

Humanarzneimittel in der Kleintiermedizin

—

Bedeutung und Risiken für die
Arzneimittelsicherheit

von Katharina Elisabeth Scholz

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Humanarzneimittel in der Kleintiermedizin – Bedeutung und
Risiken für die Arzneimittelsicherheit

von Katharina Elisabeth Scholz

aus Heidenheim an der Brenz

München 2023

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität

München

Lehrstuhl für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie

Arbeit angefertigt unter der Leitung

von

Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Veronika Goebel

Tag der Promotion: 11. Februar 2023

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT.....	2
1.	Neuordnung tierarzneimittelrechtlicher Vorschriften	2
2.	(Tier-)Arzneimittel	4
2.1.	Definition Humanarzneimittel und Tierarzneimittel	4
2.2.	Verkehrsformen von (Tier-)Arzneimitteln.....	5
2.3.	Das Anatomisch–therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-Code)	7
2.4.	Zulassung von Tierarzneimitteln.....	9
3.	Off-label Use	13
3.1.	Umwidnungskaskade	15
3.2.	Anwendung von Humanarzneimitteln bei Tieren	16
4.	Pharmakovigilanz.....	19
4.1.	Begriffsdefinition und Ziele der Pharmakovigilanz.....	19
4.2.	Rechtsvorgaben und Leitlinien.....	22
4.3.	Aufbau des Pharmakovigilanz-Systems.....	23
4.4.	Meldesystem für Unerwünschte Ereignisse	24
4.5.	Signalmanagement	26
4.6.	Inspektionen der Pharmakovigilanz-Systeme der Zulassungsinhaber ..	30
4.7.	Risikomanagement	31
4.8.	Wichtige Neuerungen durch VO [EU] 2019/6.....	32
III.	FRAGESTELLUNG	35
IV.	MATERIAL UND METHODEN.....	36
1.	Studienpopulationen	36
1.1.	Klinik.....	36
1.2.	BVL.....	36
2.	Methoden.....	37
2.1.	Klinik.....	37
2.2.	BVL.....	37

V. ERGEBNISSE	39
1. Klinik.....	39
1.1. Patientenzahlen und Verschreibungen	39
1.2. Anzahl der Umwidmungen	40
1.2.1. Umwidmung bei ausgewählten Organsystemen	43
2. BVL.....	45
2.1. UE-Meldungen für Humanarzneimittel	45
2.1.1. UEs bei Hunden und Katzen im Zusammenhang mit ausgewählten Wirkstoffen aus der Humanmedizin	46
2.2. UE-Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung von umgewidmeten Tierarzneimitteln bei der Katze	51
VI. DISKUSSION	54
VII. ZUSAMMENFASSUNG.....	63
VIII. SUMMARY.....	64
IX. LITERATURVERZEICHNIS	65
X. ANHANG	80
XI. DANKSAGUNG	95

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMG	Arzneimittelgesetz
AMVerkRV	Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel
AMVV	Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln
Art.	Artikel
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
bzw.	Beziehungsweise
CTK	Chirurgische Kleintierklinik
CVMP	Ausschuss für Tierarzneimittel der EMA
DVO	Durchführungsverordnung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EU	Europäische Union
EudraVigilance	Pharmakovigilanz-Datenbank der EU
EU-TAMV	EU-Tierarzneimittelverordnung
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
FVE	Europäische Tierärztereinigung
HLT	hohe Begriffsebene
LLT	niedrige Begriffsebene
MRL-Wert	Rückstandshöchstmenge
MTK	Medizinische Kleintierklinik
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSMF	Pharmakovigilanz-Stammdokumentation
PSURs	Regelmäßige Berichte über die Unbedenklichkeit eines Arzneimittels
PT	bevorzugter Begriff
QPPV	für die Pharmakovigilanz verantwortliche qualifizierte Person
ROR	Reporting Odds Ratio
SOC	Systemorganklasse
TÄHAV	Tierärztliche Hausapothekenverordnung
TAMG	Tierarzneimittelgesetz
u.a.	unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Abkürzungsverzeichnis

UE	Unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit (Tier-)Arzneimitteln
VeDDRA	veterinärmedizinisches Wörterbuch für Arzneimittelaufsichtsbehörden
VGVP	Leitlinie der guten Pharmakovigilanzpraxis in der Tiermedizin
VICH	Internationale Konferenz zur Harmonisierung von Tierarzneimitteln
VigilanceVet	nationale Pharmakovigilanz-Datenbank
VO	Verordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Die Mensch-Tier-Beziehung unterliegt einem steten Wandel. Wurden Hunde und Katzen früher noch zu Gebrauchszwecken gehalten, nehmen sie heute meist einen sehr hohen Stellenwert als Sozialpartner oder Familienmitglieder ein. Entsprechend hohe Ansprüche werden an die arzneiliche Versorgung unserer Haustiere gestellt. Um die Risiken einer Arzneimittelbehandlung zu minimieren, werden Tierarzneimittel im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf ihre Sicherheit geprüft und die Anwendungsbestimmungen in der Packungsbeilage niedergeschrieben. In manchen Situationen müssen jedoch Arzneimittel umgewidmet werden, um eine adäquate Pharmakotherapie der Patienten zu gewährleisten. So kommt es im klinischen Alltag regelmäßig zur Anwendung von Arzneimitteln, die für eine andere Tierart zugelassen sind, eine Zulassung in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union (EU) besitzen oder aus der Humanmedizin stammen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den derzeitigen Umfang der Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel in der Kleintiermedizin zu erfassen und Bereiche zu identifizieren, in denen ein besonderer Mangel an zugelassenen Tierarzneimitteln besteht.

Tierarzneimittel werden nach ihrer Zulassung im Rahmen der Pharmakovigilanz kontinuierlich überwacht. Denn seltene unerwünschte Ereignisse (UEs) nach der Anwendung von Tierarzneimitteln treten meist erst in Erscheinung, wenn das Arzneimittel in der täglichen Praxis bei einer Vielzahl unterschiedlicher Patienten zum Einsatz kommt. Hier spielt das sogenannte Spontanmeldesystem eine wichtige Rolle. Tierärzte, die Pharmazeutische Industrie, aber auch Tierbesitzer und andere Beobachter oder Betroffene sind dazu aufgerufen, jeden Verdacht auf eine unerwünschte Wirkung der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), zu melden.

Bisher beschränkte sich die Überwachung der Arzneimittelsicherheit in der Tiermedizin ausschließlich auf Tierarzneimittel. Die zum 28.01.2022 in Kraft getretene EU-Tierarzneimittelverordnung (VO [EU] 2019/06) ruft erstmals zur Meldung unerwünschter Ereignisse bei der Anwendung von Humanarzneimitteln bei Tieren auf. Die vorliegende Arbeit soll mit dazu beitragen, durch künftige Meldung unerwünschter Ereignisse die Anwendungssicherheit von Humanarzneimitteln in der Kleintiermedizin zu verbessern.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Neuordnung tierarzneimittelrechtlicher Vorschriften

Seit dem 28.01.2022 sind die VO [EU] 2019/06 (EU-Tierarzneimittelverordnung; EU-TAMV) sowie das nationale Tierarzneimittelgesetz (TAMG) anzuwenden. Damit kam es zu einer Änderung des Tierarzneimittelrechts sowohl auf internationaler als auch auf nationaler Ebene. Die bis dato gültige Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel wurde von der EU-TAMV abgelöst. Diese ist - anders als Richtlinien, die durch nationale Rechtsvorschriften umgesetzt werden müssen - unmittelbar in allen Mitgliedstaaten gültig (Emmerich & Sommerhäuser, 2022). Über die Mitgliedstaaten der EU hinaus, gilt die EU-TAMV im gesamten Europäischen Wirtschaftsraum (EWR), also auch in Island, Liechtenstein und Norwegen.

Auf Grundlage von in der EU-TAMV enthaltenen Ermächtigungen wurden von der Kommission zusätzlich delegierte Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte erlassen. Dabei handelt es sich um Rechtsakte, die der Umsetzung bzw. weiteren Ausarbeitung der eigentlichen Verordnung dienen.

Mit der Neuordnung des europäischen Tierarzneimittelrechts werden im Wesentlichen sechs Ziele verfolgt (BVL, 2020):

- Harmonisierung des Europäischen Binnenmarktes für Tierarzneimittel
- Stärkung des Europäischen Binnenmarktes
- Reduktion des Verwaltungsaufwandes
- Förderung von Innovationen
- Bieten von Anreizen, um die Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln zu erhöhen
- Verstärkung der Maßnahmen der EU im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen

Damit soll insbesondere die Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln verbessert und gleichzeitig die Gesundheit von Mensch und Tier sowie die Umwelt geschützt werden.

