ursache der Symptome vermutet wurde. Auch aus dem europäischen Ausland wurden einzelne Fälle eines Hyperöstrogenismus bei Hund und Katze nach Exposition durch Östrogen-haltige Humanpräparate berichtet.

Umgekehrt können auch bei Tieren angewendete Hormonpräparate eine hohe topische Bioverfügbarkeit aufweisen und so ein **Risiko für exponierte Menschen** darstellen. Auf mögliche Nebenwirkungen bei Menschen nach der Anwendung von Altrenogest-haltigen Präparaten wurde bereits im letzten Jahr im *Deutschen Tierärzteblatt* hingewiesen [4]. Beobachtet wurden nach Exposition weiblicher Anwender Symptome wie Zwischenblutungen und Unterleibsschmerzen. Besondere Vorsicht ist für schwangere oder vermutlich schwangere Frauen geboten, diese sollten derartige Tierarzneimittel grundsätzlich nicht verabreichen. Zudem sollte bei der Anwendung dieser Präparate Handschuhe getragen werden.

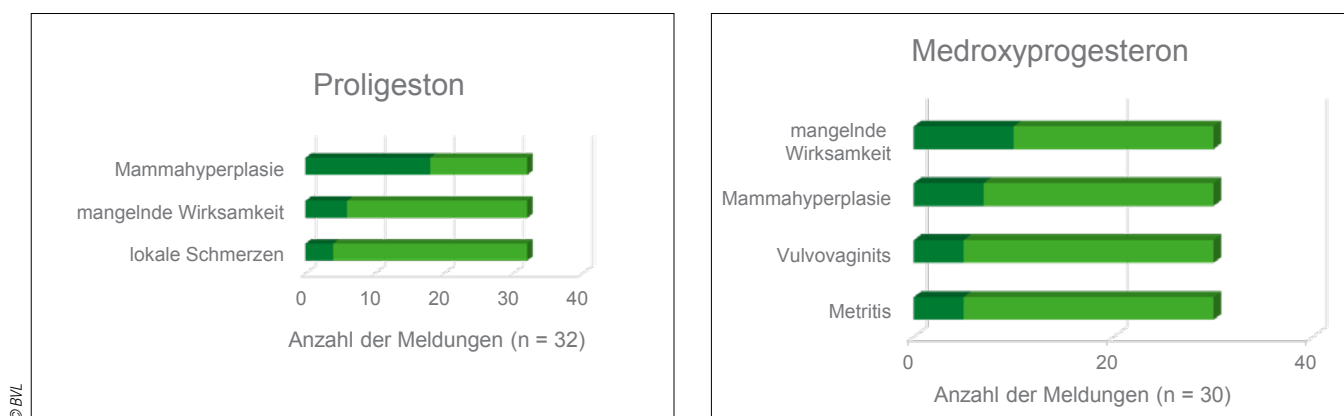


Abb. 1: Die am häufigsten genannten Symptome (> 3 Nennungen) in UAW-Meldungen zu Proligeston und Medroxyprogesteron nach Anwendung bei der Katze (2010–2020). Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Meldungen mit Nennung des Symptoms (dunkelgrün) sowie die vorliegende Gesamtzahl der UAW-Meldungen zum Wirkstoff (hellgrün). Symptome kodiert nach VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs); innerhalb einer Meldung können mehrere VeDDRA-Kodierungen verwendet werden.

Deslorelin

Verschiedene GnRH-Analoga, wie Buserelin, Gonadorelin oder Peforelin, werden bei weiblichen Pferden, Rindern, Schweinen oder Kaninchen im Bereich der Reproduktionsmedizin eingesetzt, z. B. zur Brunststimulation, Ovulationsinduktion oder zur Behandlung von Follikelzysten. Der Wirkstoff Deslorelin kann außerdem bei männlichen Hunden in Form eines subkutanen Implantats zur Erzielung einer vorübergehenden Unfruchtbarkeit verwendet werden. Seit mittlerweile 10 Jahren ist der Wirkstoff auch für die Anwendung bei männlichen Frettchen zugelassen.

