

BVL/PEI

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)
Abteilung Tierarzneimittel

Dr. Constance McDaniel
Gerichtstr. 49, 13347 Berlin
Tel. +49 30 18444-30444
Fax +49 30 18444-89999
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 77-1800
Fax +49 6103 77-12 79
vetmittelsicherheit@pei.de, www.pei.de

Meldung unerwünschter Ereignisse unter
www.vet-uaw.de

10 Jahre Pharmakovigilanz bei Exoten

Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen nach der Anwendung von Tierarzneimitteln bei Zier- und Wildvögeln, Reptilien, Amphibien und Zierfischen in Deutschland

Alexandra Dettweiler, Sarah Schwarz und Constance McDaniel

Grüner Leguan stirbt nach Anwendung von Fipronil, Frösche nach Ivermectin-Überdosierung schwer erkrankt, Fische versterben nach Behandlung der Hauskatze mit einem Antiparasitikum: So oder ähnlich können Meldungen zu unerwünschten Ereignissen bei exotischen Haustieren klingen.

Gerade in der Exotenmedizin sind praktizierende Tierärzt:innen häufig gezwungen, Tierarzneimittel umzuwidmen, da kaum zugelassene Medikamente für diese Tierarten auf dem Markt verfügbar sind. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln wird im Vorfeld der Zulassung nur für die Zieltierart in Studien untersucht, sodass für weitere Spezies meist nur wenige oder keine Daten aus wissenschaftlichen Studien verfügbar sind. Häufig beruhen die verwendeten Dosierungen und Anwendungsschemata nur auf Erfahrungsberichten. Daher ist es umso wichtiger, nach Anwendung festgestellte unerwünschte Ereignisse (UE), wie Nebenwirkungen am behandelten Tier oder mangelnde Wirksamkeit, systematisch zu erfassen. Genau diese Möglichkeit bietet die Pharmakovigilanz, bei der UE-Meldungen erfasst und bewertet werden.

Aufgabe der Pharmakovigilanz ist die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln nach deren Zulassung. In Deutschland liegt die Verantwortlichkeit für die Überwachung von Tierarzneimitteln beim BVL und für Sera und Impfstoffe beim Paul-Ehrlich-Institut. Grundlage der Pharmakovigilanz sind die Berichte aus dem Spontanmeldesystem, also die Meldungen aus der Tierärzteschaft und von Tierhaltenden, die UE nach der Anwendung von Tierarzneimitteln beobachten. Alle Meldungen werden in der Pharmakovigilanzdatenbank der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und zusätzlich in einer nationalen Datenbank erfasst.

Die häufigsten Spontanmeldungen erfolgen in der Regel zu Hund und Katze, es kann jedoch zu allen Tierarten gemeldet werden. Dabei spielt weder eine Rolle, ob das angewandte Medikament für die jeweilige Tierart zugelassen ist, noch ob die Anwendung gemäß Packungsbeilage erfolgt ist.

Betroffene Tierarten

Für diesen Beitrag wurden die Daten der deutschen Pharmakovigilanz-Datenbank der letzten 10 Jahre (2014–2023) zu Zier- und Wildvögeln, Zierfischen, Reptilien und Amphibien ausgewertet. Insgesamt gingen lediglich 59 Meldungen im BVL ein, bei denen 527 Tiere

von UE betroffen waren. Meldungen zu Ziervögeln erfolgten v. a. zu Wellensittichen und Graupapageien. Bei den Reptilien waren u. a. Maurische und Griechische Landschildkröten, Schmuckschildkröten und Blattschwanzgeckos von UE betroffen. Bei den Wildvögeln bezogen sich die Meldungen v. a. auf Greifvögel und bei Tauben auf Brieftauben. Nutzgeflügel, z. B. Hühner oder Puten, sowie Versuchstiere wurden von der Auswertung ausgeschlossen. **Tabelle 1** gibt eine Übersicht über die betroffenen Tierarten.