Auf einzelstaatlicher Ebene wurden die Regelungen für Tierarzneimittel in Deutschland aus dem Arzneimittelgesetz (AMG) herausgelöst und in das neu geschaffene TAMG überführt. Das TAMG enthält Vorschriften zu nationalen Besonderheiten im Umgang mit Tierarzneimitteln und allgemeinen Inhalten, die von der EU-TAMV und ihren Folgerechtsakten nicht abschließend geregelt werden. Nationale Folgeverordnungen, die aufgrund von Verordnungsermächtigungen des Arzneimittelgesetzes erlassen wurden, wie etwa die Tierärztliche Hausapothekenverordnung (TÄHAV), behalten vorerst ihre Gültigkeit, solange sie dem übergeordneten europäischen Tierarzneimittelrecht nicht widersprechen (Emmerich & Sommerhäuser, 2022).

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Weiterentwicklung des europäischen und nationalen Tierarzneimittelrechts mit Anwendung der VO [EU] 2019/6 zum 28.01.2022.

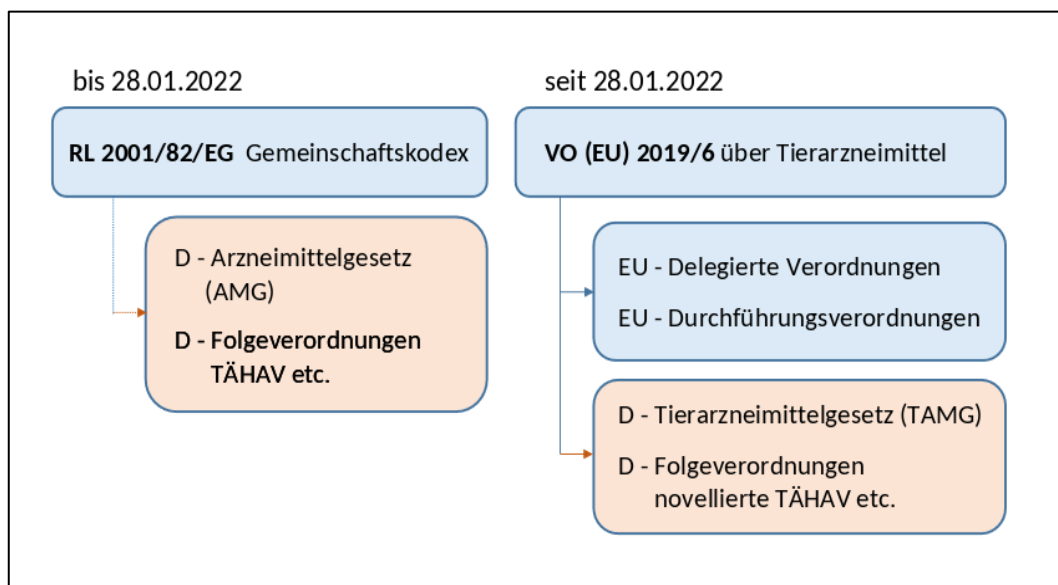


Abbildung 1: Vergleichende Darstellung der alten und neuen arzneimittelrechtlichen Vorschriften für Tierärzte.

2. (Tier-)Arzneimittel

2.1. Definition Humanarzneimittel und Tierarzneimittel

Der Arzneimittelbegriff wird in § 2 AMG definiert und bezieht sich seit dem 28.01.2022 nur noch auf Humanarzneimittel. Es handelt sich dabei um „Stoffe“ oder „Zubereitungen aus Stoffen“, die zur Anwendung im oder am menschlichen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind. Als Arzneimittel gelten auch Gegenstände, die ein Arzneimittel enthalten oder auf die ein Arzneimittel aufgebracht ist, die im oder am menschlichen Körper angewendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um entweder die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen.

Eine Definition des Begriffs „Tierarzneimittel“ findet sich in Art. 4 der VO [EU] 2019/06 und in § 3 des TAMG. Im Sinne der VO [EU] 2019/06 stellen Tierarzneimittel alle Stoffe oder Stoffzusammenstellungen dar, die mindestens eine der nachstehenden Voraussetzungen erfüllen:

- a) Ihnen werden Eigenschaften zur Behandlung oder zur Verhütung von Tierkrankheiten zugeschrieben.
 - b) Sie sind dazu bestimmt, im oder am tierischen Körper angewendet oder einem Tier verabreicht zu werden, um entweder die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen.
 - c) Sie sind dazu bestimmt, bei Tieren zum Zweck einer medizinischen Diagnose verwendet zu werden.
 - d) Sie sind zur Euthanasie von Tieren bestimmt.
- (Art. 4 Nr. 1 der VO [EU] 2019/06).

Allerdings fallen nicht alle Stoffe oder Stoffzusammenstellungen, die diese Voraussetzungen erfüllen auch unter den Anwendungsbereich der Verordnung.

Grundsätzlich gilt die Verordnung für „Tierarzneimittel, die gewerblich zubereitet wurden oder bei deren Zubereitung ein industrielles Verfahren angewendet wurde, und die in Verkehr gebracht werden sollen“ (Art. 2 Nr. 1 der VO [EU] 2019/06).

Für einen Teil der Tierarzneimittel gelten die Vorschriften der EU-TAMV jedoch nur in Auszügen. Dazu gehören Wirkstoffe, die als Ausgangsmaterial für Tierarzneimittel verwendet werden, bestandsspezifische Impfstoffe, Heimtierarzneimittel, registrierte Hömöopathika, bestimmte Stoffe (anabole, infektionshemmende etc.) und Tierarzneimittel, die gemäß einer „*formula magistralis*“ oder „*formula officinalis*“ zubereitet wurden (Art. 2 Nr. 2-6 der VO [EU] 2019/06).

Gänzlich vom Geltungsbereich ausgenommen sind Tierarzneimittel, die autologe oder allogene Zellen oder Gewebe enthalten, die nicht industriell hergestellt wurden, Tierarzneimittel auf Basis von Radioisotopen, Tierarzneimittel, die für Forschung und Entwicklung bestimmt sind und Arzneifuttermittel sowie Futtermittelzusatzstoffe (Art. 2 Nr. 7 der VO [EU] 2019/06).

Der Anwendungsbereich des TAMGs umfasst neben Tierarzneimitteln, die in den Anwendungsbereich der VO [EU] 2019/06 fallen auch alle Tierarzneimittel, die nicht oder nur auszugsweise in deren Anwendungsbereich fallen sowie die neu eingeführte Kategorie der veterinärmedizinischen Produkte (§ 3 Abs. 1 und Abs. 3 des TAMG). Keine Tierarzneimittel im Sinne des TAMG sind dagegen Reinigungs- oder Pflegeprodukte, Biozidprodukte sowie Futtermittel. Ebenfalls keine Anwendung findet das TAMG auf Tierimpfstoffe, Testsysteme zur In-vitro-Diagnostik, Keimzellen zur künstlichen Befruchtung und Arzneifuttermittel (§ 3 Abs. 2 TAMG).

2.2. Verkehrsformen von (Tier-)Arzneimitteln

Hinsichtlich ihrer Verkehrsform lassen sich sowohl Human- als auch Tierarzneimittel in drei verschiedene Kategorien unterteilen: freiverkäuflich, apothekenpflichtig und verschreibungspflichtig. Freiverkäufliche Arzneimittel dürfen außerhalb von Apotheken, also z.B. in Drogerien oder Futtermittelhandlungen, in Verkehr gebracht werden. Apothekenpflichtige Arzneimittel dürfen nur über Apotheken, inkl. tierärztlichen Hausapotheken, abgegeben werden (BVL, 2022h). Verschreibungspflichtige Arzneimittel sind immer auch

apothekenpflichtig. Für die Abgabe bedarf es jedoch zusätzlich einer ärztlichen, zahnärztlichen oder tierärztlichen Verschreibung.

Grundsätzlich gelten alle Humanarzneimittel in Deutschland als apothekenpflichtig (§ 43 AMG). Eine Einstufung als freiverkäufliches Arzneimittel kann auf Grundlage der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV) stattfinden. Humanarzneimittel, die bestimmte Stoffe oder Zubereitungen bestimmter Stoffe enthalten, die in Anlage 1 der Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (AMVV) genannt werden, sind laut § 48 AMG verschreibungspflichtig.

Im Gegensatz zu diesem „stoffbezogenen“ Ansatz der Humanarzneimittel findet mit der Neuordnung tierarzneimittelrechtlicher Vorschriften die Einteilung von Tierarzneimitteln jetzt „produktbezogen“ statt. Damit muss jedes einzelne Tierarzneimittel im Rahmen der Zulassung von der zuständigen Bundesoberbehörde entweder als „verschreibungspflichtig“ oder als „nicht verschreibungspflichtig“ klassifiziert werden. Als verschreibungspflichtig wird ein Tierarzneimittel immer dann eingestuft, wenn die Anwendung auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ein Risiko bergen kann (BVL, 2022h).