Eine bekannte unerwünschte Reaktion im Zusammenhang mit der Anwendung von Deslorelin, von der in sehr seltenen Fällen berichtet wird, betrifft Verhaltensänderungen mit gesteigerter Aggressivität. Mögliche Auswirkungen auf das Aggressionsverhalten sind generell sowohl nach chirurgischer als auch nach chemischer Kastration bekannt. Von 170 dem BVL zum Wirkstoff Deslorelin gemeldeten Fällen bei Hunden betrafen 38 (22 Prozent) diese Verhaltensänderung. Das Aggressionsverhalten kann sich dabei sowohl gegen andere Hunde, als auch gegen den Menschen richten, oft wird sowohl von intraspezifischer als auch interspezifischer Aggression berichtet. Bei einem Teil der Hunde waren bereits vor der Implantation ein gesteigertes Aggressionspotenzial oder andere Verhaltensprobleme bekannt; in einigen Fällen trat dies nach der Implantation allerdings erstmalig auf. Bei Hunden mit soziopathischen Störungen und bekanntem Aggressionsverhalten wird eine Anwendung Deslorelin-haltiger Präparate deshalb grundsätzlich nicht empfohlen.

Ein ebenso großer Anteil der Meldungen (22 Prozent) betraf die klinischen Symptome „epileptischer Anfall“ oder „Konvulsion/Krampf“. Insbesondere aus der Humanmedizin ist ein möglicher Einfluss verschiedener Sexualhormone auf die Anfallshäufigkeit bekannt. Während einige Hormone das Auftreten von Anfällen zu begünstigen scheinen, wird für andere ein eher protektiver Effekt vermutet. Zu möglichen Effekten androgener Hormone, wie Testosteron, ist bisher allerdings nur wenig bekannt. Auch zum möglichen Einfluss der Sexualhormone bei Hunden liegen bisher nur unzureichende Daten vor [5]. Laut Fachinformation betreffender Deslorelin-haltiger Präparate wurden Anfälle insbesondere kurz nach der Implantation festgestellt. In diesem Zeitraum kann es zunächst zu einem vorübergehenden Anstieg der Plasmatestosteronspiegel kommen, bevor dieser im weiteren Verlauf absinkt. Die dem BVL gemeldeten Fälle lassen keinen typischen Zeitverlauf erkennen, ca. 50 Prozent traten innerhalb eines Monats nach Implantation und 40 Prozent zu einem

späteren Zeitpunkt auf. In den übrigen Fällen liegen keine konkreten Angaben zum Zeitverlauf vor.

Eine abschließende Bewertung eines möglichen Kausalzusammenhangs zwischen der Gabe Deslorelin-haltiger Präparate und epileptischen Anfällen gestaltet sich, wie auch bei vielen anderen Tierarzneimitteln, grundsätzlich schwierig. Eine idiopathische Epilepsie als Ursache der Symptome kann diagnostisch nicht ausgeschlossen werden und auch eine Vielzahl anderer Trigger kommen als Ursache (einmaliger) Anfälle in Frage. Ob tatsächlich ein Zusammenhang zwischen den beobachteten Symptomen und der Verabreichung der Arzneimittel besteht, kann deshalb in den meisten Fällen nicht abschließend geklärt werden.

Cabergolin

Der Wirkstoff Cabergolin, ein Mutterkornderivat, wirkt zum einen als potenter Dopaminagonist, aber ebenso als Serotoninagonist und adrenerger Antagonist. Die Wirkung von Cabergolin wird über drei Signalwege mit mindestens zehn beteiligten Rezeptoren vermittelt. Anhand der vielfältigen Angriffspunkte und Wirkorte ist schnell ersichtlich, wie umfangreich die Effekte von Cabergolin sein können. Eine der Wirkungen von Cabergolin ist die Hemmung der Freisetzung von Prolaktin an der Hypophyse. Dies wird in der Tiermedizin z. B. therapeutisch genutzt, um die Laktation zu hemmen oder eine Scheinträchtigkeit zu therapieren.

Bereits bekannt und in den Fachinformationen der Cabergolin-haltigen Veterinärpharmaka enthalten, sind Auswirkungen u. a. auf das Verhalten, die Bewegungsabläufe, das zentrale und periphere Nervensystem, die Magen-Darm-Motilität, den Blutdruck und das Schlafverhalten. Konkret benannte Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfall, aber auch neurologische Symptome, wie Muskelzittern, Ataxie, Hyperaktivität und Krämpfe, sowie kardiovaskuläre Symptome, wie Hypotonie. Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in den vorliegenden Pharmakovigilanzdaten wieder. **Abbildung 2** zeigt die in den UAW-Meldungen am häufigsten genannten Symptome beim Hund nach der Anwendung von Cabergolin-haltigen Präparaten.