Meldequellen

In der Mehrzahl der Fälle wurden die Meldungen zu Exoten von der Tierärzteschaft direkt an das BVL gesendet (26 Meldungen). Ein fast gleichgroßer Anteil der Meldungen wurde von den Zulassungsinhabern der Tierarzneimittel an die Pharmakovigilanzdatenbank übermittelt (24 Meldungen). An dritter Stelle folgte die Meldung durch

Tierarten		Anzahl Meldungen	Anzahl Individuen
Vögel	gesamt	43	362
	Papageienartige	18	85
	Finkenartige	3	8
	Wildvögel	14	19
	Tauben	8	250
Reptilien	gesamt	9	32
	Echsen	5	13
	Landschildkröten	2	9
	Wasserschildkröten	2	10
Amphibien	gesamt	2	10
	Vietnamesischer Moosfrosch	1	8
	Korallenfinger-Laubfrosch	1	2
Fische	gesamt	5	123
	Karpfenartige (Silber-, Gras-, Marmorkarpfen)	1	40
	Diskusfisch	2	20
	Roter Neon	1	60
	unbekannt	1	3

Tab. 1: Betroffene Tierarten bei den in Deutschland eingegangenen Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen bei Exoten (01.01.2014–31.12.2023)

Untersuchungsämter (8 Meldungen). Hier betrafen alle acht Meldungen Wildvögel. Lediglich eine Meldung erhielt das BVL durch einen Tierbesitzenden. **Abbildung 1** zeigt die Verteilung der UE-Meldungen auf die verschiedenen Meldequellen.

Angewandte Tierarzneimittelgruppen

Die Einteilung von Tierarzneimitteln in therapeutische Gruppen erfolgt anhand des ATCvet-Codes (Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products). In **Abbildung 2** ist aufgeführt, welche Tierarzneimittelgruppen bei den verschiedenen Tierarten in den UE-Meldungen genannt wurden. Zu beachten ist, dass in einer UE-Meldung mehrere gleichzeitig verabreichte Tierarzneimittel genannt werden können.

Die überwiegende Mehrheit der Meldungen bezog sich auf Antiparasitika, bei den Zierfischen wurde ausschließlich zu dieser Tierarzneimittelgruppe gemeldet. Die zweitgrößte Gruppe bildeten sowohl bei Vögeln als auch bei Reptilien und Amphibien die systemischen Antiinfektiva. Bei Vögeln wurden außerdem UE zu Tierarzneimitteln aus

den Gruppen Nervensystem (Pentobarbital), Sinnesorgane (Augenmedikamente) sowie Muskel- und Skelettsystem (Nicht steroidale Antiphlogistika – NSAIDs) gemeldet. Einen

geringen Anteil machten bei Vögeln zusätzlich Tierarzneimittel aus der Gruppe der Dermatologika aus (Antimykotika zur dermatologischen Anwendung).

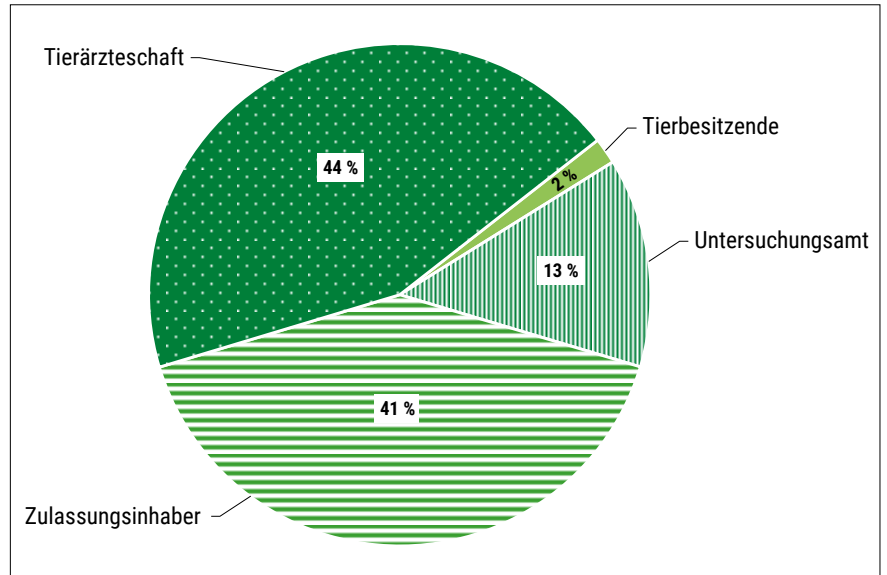


Abb. 1: Übersicht der Meldequellen der in Deutschland eingegangenen Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen bei Exoten (01.01.2014–31.12.2023)