Nach dem EU-Recht unterliegen folgende Tierarzneimittel grundsätzlich der Verschreibungspflicht (Art. 34 Abs. 1 der VO [EU] 2019/06):

- Betäubungsmittel
- Tierarzneimittel für der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere
- Antimikrobiell wirksame Arzneimittel
- Tierarzneimittel zur Behandlung pathologischer Prozesse, die eine präzise vorherige Diagnose erfordern, oder deren Anwendung Auswirkungen haben kann, die die späteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen behindern oder beeinträchtigen
- Tierarzneimittel zur Euthanasie
- Immunologische Tierarzneimittel
- Tierarzneimittel, die Wirkstoffe mit hormonaler oder thyreostatischer Wirkung oder β -Agonisten enthalten

Je nach Risiko sind in bestimmten Fällen aber auch Ausnahmen von der Verschreibungspflicht möglich (Art. 34 Abs. 3 der VO [EU] 2019/06).

Entsprechend § 40 Abs. 1 TAMG werden Tierarzneimittel als apothekenpflichtig oder freiverkäuflich kategorisiert. Dabei sind verschreibungspflichtige Tierarzneimittel auch stets apothekenpflichtig. Tierarzneimittel, die keiner Pflicht zur Zulassung oder zur Registrierung unterliegen und von der Pflicht der Zulassung freigestellte Tierarzneimittel, sind stets frei verkäuflich. (§ 40 Abs. 2 TAMG). Der Gesetzgeber behält sich jedoch mittels Ermächtigungsgrundlage vor, durch Rechtsverordnung weitere Einteilungskriterien festzulegen (§ 40 Abs. 3 TAMG).

2.3. Das Anatomisch–therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-Code)

Mithilfe des ATC-Klassifikationssystems der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden Wirkstoffe je nach Organsystem, auf das sie wirken und ihren therapeutischen, pharmakologischen und chemischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Code	Anatomische Hauptgruppe
A	Alimentäres System und Stoffwechsel
B	Blut und blutbildende Organe
C	Kardiovaskuläres System
D	Dermatika
G	Urogenitalsystem und Sexualhormone
H	Systemische Hormonpräparate. exkl. Sexualhormone und Insuline
J	Antinfektiva zur systemischen Anwendung
L	Antineoplastische und immunmodulierende Mittel
M	Muskel- und Skelettsystem
N	Nervensystem
P	Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien
R	Respirationstrakt
S	Sinnesorgane
V	Varia

Tabelle 1: Klassifizierung der anatomischen Hauptgruppen nach ATC-Code.

Das System ist hierarchisch aufgebaut und besteht aus 5 aufeinanderfolgenden Ebenen. Die erste Ebene enthält 14 Hauptgruppen (A - V), die in Tabelle 1 zusammengefasst werden. Die zweite Ebene gibt die pharmakologische oder therapeutische Untergruppe an. Bei den Ebenen 3 und 4 handelt es sich um chemische, pharmakologische oder therapeutische Untergruppen. Ebene 5 definiert schließlich den Wirkstoff. Die einzelnen Ebenen des ATC-Codes werden mit Buchstaben oder Zahlen benannt. So kann jedem Arzneimittel ein eindeutiger Code zugewiesen werden (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2021).

Die nachfolgende Tabelle 2 veranschaulicht die Struktur des ATC-Codes anhand des Wirkstoffs Esomeprazol:

Code	Ebene	Therapeutische Untergruppe
A	Anatomische Hauptgruppe	Alimentäres System und Stoffwechsel
A02	Therapeutische Untergruppe	Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen
A02B	Pharmakologische Untergruppe	Mittel bei peptischem Ulkus und gastro-oesophagealer Refluxkrankheit
A02BC	Chemische Untergruppe	Protonenpumpenhemmer
A02BC05	Chemische Substanz	Esomeprazol

Tabelle 2: Klassifizierung des Wirkstoffs Esomeprazol nach ATC-Code.

Tierarzneimittel werden nach dem ATCvet-Code eingeteilt, der auf den gleichen Prinzipien wie der ATC-Code für Humanarzneimittel basiert. Abgesehen von wenigen Ausnahmen lässt sich der ATCvet-Code aus einem bestehenden ATC-Code erzeugen, indem der Buchstabe Q der Bezeichnung des Organsystems vorangestellt wird. Eine Besonderheit des ATCvet-Codes ist die zusätzliche Hauptgruppe QI zur Klassifizierung von Immunologika zur Anwendung beim Tier (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2022).

2.4. Zulassung von Tierarzneimitteln

Laut EU-Recht dürfen Tierarzneimittel grundsätzlich nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn sie zur Anwendung am Tier zugelassen sind (Art. 5 Abs. 1 VO [EU] 2019/06).

Um eine Zulassung zu erhalten, müssen Tierarzneimittel ähnlich wie Humanarzneimittel einen streng geregelten Prozess durchlaufen, in dem sie auf ihre Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit geprüft werden. Vor dem eigentlichen Antrag auf Zulassung führt der pharmazeutische Unternehmer präklinische und klinische Untersuchungen durch, deren Ergebnisse im sogenannten Dossier zusammengefasst und der zuständigen Behörde übergeben werden (AnimalhealthEurope & Bundesverband für Tiergesundheit e.V., 2021). Diese kann weitere Daten anfordern, bevor sie sich schließlich für oder gegen eine Zulassung ausspricht (Art. 31 der VO [EU] 2019/06).

In Deutschland liegt die Zuständigkeit für die Zulassung von Tierarzneimitteln beim BVL. Zulassungen für Sera und Impfstoffe werden vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) betreut (Golombiewski & Bode, 2008). Entscheidend für die Marktzulassung eines neuen Tierarzneimittels ist seine Nutzen-Risiko-Bilanz. Nur wenn der Nutzen mögliche Risiken überwiegt, kann das Produkt eine Zulassung erhalten (AnimalhealthEurope & Bundesverband für Tiergesundheit e.V., 2021).

Die Bewertung der Sicherheit umfasst neben der Sicherheit am Tier selbst auch die Sicherheit des Anwenders und der Umwelt. Bei der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten findet zudem der vorbeugende gesundheitliche Verbraucherschutz Berücksichtigung (Golombiewski & Bode, 2008).

Teil des Produktes und damit auch Gegenstand des Zulassungsverfahrens sind neben dem Tierarzneimittel auch dessen Kennzeichnung sowie die Packungsbeilage (AnimalhealthEurope & Bundesverband für Tiergesundheit e.V., 2021). Sie enthalten alle Informationen über das zugelassene Tierarzneimittel, die für seine Anwendung bei der Zieltierart und sein Anwendungsgebiet von Bedeutung sind. Damit ein Produkt für mehrere Tierarten zugelassen werden kann, müssen für jede Tierart eigene Daten vorgelegt werden, anhand derer z.B. die geeignete Dosierung festgesetzt wird (Reim, 2012).

Zwischen den einzelnen Tierarten können erhebliche Unterschiede in der Pharmakokinetik der Wirkstoffe bestehen. So können Hunde freie aromatische Aminogruppen nur eingeschränkt acetylieren, dagegen ist bei Katzen die Fähigkeit zur Glucuronidierung phenolischer Hydroxylgruppen unzureichend ausgeprägt (Toutain et al., 2010). Diese speziesspezifischen Einschränkungen im Fremdstoffmetabolismus können ohne Berücksichtigung zu Vergiftungserscheinungen durch Überdosierung führen.

Neben anatomischen und physiologischen Besonderheiten finden bei der Zulassung von Tierarzneimitteln auch arttypische Verhaltensweisen Berücksichtigung. Aufgrund ihres Putzverhaltens sind z.B. Katzen bei der Behandlung mit äußerlich anzuwendenden (Tier-)Arzneimitteln einem erhöhten Vergiftungsrisiko ausgesetzt (Reim, 2012). Ergeben sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels besondere Risiken, wird dies durch Warnhinweise und die Benennung von Kontraindikationen, Wechselwirkungen und möglichen Nebenwirkungen kenntlich gemacht (AnimalhealthEurope & Bundesverband für Tiergesundheit e.V., 2021).