Einen interessanten Effekt nach der Anwendung von Cabergolin beobachteten Gobello et. al. [6]. Sie berichteten von einer Fellfarbenveränderung bei sieben Hündinnen, die mehr als 14 Tage mit Cabergolin gegen Scheinträchtigkeit behandelt worden waren. Es wird vermutet, dass die Hemmung der Sekretion des Melanozyten-stimulierenden Hormons durch Cabergolin ursächlich für die Farbveränderung des Fells bei bestimmten Rassen ist. Vorübergehende Veränderungen der Fellfarbe sollten



Abb. 2: Auflistung der elf häufigsten Symptome nach der Anwendung von Cabergolin beim Hund (2010–2020). Symptome kodiert nach VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs); innerhalb einer Meldung können mehrere VeDDRA-Kodierungen verwendet werden.

bei der Planung einer Langzeitbehandlung mit dopaminergen Agonisten wie Cabergolin bei Hunden berücksichtigt werden. Ein ähnlicher Fall, aufgetreten bei einer Hündin der Rasse Rhodesian Ridgeback, wurde dem BVL im Spontanmeldesystem berichtet. Nach einer 16-tägigen Anwendung eines Cabergolin-haltigen Präparates wurde das Haarkleid der Hündin deutlich heller.

In der nationalen Pharmakovigilanzdatenbank liegen dem BVL für Katzen lediglich zwei Meldungen nach der Anwendung von Cabergolin-haltigen Präparaten vor (2010–2020). Dabei konnte zwischen der Gabe des Präparates und der vermuteten Nebenwirkung jedoch kein eindeutiger Kausalzusammenhang festgestellt werden. In Deutschland sind Cabergolin-haltige Präparate ausschließlich für Hunde und Katzen zugelassen. Ein EU-weit zugelassenes Präparat für die Anwendung bei Rindern zeigte nach Markteinführung (2016) schwerwiegende unerwünschte Effekte (u. a. Festliegen nach dem Trockenstellen mit Symptomen des MilCHFiebers, teilweise mit Todesfolge), die das Nutzen-Risiko-Verhältnis zum Negativen verschoben haben. Das Präparat ist in der EU nicht mehr zugelassen.

Pergolid

Der Dopaminagonist Pergolid wird zur symptomatischen Behandlung der PPID (Pituitary Pars Intermedia Dysfunction, Equines Cushing-Syndrom) eingesetzt. Der Wirkstoff stimuliert die hypophysären Dopaminrezeptoren und kompensiert so die krankheitsbedingt erniedrigten Dopaminspiegel. Die dem BVL vorliegenden Meldungen zu Pergolid bestätigen zum jetzigen Zeitpunkt das bekannte pharmakologisch-toxikologische Profil des Wirkstoffs. Die am häufigsten beobachteten

Symptome nach VeDDRA*	Anteil
Anorexie	28,02 Prozent
Lethargie	26,92 Prozent
Ataxie	21,43 Prozent
Durchfall	12,64 Prozent
abdominale Schmerzen	10,99 Prozent
vermehrtes Schwitzen	7,69 Prozent

* Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs

Tab. 2: Bekannte, bereits in der Fachinformation Pergolid-haltiger Präparate enthaltene Nebenwirkungen sowie Anteil der Meldungen, in denen das jeweilige Symptom berichtet wurde. Innerhalb einer Meldung können mehrere VeDDRA-Kodierungen verwendet werden.

klinischen Symptomen beim Pferd waren Anorexie, Lethargie, Ataxie, Diarrhoe, abdominale Schmerzen sowie vermehrtes Schwitzen. Mindestens eines der genannten Symptome wurde in 121 von 182 in der Datenbank vorliegenden Meldungen berichtet (Tab. 2). Neben den oben genannten, findet sich in der Gesamtmenge der Meldungen eine Vielfalt weiterer Symptome, die oft allerdings nur in einer geringen Anzahl von Fällen berichtet wurden. Ob es sich bei einigen von diesen Symptomen ebenfalls um mögliche Nebenwirkungen von Pergolid handeln könnte, bleibt deshalb zurzeit unklar.