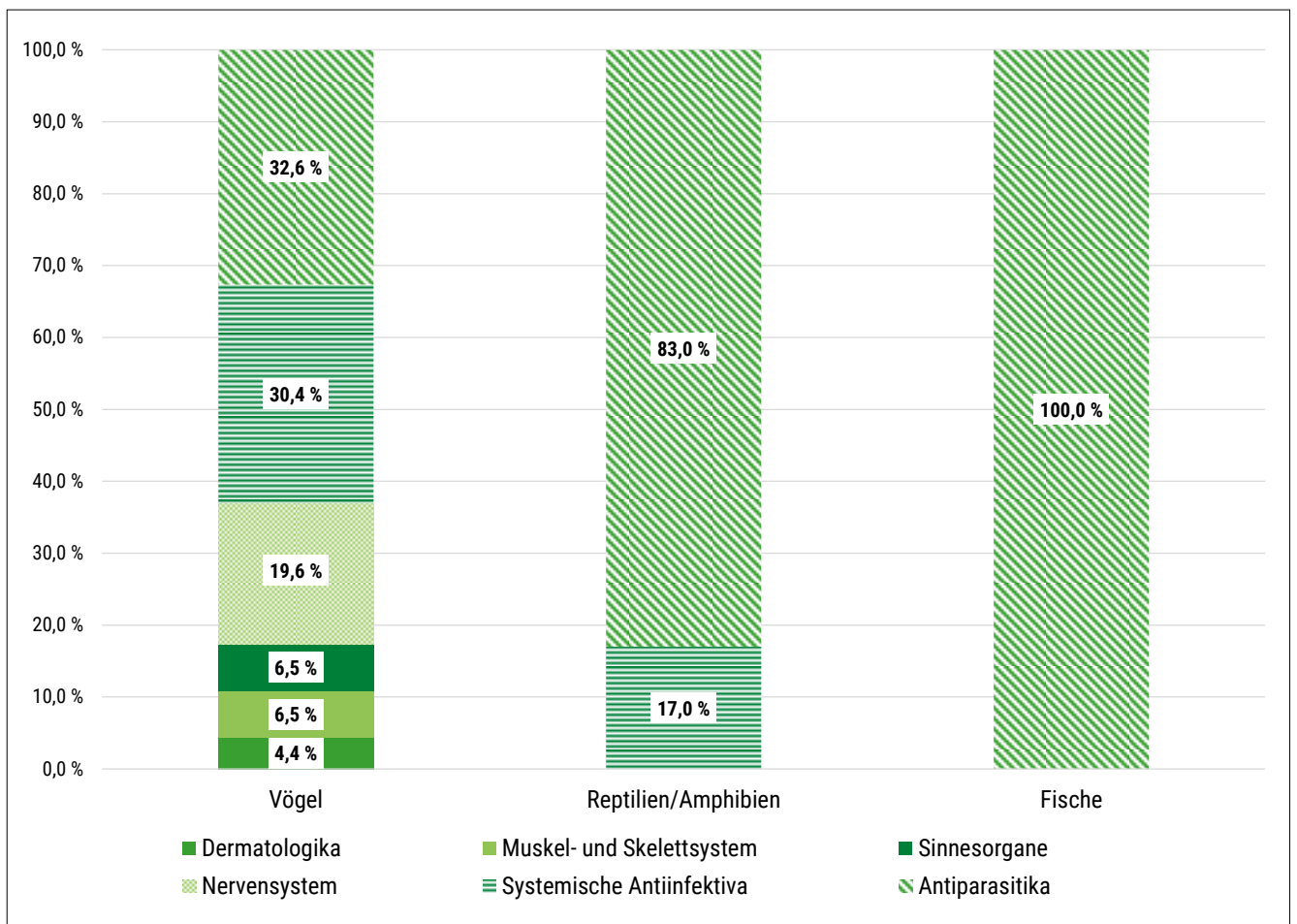


Abb. 2: Verteilung der Tierarzneimittelgruppen (in Prozent) in den UE-Meldungen nach ATCvet-Code und Tierart (01.01.2014–31.12.2023), exklusive Immunologika, Blut und Blutzubereitungen