Tierarzneimittel, die zur Anwendung bei der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten bestimmt sind, müssen sogenannte Rückstandsversuche durchlaufen. Darin wird der zeitliche Verlauf der Wirkstoffkonzentrationen in essbaren Geweben, Eiern, Milch oder Honig behandelter Tiere untersucht, anhand derer im Rahmen der Sicherheitspharmakologie sogenannte Rückstandshöchstmengen (MRL-Werte) festgesetzt werden. Diese dienen als Grundlage für die Wartezeitfestsetzung (Anhang II, Teil B der VO [EU] 2019/06). Als Wartezeit ist derjenige Zeitraum definiert, „der zwischen der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels an ein Tier und der Erzeugung von Lebensmitteln von diesem Tier mindestens einzuhalten und unter normalen Anwendungsbedingungen erforderlich ist, um sicherzustellen, dass solche Lebensmittel keine Rückstände in einer Konzentration enthalten, die für die öffentliche Gesundheit schädlich ist“ (Art. 4 Nr. 34 der VO [EU] 2019/06).

Die Zulassung für ein Tierarzneimittel kann entweder für einen einzelnen Mitgliedstaat erteilt werden (nationale Zulassung) oder für mehrere Mitgliedstaaten gelten (europäische Zulassungsverfahren). Auf europäischer Ebene existieren die folgenden drei Zulassungsverfahren (AnimalhealthEurope & Bundesverband für Tiergesundheit e.V., 2021; BVL, 2022a):

1) Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

Dieses Verfahren ermöglicht die Ausweitung einer bestehenden nationalen Zulassung auf weitere Mitgliedstaaten der EU. Der Mitgliedstaat, der die nationale Zulassung erteilt hat, wird zum Referenzmitgliedstaat. Die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaates übersendet den zuständigen Behörden der weiteren Mitgliedstaaten das Originaldossier und einen aktuellen Beurteilungsbericht des Tierarzneimittels. Diese können dann anhand der Unterlagen die Zulassung für ihr eigenes Land anerkennen.

2) Dezentralisiertes Verfahren

Das dezentralisierte Verfahren setzt keine vorherige nationale Zulassung voraus. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt zeitgleich die Zulassung eines Tierarzneimittels in mehreren Mitgliedstaaten. Auch hier übernimmt ein Mitgliedstaat die Rolle des Referenzmitgliedstaats, dieser führt eine wissenschaftliche Bewertung durch und erstellt einen Entwurf für den Bewertungsbericht. Die Entscheidung über eine Zulassung wird dann von allen betroffenen Mitgliedstaaten gemeinsam getroffen.

3) Zentralisiertes Verfahren

Das zentralisierte Verfahren hat eine einzige, in der gesamten EU gültige Zulassung zum Ziel. Für dieses Verfahren muss das Dossier direkt beim Wissenschaftlichen Ausschuss für Tierarzneimittel der EMA (CVMP) eingereicht werden. Dieser erstellt eine Stellungnahme, die an die Europäische Kommission weitergeleitet wird. Die Entscheidung der Kommission über die Erteilung einer Zulassung gilt verbindlich für alle EU-Mitgliedstaaten.

Das Zentralisierte Verfahren ist u.a. für bestimmte biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, für Produkte, die einen neuen Wirkstoff enthalten und für „neuartige“ Therapien obligatorisch durchzuführen.

Bei allen drei Zulassungsverfahren enthält der Beschluss über die Erteilung einer Zulassung alle Bedingungen für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels und die Fachinformation. Die enthaltenen Angaben werden im Allgemeinen als Zulassungsbedingungen bezeichnet (Art. 36 Abs. 1 der VO [EU] 2019/06).

Für bestimmte Tierarzneimittel gelten Ausnahmen vom Grundsatz der Zulassungspflicht. So kann für homöopathische Tierarzneimittel ab einer bestimmten Verdünnungsstufe unter bestimmten Voraussetzungen eine Registrierung anstelle einer Zulassung beantragt werden. Im Gegensatz zu den zugelassenen Tierarzneimitteln dürfen für diese Arzneimittel keine Angaben zur Wirkung und zum Anwendungsgebiet gemacht werden (BVL, 2022f).

Eine weitere Ausnahme besteht für Heimtierarzneimittel. Diese können nach § 4 TAMG von der Pflicht zur Zulassung freigestellt werden, wenn der Antragsteller seinen Sitz in der EU hat und die Produkte die folgenden Bedingungen erfüllen:

- Sie sind zur Anwendung bei folgenden, ausschließlich als Heimtiere gehaltenen und nicht der Gewinnung von Lebensmitteln dienenden Tieren, bestimmt: in Aquarien oder Teichen gehaltene Tiere, Zierfische, Ziervögel, Brieftauben, Terrarium-Tiere, Kleinnager, Frettchen oder Hauskaninchen.
- Sie sind zur äußerlichen oder oralen Anwendung oder zur Anwendung im Wasser bei im Wasser lebenden Tierarten bestimmt.
- Sie sind nach EU-Tierarzneimittelverordnung nicht als verschreibungspflichtig einzustufen.
- Es handelt sich nicht um Tierarzneimittel, die einer zentralisierten Zulassung bedürfen.
- Sie werden in einer für die Anwendung bei Heimtieren angemessenen Packungsgröße bereitgestellt.

Die Freistellung von der Zulassungspflicht von Tierarzneimitteln für Heimtiere gilt nur, „sofern diese Tierarzneimittel nicht einer tierärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen und sofern in dem Mitgliedstaat alle notwendigen Vorkehrungen getroffen werden, um eine missbräuchliche Verwendung dieser Tierarzneimittel für andere Tiere zu verhindern“ (Art 5 Abs. 6 der VO [EU] 2019/06).

3. Off-label Use

Unter Off-label Use oder Umwidmung wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden (Kirsch, 2004). Im nationalen Recht wurde der Begriff auf die Anwendung eines Arzneimittels bei anderen als in den Zulassungsbedingungen genannten Tierarten und Indikationsgebieten bezogen (§ 56a Abs. 2 AMG, bis 28.01.2022). Um die Sicherheit der Tierarzneimittel zu gewährleisten, wurde im neuen EU-Recht die Definition des Begriffes auf jede Anwendung außerhalb der Zulassungsbedingungen erweitert (Artikel 106 der VO [EU] 2019/06). Dieser Grundsatz bezieht sich auf alle Tierarzneimittel unabhängig von der Verkehrsform und gilt für sämtliche Inhalte der Fachinformation. Damit fällt nicht nur eine Änderung der Zieltierart und des Anwendungsgebietes, sondern auch z.B. ein Abweichen von der vorgeschriebenen Dosierung oder die Änderung der Applikationsform unter den Off-label Use (Emmerich & Sommerhäuser, 2022).

Um die arzneiliche Versorgung von Tieren zu gewährleisten, ermöglicht der Gesetzgeber im Therapienotstand die Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der Zulassungsbestimmungen (Ibrahim, 2013b). In diesem Fall kann der Tierarzt nach Art. 112-114 der VO [EU] 2019/06, insbesondere zur Vermeidung unzumutbarer Leiden, in direkter Eigenverantwortung ausnahmsweise nicht zugelassene (Tier-)Arzneimittel umwidmen.

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich bisher keine systematischen Untersuchungen zum Off-label Use in der Tiermedizin. Eine vom BVL im Jahr 2011-2012 durchgeführte Befragung praktizierender Tierärzte in Deutschland zeigte jedoch, dass es sich beim Thema Umwidmung um einen festen Bestandteil der tierärztlichen Praxis handelt. Für Hunde und Katzen gaben 83 bzw. 88 % der Befragten an, umwidmen zu müssen. Noch häufiger betroffen waren die sogenannten *minor species* (Ibrahim, 2013b). Dabei handelt es sich um Tierarten, für deren Behandlung kein ausreichend großer Absatzmarkt der benötigten Tierarzneimittel vorhanden ist (Reim, 2012). Verglichen mit der Rendite sind die Kosten für die pharmazeutische Industrie, die mit der Entwicklung neuer Arzneimittel und deren Erhalt auf dem Markt verbunden sind, in diesen Fällen zu hoch. Das führt zwangsläufig zu einer begrenzten Verfügbarkeit von Produkten, die für Tierarten und Indikationen zugelassen sind, die kleinere Marktsegmente repräsentieren (EMA/CVMP/AWP, 2018).

Betroffen sind hiervon z.B. Arzneimittel für Ziegen, Schafe, Bienen, Fische, Puten und Kaninchen (Goebel-Lauth & Böttner, 2014).