In 25 weiteren Fällen wurde von unerwünschten Wirkungen nach akzidenteller Exposition von Hunden berichtet. In einem Teil dieser Fälle wurden Tabletten für das Pferd in Leckerlies, wie Äpfeln, Bananen oder Brotstücken, versteckt, die vom Hund „gestohlen“ und gefressen wurden. In anderen Fällen wurden Tabletten vom Hund aus Trögen oder Futtereimern aufgenommen. Auch eine direkte Aufnahme der Tabletten aus Tablettenschachteln, Blisterspäckungen oder anderen Aufbewahrungsböden wurde berichtet. Die in diesen Fällen aufgetretene Symptomatik ist überwiegend als nicht schwerwiegend zu beurteilen. Beobachtet wurden bisher v. a. Erbrechen und Lethargie. Mehrfach berichtet wurde auch Nickhautvorfall (fünf Meldungen), Hypersalivation und Muskeltremor (je drei Meldungen).

Zugang von im Stall freilaufenden Hunden zu präparierten Leckerlies, Futter oder auch den abgepackten Medikamenten sollte in jedem Fall verhindert bzw. Medikamente und präpariertes Futter möglichst nicht unbeaufsichtigt gelassen werden. Auch die Möglichkeit einer versehentlichen Exposition von Menschen sollte hierbei nicht außer Acht gelassen werden. So berichten zwei in der Datenbank vorliegende Fälle von unerwünschten Wirkungen bei Menschen nach Aufnahme von zuvor mit Pergolid-haltigen Tabletten präparierten Futtermitteln. Aufgrund der hohen Dosierung der für Pferde bestimmten Arzneimittel, können hierbei auch schwerwiegende Symptome auftreten. So wurde nach Aufnahme einer präparierten Karotte von Bewusstlosigkeit berichtet. In einem zweiten Fall traten Kreislaufprobleme auf, obwohl die Tablette vor der Aufnahme eines zuvor präparierten Apfels bereits wieder aus diesem entfernt worden war.

Thiamazol

Der Wirkstoff Thiamazol hemmt die Bildung von Schilddrüsenhormonen und wird bei Katzen als Langzeittherapie zur Behandlung der Hyperthyreose eingesetzt. Ebenfalls auf dem Markt sind Präparate mit dem Wirkstoff Carbimazol, der nach oraler Aufnahme nahezu vollständig in Thiamazol umgewandelt wird. Ein größerer Anteil der gemeldeten Fälle zu den Wirkstoffen betrifft bekannte, eher unspezifische

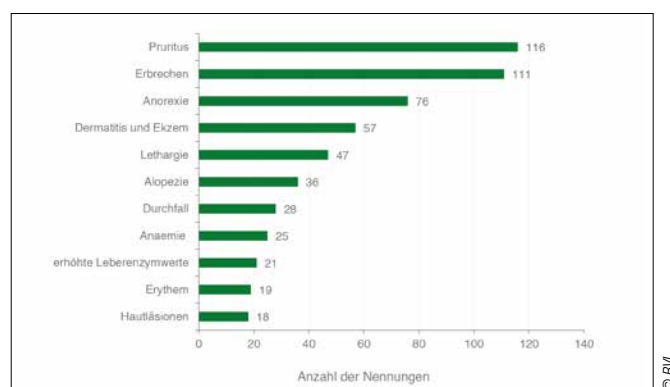


Abb. 3: Auflistung der elf häufigsten Symptome (exkl. „Tod“) nach der Anwendung von Thiamazol/Carbimazol bei der Katze (2010–2020). Symptome kodiert nach VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs); innerhalb einer Meldung können mehrere VeDDRA-Kodierungen verwendet werden.

Symptome wie Erbrechen, Anorexie, Lethargie oder Durchfall (**Abb. 3**). Ebenfalls als mögliche Nebenwirkungen bekannt sind verschiedene Blutbildveränderungen, erhöhte Leberwerte und Anämie. Bei behandelten Katzen wird außerdem regelmäßig von Hautreaktionen berichtet, die ein recht typisches Bild zeigen. Beschrieben werden (hochgradiger) Pruritus, Hautläsionen und Krustenbildung, die typischerweise auf den Gesichts- und Halsbereich beschränkt sind. Diese können mit verschiedenen weiteren Symptomen, wie Rötungen, Schwellungen oder Haarverlust, einhergehen. Auch Dermatitis oder Ekzeme werden beschrieben. Diese Hautreaktionen treten in der Mehrheit der Fälle nicht unmittelbar nach der erstmaligen Verabreichung des Arzneimittels, sondern oft erst mehrere Wochen nach Therapiebeginn auf. Betrachtet man in der Datenbank vorliegende Fälle, in denen Symptome aus den Bereichen „Dermatitis und Ekzem“, „Hautläsionen“ oder „Exkorationen“ berichtet wurden (78 Meldungen), traten Hautveränderungen in ca. 30 Prozent der Fälle innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Therapiebeginn sowie in jeweils ca. 20 Prozent der Fälle in 5 bis 6 Wochen oder < 2 Wochen nach Start der Therapie auf. In ebenfalls 20 Prozent der Fälle ist der genaue Zeitverlauf unbekannt. Auch eine Reihe weiterer Meldungen, die z. B. Juckreiz im Kopfbereich ohne begleitende Dermatitis, Läsionen oder Ekzeme berichten, können dieser Art von Reaktion zugeordnet werden.