Unerwünschte Ereignisse

Klinische Anzeichen, die bei einem UE berichtet werden, werden zur besseren Auswertung einheitlich kodiert. Die Grundlage hierfür bildet der VeDDRA-Katalog (Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities), ein international gebräuchliches System, das die beobachteten Veränderungen auf verschiedenen Hierarchieebenen zusammenfasst, u. a. anhand der betroffenen Organsysteme. Da in einer Meldung mehrere Begriffe kodiert werden können, übersteigt deren Anzahl die Gesamtzahl der Meldungen. Kodiert werden alle klinischen Anzeichen aus der Meldung, unabhängig davon, ob auch andere Ursachen als das Tierarzneimittel für das UE infrage kommen.

Zier- und Wildvögel

In **Abbildung 3** sind die klinischen Anzeichen dargestellt, die in den UE-Meldungen zu Zier- und Wildvögeln genannt wurden. Zur besseren Übersicht wurden ähnliche Begriffe in übergeordneten Gruppen zusammengefasst und nur die Gruppen mit mindestens drei Nennungen aufgeführt.

Der Begriff „Tod“ wurde am häufigsten in den UE-Meldungen genannt. Diese Meldungen betrafen u. a. wildlebende Greifvögel, bei denen postmortal Pentobarbital im Tierkörper nachweisbar war. Davon war v. a. der Rotmilan betroffen. Die Vergiftung erfolgte vermutlich durch die Aufnahme Pentobarbital-haltiger Tierkadaver. Alle Nennungen von „Versehentlicher Kontakt mit einem Tierarzneimittel“ beziehen sich ebenfalls auf diese Fälle.

Barbiturate sind in der Umwelt äußerst stabil. Bei der Entsorgung oder dem Vergraben euthanasierter Tiere sollten daher Vorsichtsmaßnahmen, wie ein ausreichend tiefes Vergraben, befolgt werden, um eine versehentliche Aufnahme durch Wildtiere zu vermeiden [1]. Ein vom BVL erstelltes Handout klärt umfassender zu diesem Thema auf und kann bei Bedarf auch den Tierbesitzenden ausgehändigt werden.



Unter dem Link www.bvl.bund.de/tam-downloads finden sich verschiedene vom BVL entwickelte Handouts zur Abgabe an Tierbesitzende.

Bei den übrigen Meldungen zu „Tod“ muss berücksichtigt werden, dass es sich in der Regel um Vögel handelte,

die eine zugrunde liegende Erkrankung hatten, und es daher nicht zwingend einen Zusammenhang zu dem verabreichten Tierarzneimittel gab. Als Allgemeinsymptome wurden v. a. Gewichtsverlust, Inappetenz bzw. Anorexie und Apathie genannt. Die mangelnde Wirksamkeit bezog sich in der Regel auf Antibiotika bzw. Antiparasitika und in einem Fall auch auf ein Antimykotikum.

Reptilien und Amphibien

Die am häufigsten in den UE-Meldungen zu Reptilien und Amphibien genannten klinischen Anzeichen sind in **Abbildung 4** dargestellt (nur Gruppen mit mindestens zwei Nennungen).

Wie bei Vögeln war auch bei Reptilien und Amphibien der am häufigsten genannte Begriff „Tod“. Hierbei handelte es sich um plötzliche Todesfälle nach Tierarzneimittelbehandlung oder teilweise um zuvor bereits erkrankte Tiere. Ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung ist auch in diesen Fällen nicht gesichert. Zu den beobachteten Allgemeinsymptomen gehörten v. a. Lethargie und Dehydratation. Die meisten UE bei Reptilien wurden nach Gabe von Antiparasitika beobachtet. Dabei kamen die Wirkstoffe Fipronil, Fenbendazol und Toltrazuril zum Einsatz.