Um die Verfügbarkeit zugelassener Tierarzneimittel zu verbessern, wird die Entwicklung solcher Arzneimittel seit dem Jahr 2009 durch die „Minor-use-minor species and limited-market Initiative“ gefördert. Diese schafft durch Gebührenermäßigungen und reduzierte Datenanforderungen Anreize für pharmazeutische Unternehmer, in die ansonsten unrentablen Tierarzneimittel zu investieren. Mit der EU-TAMV wurde erstmals eine Rechtsgrundlage geschaffen und Bedingungen und Anforderungen für förderungsbedürftige Produkte festgelegt (EMA/CVMP, 2021). Sie definiert den Begriff des „begrenzten Marktes“ als einen Markt für einen der nachstehenden Arzneimitteltypen (Art. 4 Nr. 29 VO [EU] 2019/06):

- Tierarzneimittel für die Behandlung oder Prävention von Krankheiten, die selten oder geografisch begrenzt auftreten.
- Tierarzneimittel für andere Tierarten als Rinder, Schafe für die Fleischerzeugung, Schweine, Hühner, Hunde und Katzen.

Erfüllt ein Tierarzneimittel diese Voraussetzungen und überwiegt zusätzlich der Nutzen der Verfügbarkeit das potenzielle Arzneimittelrisiko, kann bei der Antragstellung auf Zulassung auf umfassende Unterlagen zur Sicherheit oder Wirksamkeit verzichtet werden (Art. 23 Abs. 1 der VO [EU] 2019/06).

Trotz dieser Erleichterungen fehlt es in vielen Bereichen an zugelassenen Tierarzneimitteln. Die Umwidmung wird daher auch weiterhin ein „wichtiges Instrument zur Sicherstellung einer angemessenen veterinärmedizinischen Versorgung und unabdingbar zum Schließen zahlreicher therapeutischer Lücken“ (Ibrahim, 2013b) bleiben.

Aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit bringt der Einsatz nicht zugelassener Arzneimittel Risiken mit sich. Daher kann ihre Anwendung mit dem vermehrten Auftreten unerwünschter Ereignisse einhergehen (EMA/CVMP/AWP, 2018). Dies hat direkte Auswirkungen auf die Rechtssicherheit, da bei Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassungsbedingungen die Verantwortung für die Arzneimittelsicherheit vom Hersteller auf den Tierarzt übergeht (Emmerich & Sommerhäuser, 2022).

3.1. Umwidnungskaskade

Um das Auftreten unerwünschter Ereignisse bei der Umwidmung zu minimieren, erfolgt die Anwendung von (Tier-)Arzneimitteln im Rahmen der Anwendungs- und Umwidnungskaskade risikoorientiert. Die 1. Stufe stellt dabei immer ein für die Tierart und das Anwendungsgebiet zugelassenes Tierarzneimittel dar. Erst wenn auf einer Stufe kein passendes Tierarzneimittel zur Verfügung steht, darf der Tierarzt ein (Tier-)Arzneimittel der nachfolgenden Stufe anwenden (Art. 112-114 der VO [EU] 2019/06).

Mit der Neuordnung tierarzneimittelrechtlicher Vorschriften zum 28.01.2022 wurde auch die Anwendungs- und Umwidnungskaskade angepasst, um die arzneiliche Versorgung der Tiere zu verbessern. Die EU-TAMV unterscheidet nun zwischen nicht der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten, der Lebensmittelgewinnung dienenden landlebenden Tierarten und der Lebensmittelgewinnung dienenden im Wasser lebenden Tierarten (Emmerich & Sommerhäuser, 2022). Auch innerhalb der einzelnen Stufen der Kaskade kam es zu Änderungen. In Abbildung 2 wird die neue Anwendungs- und Umwidnungskaskade für Kleintiere dargestellt.

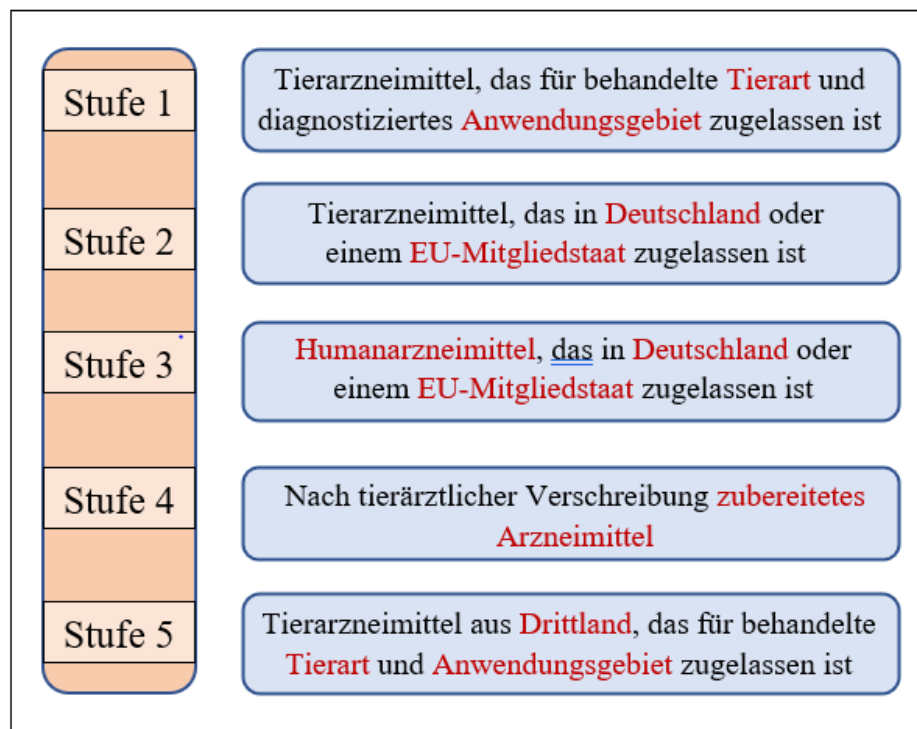


Abbildung 2: Anwendungs- und Umwidnungskaskade nach Art. 112 der VO (EU) 2019/6.

Bei der Behandlung von Kleintieren kann nun in der 2. Stufe auf alle in der EU zugelassenen Tierarzneimittel zurückgegriffen werden, unabhängig ob sie für die Tierart oder das Anwendungsgebiet zugelassen sind. Bei der Suche nach verfügbaren Therapieoptionen hilft die neu geschaffene Produktdatenbank der Union (Art. 55 der VO [EU] 2019/06). Auf einer öffentlich zugänglichen Informationswebsite (<https://www.medicinesinfo.eu/>) können sich Tierärzte und interessierte Personenkreise einen Überblick über die in der EU zugelassenen Tierarzneimittel, einschließlich Fachinformationen, Packungsbeilagen und Bewertungsberichten, verschaffen (Emmerich & Sommerhäuser, 2022).

Die ehemals zweite Stufe entfällt. Sie ermöglichte die Anwendung eines Arzneimittels, das zwar für die Tierart, allerdings für ein anderes Anwendungsgebiet zugelassen war, fand bei nicht der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten aber nur selten Anwendung (Ibrahim, 2013b).

Humanarzneimittel, welche früher einem Tierarzneimittel aus dem europäischen Ausland gleichgestellt waren, stellen nun die dritte Stufe der Kaskade dar. Um die Verfügbarkeit zu steigern, können jetzt auch Humanarzneimittel aus anderen Mitgliedstaaten der EU verschrieben werden (Emmerich & Sommerhäuser, 2022).

In der 4. Stufe können nun in der öffentlichen Apotheke zubereitete Tierarzneimittel verordnet werden. Ist auch dies nicht möglich, so ermöglicht die 5. Stufe der Anwendungs- und Umwidnungskaskade den Einsatz eines Tierarzneimittels aus einem Drittstaat. Diese Option gilt jedoch nicht für immunologische Tierarzneimittel und nur, wenn das Arzneimittel im Herkunftsland eine Zulassung für die entsprechende Tierart und das Anwendungsgebiet besitzt (Art. 112 Abs. 2 der VO [EU] 2019/06). Wer Tierarzneimittel aus Drittländern importieren will, benötigt dafür eine Einfuhrerlaubnis (Art. 88 Abs. 1 der VO [EU] 2019/06).