Fazit

Nach der Anwendung hormonell wirksamer Tierarzneimittel gemeldete UAW stehen in vielen Fällen mit dem bekannten pharmakologischen Wirkprofil der Substanzen in Zusammenhang. Zum Teil sind diese

Wirkungen recht charakteristisch – treten z. B. nach Anwendung von Sexualhormonen Symptome wie Gesäuge- oder Vulvaschwellungen auf, ist ein Zusammenhang relativ leicht herzustellen. Für andere Wirkstoffe, z. B. die Dopaminagonisten Cabergolin und Pergolid, werden dagegen mehrheitlich unspezifische Symptome berichtet, wie Lethargie, gastrointestinale oder milde neurologische Symptome.

Grundsätzlich gilt, dass hinter jeder dem BVL gemeldeten UAW eine individuelle Krankengeschichte, mit verschiedensten Symptomen, Verläufen, Ko-Morbiditäten und -Medikationen steht. Neue Erkenntnisse zu möglichen unerwünschten Wirkungen, ihrem typischen klinischen Bild und spezifischen Risikofaktoren lassen sich deshalb nur durch die gesammelte Betrachtung einer ausreichenden Anzahl an Einzelmeldungen gewinnen. Hierzu tragen Tierärzt:innen durch die Meldung von in der Praxis beobachteten Reaktionen entscheidend bei. Auch UAW, bei denen lediglich ein Verdacht auf einen möglichen Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe besteht, können einen wichtigen Beitrag leisten. Die Meldungen können über das Onlineformular unter www.vet-uaw.de erfolgen, oder per Post, Fax oder E-Mail an das BVL gesendet werden.

Literatur

- [1] Simoneit C, Schirmann K, McDaniel C (2021): Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2020. Deutsches Tierärzteblatt 69(5): 577-580.
- [2] Bäumer W, Kroker R, Potschka H (2014): Hormone und hormonell wirksame Pharmaka. In: Löscher W, Richter A, Potschka H (Hrsg), Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co KG, Stuttgart, 431–445.

- [3] Wiener DJ, Rüfenacht S, Koch HJ, Mauldin EA, Mayer U, Welle MM (2015): Estradiol-induced alopecia in five dogs after contact with a transdermal gel used for the treatment of postmenopausal symptoms in women. *Vet Dermatol* 26(5): 393-6, e90-1.
- [4] Tannert S, Sander S, McDaniel C (2021): Unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln bei Menschen. *Deutsches Tierärzteblatt* 69(1): 31–34.
- [5] Van Meervenne, Sofie A E, Volk HA, Matiassek K, Van Ham, Luc M L (2014): The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans. *Vet J* 201(1): 15–20.
- [6] Gobello C, Castex G, Broglia G, Corrada Y (2003): Coat colour changes associated with cabergoline administration in bitches. *J Small Anim Pract* 44(8): 352–354.

Korrespondierende Autorin

Dr. Sarah Bolda

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

Informationen in Kürze

Missbräuchlicher Einsatz von Ivermectin-haltigen Tierarzneimitteln

Die Nachrichten über den missbräuchlichen Einsatz von Ivermectin-haltigen Tierarzneimitteln bei Menschen im Zusammenhang mit Covid-19-Erkrankungen erreichen nun auch Mitteleuropa. Zahlreiche Institutionen, u. a. das Robert-Koch-Institut, die Weltgesundheitsorganisation und die Bundesärztekammer weisen darauf hin, dass die bisher vorliegenden Studien keine belastbaren Belege für die Wirksamkeit von Ivermectin zur Behandlung von Covid-19-Erkrankungen geben. Die Risiken einer missbräuchlichen Einnahme beim Menschen sind jedoch erheblich. Kürzlich wurde bekannt, dass in Österreich bereits Lieferengpässe bei Ivermectin-Präparaten bestehen. Zudem wurde von einem Vergiftungsfall mit Ivermectin bei einer Frau aus der Steiermark berichtet, der eine stationäre Intensivbehandlung erforderte. In Österreich sind Ivermectin-haltige Tierarzneimittel ebenso wie in Deutschland rezeptpflichtig. Es wird vermutet, dass die Anwender:innen von Ivermectin-Präparaten diese aus dem illegalen Internethandel beziehen oder durch Mediziner:innen verschrieben bekommen.