In einem Fall wurde ein unverdünntes Toltrazuril-haltiges Tierarzneimittel (25 mg/ml) bei Schildkröten angewendet, das zur Trinkwasserapplikation vorgesehen ist. Vier der fünf behandelten Schildkröten verstarben oder mussten euthanasiert werden, eine Schildkröte erholte sich nach einer 3-wöchigen Behandlung. Da es sich bei dem Tierarzneimittel um eine stark alkalische Lösung handelt, sollte es nicht unverdünnt eingesetzt werden.

Eine Meldung beschrieb den Einsatz von Fipronil bei vier Grünen Leguanen aufgrund eines Milbenbefalls, die alle nach der Behandlung verstarben. Es ist bekannt, dass bei Fipronil der im Tierarzneimittel enthaltene Alkohol zu UE führen kann und es nach 5 Minuten Einwirkzeit wieder gründlich abgewaschen werden sollte [2]. In einer Publikation von 2019 wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass Leguane sehr sensibel auf Medikamente gegen Milben reagieren und daher Vorsicht geboten ist [3].

Zu Amphibien erhielt das BVL in 10 Jahren lediglich zwei UE-Meldungen zu Fröschen. Beide Meldungen bezogen sich auf den Einsatz von Ivermectin. Bei der ersten Meldung wurden acht vietnamesische

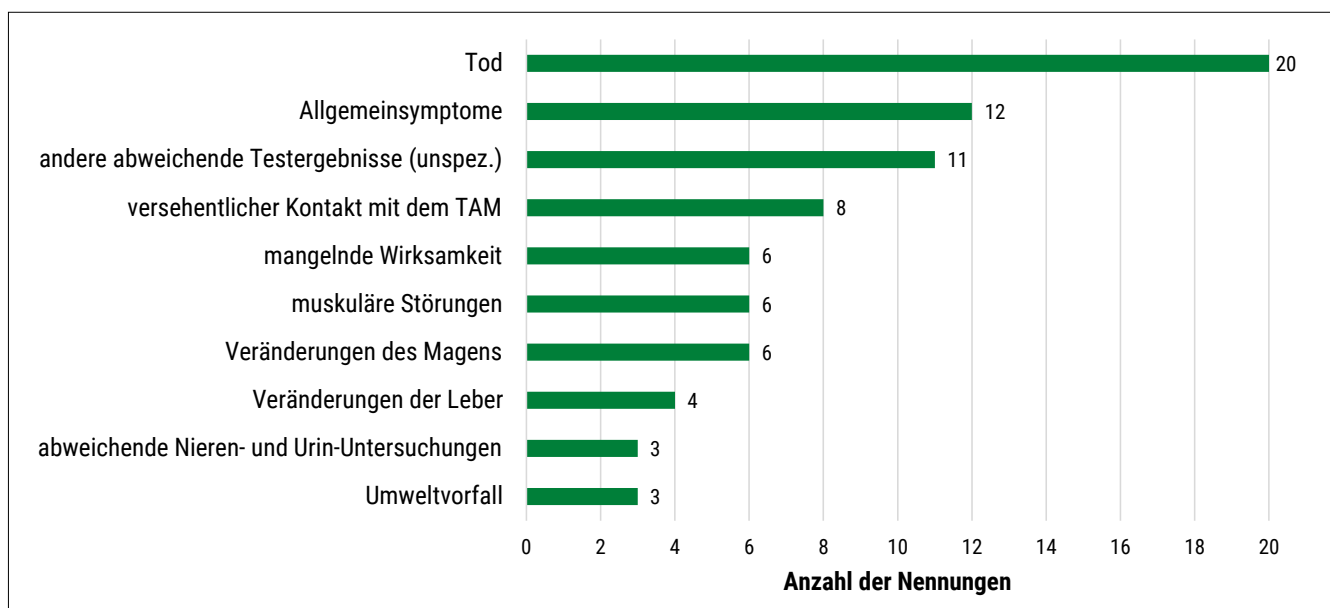


Abb. 3: Klinische Anzeichen aus den UE-Meldungen von Zier- und Wildvögeln (01.01.2014–31.12.2023) mit mindestens drei Nennungen, kodiert nach VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities)