3.2. Anwendung von Humanarzneimitteln bei Tieren

Der Markt für Humanarzneimittel ist um ein Vielfaches größer als der Markt für Tierarzneimittel. Aber auch der Tierarzneimittelmarkt wächst jährlich weiter. In den letzten Jahren haben insbesondere die Verkaufszahlen von Tierarzneimitteln für Kleintiere zugenommen (AnimalhealthEurope, 2018). Dies liegt unter anderem an der immer stärker werdenden Bindung des Menschen an seine Haustiere und der damit einhergehenden höheren Bereitschaft, Geld für die Gesunderhaltung der

vierbeinigen Familienmitglieder auszugeben (Horspool, 2013). Darüber hinaus fördert der Humanarzneimittelmarkt auch die Entwicklung neuer Tierarzneimittel, insbesondere für Kleintiere. Krankheiten wie z.B. Adipositas und die damit verbundenen gesundheitlichen Folgen können nicht nur beim Menschen, sondern auch bei seinen Haustieren auftreten (Gossellin et al., 2007; Heuberger & Wakshlag 2011). Bei der Erforschung der Pathophysiologie der Adipositas und einer Vielzahl anderer Erkrankungen des Menschen stellen Hunde und Katzen wertvolle Tiermodelle dar (Horspool, 2013). So eignet sich die Katze gut als Krankheitsmodell für Typ-2-Diabetes beim Menschen (Henson & O'Brien, 2006). Auch werden einige Aspekte des Tumorwachstums von Hund und Katze besser abgebildet als von Nagern (Hahn et al., 2012; Thamm & Dow, 2011). Das hat zur Folge, dass für die Entwicklung neuer Tierarzneimittel auf der Grundlage von bereits zugelassenen Humanarzneimitteln oft bereits Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik vorliegen, die den Zulassungsprozess beschleunigen (EMA/CVMP/AWP, 2018). Daher werden Humanarzneimittel häufig nachträglich für eine Verwendung bei Tieren angepasst, wobei tierartige Besonderheiten bei der Arzneimittelanwendung berücksichtigt werden müssen, damit diese auch vom Tierbesitzer entsprechend der vom Tierarzt ausgestellten Behandlungsanweisung angewendet werden. Dabei hat sich herausgestellt, dass eine unkomplizierte Arzneimittelverabreichung, gepaart mit einer niedrigen Behandlungshäufigkeit, die Compliance deutlich erhöht (Horspool, 2013). Dieses Prinzip wurde z.B. bei der Entwicklung aromatisierter Kautabletten für Hunde befolgt (Thombre, 2004). Auch werden pharmakokinetische Besonderheiten von Wirkstoffen bei einzelnen Tierarten, wie z.B. die lange Eliminationshalbwertszeit von Mavacoxib ausgenutzt, um das Dosierungsintervall zu verlängern (Cox et al., 2010). Um die Dosierungsgenauigkeit zu verbessern, werden Wirkstoffe mit einem geringen therapeutischen Fenster als leicht zu dosierende Suspensionen formuliert (Horspool, 2013), wodurch die Arzneimittelsicherheit gesteigert wird.

Die Besonderheiten der Arzneimittelanwendung beim Tier wurden in der Anwendungs- und Umwidnungskaskade dadurch berücksichtigt, dass Humanarzneimittel, den Tierarzneimitteln nachgeordnet, erst in der 3. Stufe verschrieben werden können. Ein wesentlicher Grund ist, dass die Dosierungen nicht in jedem Fall aus der Humanmedizin übernommen werden können. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Patienten, werden Tierarzneimittel meist in verschiedenen

Wirkstärken vertrieben. Die Humanmedizin orientiert sich dagegen an der Optimal-Dosis für einen 70 kg schweren Durchschnittsmenschen (Ahmed & Kasraian, 2002). Für die Behandlung von Hund und Katze müssen Tabletten aus der Humanmedizin daher oft in kleinere Einheiten zerteilt werden, wodurch es zu Qualitätseinbußen und zu Beeinträchtigungen der Bioverfügbarkeit mit daraus resultierenden Unter- oder Überdosierungen kommen kann. Nicht immer ist der enthaltene Wirkstoff in einer Tablette gleichmäßig verteilt. Wird nur ein Teil der Tablette verabreicht, kann es hier zu Dosischwankungen kommen. Bei Tabletten wie z.B. Omeprazol, die durch einen magensaftresistenten Überzug geschützt werden, geht die Wirkung durch das Zerteilen verloren. Mantel- oder Matrix-tabletten besitzen einen speziellen Aufbau, der eine protrahierte Wirkstoff-freisetzung über einen langen Zeitraum hinweg garantiert. Wird eine solche Tablette unterteilt, kann es zu einer unkontrollierten Freisetzung des Wirkstoffes und Vergiftungen bei den behandelten Tieren kommen (Quinzler & Haefeli, 2006).

Auch die Festlegung der geeigneten Dosierung kann sich schwierig gestalten. Chiou et al. (2000) untersuchten die Bioverfügbarkeit für 43 Arzneimittel mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen und pharmakologischen Eigenschaften bei Mensch und Hund. Mit einer Gesamtkorrelation von $R^2 = 0.5123$ war die Übereinstimmung nur gering. Häufig angewendete allometrische Ansätze eignen sich daher nicht in jedem Fall für eine Dosisabschätzung, da neben tierartlichen Besonderheiten in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zahlreiche weitere unvorhersehbare Unterschiede bei der Anwendung von Humanarzneimitteln beim Tier bestehen können (Toutain et al., 2010).

Aufgrund der fehlenden Daten zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist die Arzneimittelsicherheit bei der Anwendung von Humanarzneimitteln beim Tier eingeschränkt und kann bei der Auswahl eines geeigneten Medikamentes nicht in jedem Fall durch Literaturdaten abgeschätzt werden. Neben einem Mangel an zugelassenen Tierarzneimitteln wird in einigen klinischen Situationen auch auf Humanpräparate ausgewichen, obwohl zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen. Dies ist immer dann der Fall, wenn ein Tierarzneimittel der 1. oder 2. Stufe aufgrund einer mangelnden Akzeptanz, seiner Arzneiform, Wirkstoffstärke oder Packungsgröße nicht für die Anwendung beim Patienten geeignet ist (Hölsö et al., 2005). Insbesondere bei der Behandlung von Hund und Katze scheinen trotz der

arzneimittelrechtlichen Vorgaben auch finanzielle Überlegungen eine Rolle zu spielen (Escher et al., 2011; Gómez-Poveda & Moreno, 2018; Ibrahim, 2013b).

Untersuchungen zum Anteil der Humanarzneimittel an der Gesamtheit aller in der tierärztlichen Praxis verschriebenen Arzneimittel fanden bisher in Finnland und Japan statt. Für Finnland wurde ein Humanarzneimittelanteil von 31 % berichtet (Hölsö et al., 2005). Für Japan konnte mit 76 % eine noch höhere Humanarzneimittelquote nachgewiesen werden (Tanaka et al., 2017). Aufgrund der Resistenzproblematik finden sich in der Literatur hauptsächlich Studien zu antibiotischen Arzneimitteln. Ausführliche Verschreibungsstudien wurden bisher in Schweden und Norwegen (Odensvik et al., 2001), Finnland (Hölsö et al., 2005), Italien (Escher et al., 2011), dem Vereinigten Königreich (Singleton et al., 2017), Japan (Tanaka et al., 2017), Spanien (Gómez-Poveda & Moreno, 2018) und Serbien (Tomanic et al., 2021) durchgeführt. Dabei geht der Anteil an Humanarzneimitteln an der Gesamtzahl der verschriebenen antibiotischen Arzneimittel deutlich auseinander. Ein Diskussionspapier der EMA geht davon aus, dass es sich bei 13 – 80 % der Antibiotika, die zur Behandlung von Hunden und Katzen verschrieben werden, um Humanarzneimittel handelt (EMA/CVMP/AWP, 2018).

4. Pharmakovigilanz

4.1. Begriffsdefinition und Ziele der Pharmakovigilanz

Der Begriff Pharmakovigilanz setzt sich zusammen aus dem griechischen Wort „*pharmakon*“ (Heilmittel, Gift) und dem lateinischen Begriff „*vigilare*“ (Wachsamkeit, Fürsorge); (Ibrahim, 2013a). Er steht laut WHO für die Wissenschaft und alle Aktivitäten, die sich mit der Erkennung, der Beurteilung, dem Verständnis und der Prävention von Nebenwirkungen oder anderen Problemen im Zusammenhang mit Arzneimitteln beschäftigt (WHO, 2002). In der EU-TAMV (VO [EU] 2019/06) wird anstelle des Begriffs Nebenwirkungen die Bezeichnung „unerwünschte Ereignisse“ (UEs) verwendet.

Entsprechend der WHO-Definition beschreibt der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ jedes negative oder schädliche Ereignis, das während einer Arzneimitteltherapie auftritt (WHO, 2002). Dagegen wird unter dem Begriff Nebenwirkungen jede unbeabsichtigte Arzneimittelwirkung verstanden, die bei therapeutischer Dosierung neben der Hauptwirkung auftritt (WHO, 2002).