Vor dem Hintergrund möglicher missbräuchlicher Anwendungen ist es daher zurzeit besonders wichtig, bei der Verschreibung Ivermectin-haltiger Präparate sorgfältig die Notwendigkeit der Anwendung beim Tier sowie den Umfang der zu verschreibenden Mengen zu prüfen.

Quellen:

www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile
www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials

Permethrin bei Katzen – bitte bleiben Sie wachsam!

Ihnen ist sicherlich bekannt, dass es bei Fehlanwendung Permethrin-haltiger Spot on-Präparate bei Katzen zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen kann. Aus aktuellem Anlass möchte das BVL die Tierärzteschaft erneut für das Thema sensibilisieren. Da Permethrin-haltige Tierarzneimittel inzwischen auch in Apotheken erhältlich sind und daher häufig nicht über Tierarztpraxen bezogen werden, ist es wichtig, dass Katzenhalter bei der regulären Vorsorge oder bei Impfterminen über mögliche Permethrinintoxikationen informiert werden. Leben Hunde im selben Haushalt, sollte ebenfalls thematisiert werden, dass auch eine indirekte Exposition der Katzen über behandelte Hunde zu Vergiftungserscheinungen führen kann. Tierärzt:innen sind im direkten Kontakt mit Katzen-

besitzer:innen und haben die Möglichkeit, diese auf die Gefahren hinzuweisen. Informationen zum richtigen Einsatz von Ektoparasitika bei Hunden und Katzen, die speziell zur Aufklärung von Tierbesitzer:innen aufbereitet wurden, sind im **BVL-Flyer „Zecken, Flöhe, Läuse und Co“** zu finden. Gerne übersendet das BVL auch Exemplare zur Ausgabe in der Tierarztpraxis.

(Kontakt: poststelle@bvl.bund.de)



Download Informations-Flyer „Flöhe, Zecken und Co“
des BVL

Pharmakovigilanz-Kooperation mit Giftnformationszentrum Mainz

Aufgrund der neuen Tierarzneimittelgesetzgebung (VO (EU) 2019/6) wird die Überwachung der Tierarzneimittelsicherheit zukünftig in erster Linie über Signaldetektion erfolgen, die auf eine große Anzahl von möglichst vollständigen und strukturierten Datensätzen angewiesen ist. Spontanberichte zu vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) bilden die Basis für diese Auswertungen. Sie sind daher von zentraler Bedeutung, um wichtige Erkenntnisse über mögliche Risiken der in Verkehr befindlichen Tierarzneimittel zu gewinnen und erforderliche Maßnahmen zur Risikominimierung einleiten zu können. Die Effektivität des Spontanmeldesystems wird jedoch von einer niedrigen Meldequote und teilweise wenig aussagekräftigen Meldungen beeinträchtigt. Daher intensiviert das BVL seine Anstrengungen, Quantität und Qualität von UAW-Meldungen zu erhöhen. Durch die Kooperation mit dem Giftnformationszentrum (GIZ) Mainz erschließt das BVL eine zusätzliche Meldequelle.

Das GIZ Mainz ist eines von insgesamt sieben Giftnformationszentren in Deutschland und an die Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz angegliedert. Das GIZ Mainz erhält durch Dritte (u. a. Kliniken, ärztliches und pharmazeutisches Personal, Patient:innen) An- und Rückfragen u. a. zu Tierarzneimitteln, einschließlich Anfragen zu unerwünschten Ereignissen. Im Rahmen eines seit dem 01.10.2021 geltenden Pharmakovigilanz-Kooperationsvertrags übermittelt das GIZ Mainz dem BVL anonymisierte Beratungsfälle, bei denen es nach Exposition eines Menschen gegenüber einem Tierarzneimittel zu unerwünschten Symptomen kam. Durch diese Übermittlung wird der Bereich der Überwachung der Anwendersicherheit von Tierarzneimitteln deutlich gestärkt. Das BVL freut sich sehr über diese Kooperation und die konstruktive Zusammenarbeit mit dem GIZ Mainz.