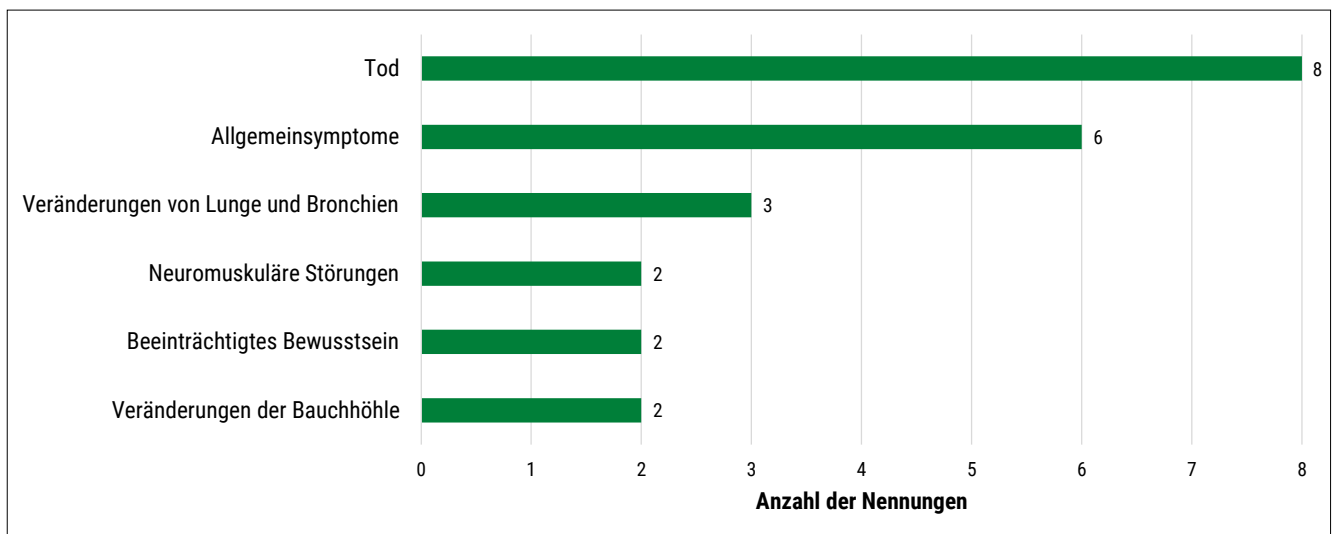


Abb. 4: Klinische Anzeichen aus den UE-Meldungen von Reptilien und Amphibien (01.01.2014–31.12.2023) mit mindestens zwei Nennungen, sortiert nach VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities)

Moosfrösche mit 0,2 mg/kg Ivermectin (1:5 mit Propylenglykol verdünnt) behandelt. Alle acht Frösche entwickelten neurologische Symptome und verstarben kurz darauf. Im zweiten Fall wurde Ivermectin bei zwei Korallenfinger-Laubfröschen eingesetzt und versehentlich vom Tierbesitzenden stark überdosiert. Die Frösche erholten sich in diesem Fall nach intensiver Therapie. Die Anwendung von Ivermectin bei Amphibien wird in der Fachliteratur z. B. zur Behandlung von Ektoparasiten (v. a. Milben), Nematoden und Cestoden beschrieben [4]. Eine exakte Dosierung kann jedoch aufgrund des geringen Körpergewichts schwierig sein und neurologische Symptome nach Ivermectinintoxikation können bei Fröschen ebenso wie bei anderen Tierarten auftreten [5].

Fische

Zu Zierfischen gab es in Deutschland in den letzten 10 Jahren nur fünf Meldungen, die alle nach Anwendung eines Antiparasitikums auftraten. In vier der fünf Fälle wurde ein umgewidmetes Fenbendazol angewandt, das bei Fischen als Anthelminthikum zum Einsatz kommt. In allen vier Fällen wurde der Tod aller oder eines Teils der behandelten Fische gemeldet. In einem dieser Fälle wurde zusätzlich von Paralyse, Absinken, Farbveränderungen, Apathie und Veränderungen der Schwimmblase berichtet. Im fünften Fall wurden zwei Katzen im selben Haushalt mit einem Spot-on-Antiparasitikum (Dinotefuran/Pyriproxifen) behandelt, woraufhin einige Fische im Aquarium verstarben. Viele Spot-on-Präparate enthalten Wirkstoffe, die eine Gefahr für Wasserorganismen darstellen können. Da die Katzen die Angewohnheit hatten, auf dem Aquarium zu schlafen, wurde daher vermutet, dass mit dem Tierarzneimittel kontaminierte Katzenhaare ins Aquarium gefallen waren.