Diese kann negativ, aber auch positiv sein. So wird bei der Behandlung von Patienten in der Humanmedizin mit Mirtazapin, einem trizyklischen Antidepressivum, häufig eine Gewichtszunahme beobachtet. Die in der Humanmedizin als Nebenwirkung eingestufte appetitanregende Wirkung wird bei der Katze zur Behandlung der Anorexie ausgenutzt (Quimby et al., 2010). Die sehr weit gefasste Definition der Nebenwirkung durch die WHO wird im TAMG deutlich eingeschränkt. Es definiert eine Nebenwirkung als “eine Reaktion auf ein Tierarzneimittel, die bei einem bestimmungsgemäßen Gebrauch schädlich und unbeabsichtigt ist” (§ 2 Abs. 2 Nr. 2 TAMG).

Vor der Neuordnung des Tierarzneimittelrechts wurde anstelle des Begriffs UE der Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW) verwendet (Simoneit et al., 2022). Der Unterschied liegt darin, dass bei einem UE, anders als bei einer UAW, zwischen der Arzneimittelanwendung und dem Auftreten des unerwünschten Ereignisses kein gesicherter Kausalzusammenhang bestehen muss (WHO, 2002).

Seltene und sehr seltene UEs zeigen sich meist erst nach der Markteinführung eines Tierarzneimittels, im Verlauf seiner Anwendung bei einer großen Anzahl verschiedener Tiere und unter verschiedenen Bedingungen. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die erforderlichen Patientenzahlen, um UEs verschiedener Inzidenzen erfassen zu können.

Inzidenz	Prozent aller Fälle	Kategorie bei der Angabe von Nebenwirkungen	Erforderliche Patientenzahl zur Erkennung der UE mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 %
1:10	10 %	sehr häufig	30
1:50	2 %	Häufig	150
1:100	1 %	Häufig	300
1:200	0,5 %	Gelegentlich	600
1:500	0,2 %	Gelegentlich	1.500
1:1.000	0,1 %	Selten	3.000
1:10.000	0,01 %	Selten	30.000
1:100.000	0,001%	sehr selten	300.000

Tabelle 3: Erforderliche Patientenzahl zur Erfassung unerwünschter Ereignisse unterschiedlicher Inzidenzen nach Hanley, 1983 und O’Rourke, 2009.

Zu UEs, die meist nur selten oder sehr selten zu beobachten sind, zählen z.B. solche, die verzögert oder erst nach chronischer Anwendung des Arzneimittels auftreten, UEs aufgrund von Wechselwirkungen und UEs, die nur bei bestimmten Patientengruppen wie etwa bestimmten Rassen oder Altersstufen auftreten (Schott & Berthold, 2005). Um auch diese seltenen UEs erfassen zu können, ist es von besonderer Bedeutung, Tierarzneimittel dauerhaft zu überwachen, um ihre Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit auch nach der Zulassung gewährleisten zu können. Im Zuge der Pharmakovigilanz werden UEs systematisch gesammelt und bewertet (Simoneit et al., 2022). Für die Humanmedizin wurden folgende Punkte als Hauptziele der Pharmakovigilanz definiert (Stephens, 2004):

- Identifizierung und Quantifizierung bisher unbekannter UAWs
- Erkennung bestimmter Risikogruppen
- Kontinuierliche Überwachung und Bewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz eines Produktes
- Vergleich von Nebenwirkungsprofilen gleicher Stoffgruppen
- Erkennung ungeeigneter Indikationen und Anwendungsarten
- Weitere Aufklärung der pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften eines Produktes und den Mechanismen, die auftretenden UAWs zu Grunde liegen
- Erkennung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
- Information des medizinischen Fachpersonals über auftretende UAWs
- Widerlegung verbreiteter Fehleinschätzungen

Die genannten Ziele lassen sich entsprechend auf die Tiermedizin übertragen (Woodward, 2005). Zusätzlich zu den Arzneimittelwirkungen am Patienten spielen in der Tiermedizin die Sicherheit des Menschen als Anwender oder Verbraucher sowie Überlegungen zur Ökotoxizität eine besondere Rolle (Simoneit et al., 2022).

4.2. Rechtsvorgaben und Leitlinien

Die Pharmakovigilanz wird in Kapitel IV, Abschnitt fünf der VO [EU] 2019/06 geregelt. In § 34 TAMG findet sich lediglich ein Verweis auf die übergeordneten europäischen Bestimmungen. Ergänzt wird die EU-TAMV durch die DVO [EU] 2021/1281, die anhand einer Ermächtigungsgrundlage in Artikel 77 Abschnitt 6 der VO [EU] 2019/06 erlassen wurde.

Weitere Vorgaben zur Pharmakovigilanz finden sich in der Leitlinie zur guten Pharmakovigilanzpraxis in der Veterinärmedizin. Sie setzt sich zusammen aus sechs Modulen und wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erstellt (EMA, 2021a, 2021b, 2021d, 2021e, 2021c, 2021f). Die EMA spielt im Bereich der Pharmakovigilanz eine besondere Rolle. Als zuständige europäische Behörde verantwortet sie die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit und koordiniert sie in Zusammenarbeit mit den am europäischen Pharmakovigilanz-System beteiligten Parteien. Dazu gehören neben der EMA die zuständigen nationalen Behörden, die Europäische Kommission und die Zulassungsinhaber (EMA, 2022). Um eine Harmonisierung der Anforderungen an die Arzneimittelsicherheit über die Grenzen der Europäischen Union hinaus zu erreichen, arbeitet die EMA im Rahmen des VICH-Abkommens zusätzlich mit internationalen Behörden und Organisationen zusammen (Woodward, 2009). Die Abkürzung VICH steht für „International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products“ und beschreibt ein trilaterales Bündnis zwischen der EU, Japan und den USA, mit dem Ziel, einheitliche Anforderungen an Tierarzneimittel anhand von Leitlinien festzulegen (Holmes & Hill, 2007).

Für die Pharmakovigilanz wurden insgesamt fünf VICH-Leitlinien erstellt (VICH GL 24, 2007; VICH GL 29, 2006; VICH GL 30, 2010; VICH GL 35, 2013; VICH GL 42, 2010) Diese werden aktuell in einigen Punkten an die neuen europäischen Rechtsvorgaben angepasst (Ibrahim, 2019).

4.3. Aufbau des Pharmakovigilanz-Systems

Im Wesentlichen setzt sich die Pharmakovigilanz aus den folgenden vier Hauptaspekten zusammen (BVL, 2022c):

- Risikoerkennung
- Risikobewertung
- Risikokommunikation
- Risikomanagement zur Beseitigung oder Minderung des Risikos
(falls erforderlich)

Die Verantwortung für die Sicherheit eines Tierarzneimittels liegt bei den jeweiligen Zulassungsinhabern. Diese richten für ihre Produkte entsprechende Pharmakovigilanz-Systeme ein, die eine Erhebung, Zusammenstellung und Bewertung der Informationen über mögliche unerwünschte Ereignisse ermöglichen. Alle Informationen zu UEs im Zusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung gelangen über das Meldesystem für UEs in eine gemeinsame europäische Datenbank (Pharmakovigilanz-Datenbank der Union; EudraVigilance). Hier führen die Zulassungsinhaber Signalmanagementprozesse durch, um mögliche Kausalzusammenhänge zwischen einem Tierarzneimittel und dem Auftreten eines bestimmten UEs aufzufindig zu machen. Wird ein neues Risiko erkannt, teilt der Zulassungsinhaber dies der zuständigen Behörde bzw. der EMA mit und trifft entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung. Die zuständige Behörde überwacht die gesetzeskonforme Durchführung der Pharmakovigilanz durch Inspektionen der Pharmakovigilanz-Systeme. Diese Inspektionen können nicht nur bei Inhabern von Zulassungen für Tierarzneimittel stattfinden, sondern auch bei Inhabern von Registrierungen für Homöopathika und Freistellungen für Heimtierarzneimittel. Die zuständigen Behörden und die EMA sind außerdem dazu berechtigt, selbst gezielte Signalmanagementprozesse für bestimmte Tierarzneimittel oder Tierarzneimittelgruppen in der Datenbank durchzuführen (BVL, 2022b).