Pharmakovigilanz für freigestellte Heimtierarzneimittel

Insbesondere für Heimtiere und Exoten gibt es nicht-zulassungspflichtige, freiverkäufliche Tierarzneimittel auf dem Markt, die ebenfalls zu UE führen können. Eine Anzeige beim BVL oder die Erteilung einer Genehmigung vor Inverkehrbringen war für diese Präparate gemäß der alten gesetzlichen Regelung nach § 60 des Arzneimittelgesetzes (AMG) bisher nicht erforderlich. Ebenso wenig unterlagen diese Tierarzneimittel den gesetzlichen Pharmakovigilanzverpflichtungen für zugelassene Tierarzneimittel.



Abb. 5: Grüner Leguan



Abb. 6: Korallenfinger-Laubfrosch

Dies hat sich mit Inkrafttreten des neuen nationalen Tierarzneimittelgesetzes (TAMG) und der Anwendung der Verordnung (EU) 2019/6 geändert. Für Tierarzneimittel, die zur Anwendung bei bestimmten Heimtieren bestimmt sind (u. a. Ziervögel, Terrariertiere, Zierfische oder Kleinnager), bleibt eine Ausnahme von der Zulassungspflicht weiterhin möglich. Allerdings muss in Zukunft (Übergangsfrist bis 29.01.2027) die Freistellung von der Pflicht zur Zulassung beim BVL beantragt werden. Die Inhaber einer Freistellung haben gemäß des neuen Tierarzneimittelrechts die gleichen Pharmakovigilanzpflichten wie Zulassungsinhaber zu erfüllen. Dazu gehört z. B. die Erhebung, Zusammenstellung und Bewertung von UE-Informationen im Zusammenhang mit dem freigestellten Tierarzneimittel.

Dem BVL liegen bislang nur sehr wenige Pharmakovigilanzdaten zu nicht-zulassungspflichtigen Heimtierarzneimitteln vor. Somit kann jeder Fallbericht dazu beitragen, mögliche Risiken bei diesen Präparaten zu erkennen. Da für die Erteilung einer Freistellung keine Daten zum Nachweis der Unbedenklichkeit oder klinischen Wirksamkeit eines Präparats vorgelegt werden müssen, kommt der Pharmakovigilanz in diesem Bereich für die Risikobewertung eine umso größere Bedeutung zu.

Um die Gesundheit der Vögel und Exoten bei der Anwendung von Tierarzneimitteln zu gewährleisten, möchte das BVL an dieser Stelle ermutigen, UE-Meldungen zu Tierarzneimitteln für diese Tierarten unter www.vet-uaw.de einzureichen.

Literatur

- [1] Tannert S, Neubert A, McDaniel C (2024): Arzneimittelsicherheit aus verschiedenen Blickwinkeln. Deutsches Tierärzteblatt 72(1): 33–35.
- [2] Klaphake E, Gibbons PM, Sladky KK, Carpenter JW (2018): Reptiles. In: Carpenter JW, Exotic Animal Formulary 5th ed. Elsevier, St. Louis, 81–166.
- [3] Wüst E (2019): Patient Grüner Leguan – So vermeiden Sie halterungs- und fütterungsbedingte Erkrankungen. Kleintier konkret 22: 30–36.
- [4] Ströse D, Schütz S, Schütz S, Kempf H (2013): Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen (MemoVet). Schattauer GmbH, Stuttgart, 240–241.
- [5] Letcher J, Glade M (1992): Efficacy of ivermectin as an anthelmintic in leopard frogs. J Am Vet Med Assoc 200(4): 537–538.

Informationen in Kürze

Meldungen im Zusammenhang mit der BTV-3-Impfung

Seit 07.06.2024 ist die Anwendung von drei Impfstoffen gegen die Blauzungenkrankheit vom Serotyp 3 (BTV-3) in Deutschland gestattet (s. BGBl. 2024 I Nr. 181). Dies sind Bultavo 3 der Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Bluevac-3 der Firma CZ Vaccines S.A.U. und Syvazul BTV 3 der Firma Laboratorios Syva S.A.

Bis 13.11.2024 sind zu diesen Produkten insgesamt 128 Meldungen im Zusammenhang mit der Impfung gegen BTV-3 eingegangen. Dies umfasst alle Arten von Meldungen – einschließlich unerwünschter Ereignisse mit leichten Symptomen nach der Impfung (z. B. erhöhte Temperatur) sowie Verdachtsfälle auf mangelnde Wirksamkeit. Insgesamt ist die Datenlage zu Nebenwirkungen noch sehr begrenzt. Es kann davon ausgegangen werden, dass in Deutschland bisher bereits mehrere Millionen Dosen verabreicht wurden.

Häufiger (mehr als dreimal) wurden folgende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der BTV-3-Impfung gemeldet:

- für Rinder (alle Nutzungsformen): Abort/Fehlgeburt, reduzierte Milchleistung, erhöhte Körpertemperatur, reduziertes bis stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden, Schwellung an der Injektionsstelle, Bewegungsstörung/Lahmheit, Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit
- für Schafe (alle Nutzungsformen): Erhöhte Körpertemperatur, reduziertes bis stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden, Seitenlage, Bewegungsstörung/Lahmheit, Atemnot, Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit

Bei der Beurteilung der Meldungen ist jedoch zu beachten, dass der Kausalzusammenhang zur BTV-3-Impfung meist nicht eindeutig ist.

Für beide Tierarten wurden im Zusammenhang mit der BTV-3-Impfung auch Todesfälle gemeldet; hierzu zählen insbesondere die gemeldeten Aborte/Fehlgeburten, Todesfälle unklarer Ursache und Todesfälle an BTV-3 (bestätigt oder vermutet).

Häufig erfolgten hierbei die Impfungen in Beständen, die bereits mit BTV-3 infiziert (vermutet oder bestätigt) waren, sodass nicht ausreichend Zeit zum Aufbau einer entsprechenden Immunität gegeben war. Zudem wurde relativ häufig berichtet, dass Tiere mit einem schlechten oder beeinträchtigten Gesundheitszustand geimpft wurden.

Paul-Ehrlich-Institut

Neuaufgabe des Onlinemeldeformulars für unerwünschte Ereignisse

Neben der Meldung von unerwünschten Ereignissen über den „klassischen“ Weg, also der Einsendung von Meldebögen per Post, Fax oder E-Mail, können Tierärzt:innen ihre Meldung auch online über die Webseite www.vet-uaw.de abgeben. Das Gemeinschaftsprojekt von BVL und Paul-Ehrlich-Institut ermöglicht eine unkomplizierte Meldung per Onlineformular direkt an die jeweils zuständige Behörde. Ans BVL können Meldungen zu Tierarzneimitteln sowie zu Reaktionen beim Tier nach der Anwendung von Humanarzneimitteln gesendet werden. Ans Paul-Ehrlich-Institut gehen Meldungen zu Impfstoffen und anderen Immunologika.

Seit Oktober 2024 steht eine überarbeitete Version des Onlineformulars zur Meldung zur Verfügung. Neben einem modernisierten Design bietet das neue Formular eine verbesserte Nutzerfreundlichkeit, z. B. durch die Bereitstellung von Dropdown-Menüs mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten. So können nun u. a. die angewendeten Tierarzneimittel direkt aus einer hinterlegten Liste zugelassener Präparate ausgewählt werden. Meldden können über das Formular nicht nur Tierärzt:innen, sondern auch Tierhaltende, Apotheken und andere Betroffene.

Übrigens: Das Formular ist für die mobile Ansicht optimiert, kann also auch unterwegs mit Tablet oder Smartphone genutzt werden.



BVL