4.4. Meldesystem für Unerwünschte Ereignisse

Die Grundlage eines jeden Pharmakovigilanz-Systems bildet das Meldesystem für UEs. Beobachter oder Betroffene von unerwünschten Ereignissen sind dazu aufgerufen, diese entweder an den Zulassungsinhaber des Tierarzneimittels oder an die zuständige nationale Behörde zu melden (Art. 73 Abs. 2 der VO [EU] 2019/06). Die zuständige Behörde für Tierarzneimittel in Deutschland ist das BVL. Die Zuständigkeit für Impfstoffe und andere immunologische Tierarzneimittel liegt beim PEI (Simoneit et al., 2022). Welche unerwünschten Ereignisse gemeldet werden sollen, regelt die EU-TAMV. Sie benennt die folgenden Ereignisse (Art. 73 Abs. 2 der VO [EU] 2019/06):

- Ungünstige und unbeabsichtigte Reaktionen eines Tieres auf ein Tierarzneimittel
- Beobachtungen mangelnder Wirksamkeit eines Tierarzneimittels nach Verabreichung an ein Tier entsprechend oder entgegen der Fachinformation
- Beobachtungen von Umweltvorfällen nach Verabreichung eines Tierarzneimittels an ein Tier
- Schädliche Reaktionen bei Menschen auf den Kontakt mit einem Tierarzneimittel
- Nachweis eines pharmakologisch wirksamen Stoffs oder eines Markerrückstands in einem Erzeugnis tierischen Ursprungs in einer Höhe, die die Rückstandshöchstmengen gemäß Verordnung (EG) Nr. 470/2009 übersteigt, nachdem die festgelegte Wartezeit beachtet wurde
- Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch ein Tierarzneimittel
- Ungünstige und unbeabsichtigte Reaktionen eines Tieres auf ein Humanarzneimittel

Erhalten die Zulassungsinhaber oder die nationalen Behörden UE-Meldungen, müssen diese innerhalb von 30 Tagen in die Pharmakovigilanz-Datenbank der Union gemeldet werden (Art. 76 Abs. 1 und 2 VO [EU] 2019/06).

Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, werden die gemeldeten Symptome zunächst anhand einer standardisierten Terminologie kodiert (Neubert & McDaniel, 2019). Genutzt wird hierfür das Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities (VeDDRA). Es ist hierarchisch in vier Ebenen aufgebaut. Die erste Ebene gibt das von dem UE betroffene Organsystem an und wird als System Organ Class (SOC)-Ebene bezeichnet. Die weiteren Ebenen der VeDDRA-Terminologie sind die High Level Term (HLT)-Ebene, die Preferred Term (PT)-Ebene und die Low Level Term (LLT)-Ebene. Sie dienen dazu, das aufgetretene Symptom weiter zu charakterisieren. Um eine möglichst eindeutige Symptombeschreibung zu gewährleisten, wird in den UE-Meldungen die LLT-Ebene genutzt (EMA/CVMP/PhVWP, 2022; Finnah, 2008).

Die genaue Beschreibung einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung eines Tierarzneimittels wird in Tabelle 4 exemplarisch dargestellt.

SOC	HLT	PT	LLT
Immune system Disorders	Allergic conditions	Anaphylaxis	Anaphylactic shock
Immune system disorders	Allergic conditions	Anaphylaxis	Anaphylactic-type reaction
Immune system disorders	Allergic conditions	Anaphylaxis	Anaphylactoid reaction
Immune system disorders	Allergic conditions	Anaphylaxis	Anaphylaxis
Immune system disorders	Allergic conditions	Anaphylaxis	Generalised allergic reaction not other specified (NOS)

Tabelle 4: Beispiel für die Klassifikation eines UEs entsprechend der VeDDRA-Terminologie.

In der Humanmedizin wird davon ausgegangen, dass nur sechs Prozent aller UEs gemeldet werden (Hazell & Saad, 2006). Die Ergebnisse einer im Jahr 2015 von der Federation of Veterinarians of Europe (FVE) und der EMA durchgeführten Studie lassen auch in der Veterinärmedizin auf ein deutliches Underreporting schließen (DeBriyne et al., 2017). Tierärzte sind entsprechend ihrer Berufsordnung ethisch zur Meldung von Verdachtsfällen verpflichtet (§ 12 Abs. 5 BTO), die Anzahl der Spontanmeldungen ist jedoch sehr gering (Simoneit et al., 2022). Häufige Gründe für das Unterlassen einer Meldung sind Unsicherheiten, ob es sich bei den beobachteten Ereignissen tatsächlich um meldebedürftige UEs handelt oder

die Annahme, dass bereits bekannte Ereignisse nicht gemeldet werden müssen (DeBryne et al., 2017). Es ist daher von außerordentlicher Bedeutung, Tierärzte und Kollegen aufzuklären und ihnen den Wert von UE-Meldungen für die Tiergesundheit zu vermitteln (Mount et al., 2021). Denn gut informierte Tierärzte können als Multiplikatoren dienen und den Tierhalter auffordern, auf unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer Arzneimittelapplikation zu achten (Sander et al., 2020). Obwohl die Effizienz des Spontanmeldesystems durch das Underreporting stark eingeschränkt ist, weist es entscheidende Vorteile auf. Das System ist einfach umzusetzen, kostengünstig und jederzeit aktiv. Es ermöglicht die dauerhafte Überwachung von allen auf dem Markt befindlichen Tierarzneimitteln. Risikogruppen sind damit automatisch miteingeschlossen und auch UEs, die nur selten oder unter bestimmten Umständen auftreten, werden erkannt (O'Rourke, 2009).

4.5. Signalmanagement

Der Signalmanagementprozess stellt ein Verfahren zur aktiven Überwachung von Pharmakovigilanz-Daten dar und wird von den Zulassungsinhabern nach Bedarf, mindestens jedoch einmal pro Jahr, durchgeführt. Die Häufigkeit der Durchführung ergibt sich aus der Art des Arzneimittels, der Dauer seiner Verfügbarkeit auf dem Markt, den Verkaufszahlen und den Ergebnissen der bisherigen Überwachung (Art. 17 DVO [EU] 2021/1281). Jeder Signalmanagementprozess besteht mindestens aus den folgenden fünf Schritten (Schirmann, 2021):

1. Signalerkennung

Bei einem Signal handelt es sich um “eine Information aus einer Quelle oder mehreren Quellen, einschließlich Beobachtungen und Experimenten, die auf einen neuen möglichen Kausalzusammenhang oder einen neuen Aspekt eines bekannten Kausalzusammenhangs zwischen einer Intervention und einem unerwünschten Ereignis oder einer Reihe zusammenhängender unerwünschter Ereignisse hindeutet, sodass eine genauere Untersuchung der möglichen Kausalität als wahrscheinlich gerechtfertigt beurteilt wird“ (Art. 1 der DVO [EU] 2021/1281).

Um Signale zu erkennen, werden UE-Meldungen einer systematischen computergestützten Auswertung unterzogen (Almenoff et al., 2005; O'Rourke, 2009; VGVP Module, 2021a).

Das statistische Verfahren zur Signalerkennung beruht auf einer Disproportionalitätsanalyse, bei der im ersten Schritt für jede Kombination eines bestimmten Tierarzneimittels und eines bestimmten UEs eine Vier-Felder-Tafel erstellt wird (Bate & Evans, 2009); (Tabelle 5).

Anzahl der Meldungen	Meldungen mit spezifischem UE	Meldungen ohne spezifisches UE	Gesamt
Untersuchtes Tierarzneimittel	A	b	a + b
Alle anderen Tierarzneimittel	C	d	c + d
Gesamt	a + c	b + d	a + d + c + d

Tabelle 5: Vier-Felder-Tafel als Berechnungsgrundlage der Reporting Odds Ratio.

Anhand dieser Tafel lässt sich die Reporting Odds Ratio (ROR) berechnen:

$$ROR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a * d}{b * c}$$

Die ROR ist ein Maß für das relative Risiko, mit dem ein Ereignis bei der Behandlung eines Tieres mit einem bestimmten Tierarzneimittel auftritt. Sie vergleicht die Wahrscheinlichkeit, dass ein spezifisches UE bei einem bestimmten Arzneimittel auftritt, mit der Wahrscheinlichkeit, dass dieses UE bei allen anderen Arzneimitteln in der Datenbank auftritt. Die Chance (englisch: Odds) wird als Quotient der Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Ereignisses und seiner Gegenwahrscheinlichkeit ausgedrückt (Almenoff et al., 2005; Sardella & Lungu, 2019). Mit Hilfe der ROR lässt sich die Stärke eines möglichen Zusammenhangs zwischen Arzneimittel und UE quantifizieren. Ein Wert von genau 1 würde bedeuten, dass das spezifische UE proportional verteilt zwischen allen Tierarzneimitteln auftritt. Ist die Odds Ratio größer als 1, so liegt eine Disproportionalität vor. In diesem Fall besteht zwischen dem Tierarzneimittel und dem UE ein Zusammenhang. Der Zusammenhang ist umso größer, je höher der ROR-Wert ausfällt. Durch die Berechnung des 95-prozentigen Konfidenzintervalls, erhält man ein Maß für die Verlässlichkeit des ROR-Wertes (Szumilas, 2010).

Sobald die untere Grenze des 95-prozentigen Konfidenzintervalls einen bestimmten Schwellenwert überschreitet, wird ein Signal generiert (Sardella & Lungu, 2019). Da das Auslösen eines Signals nicht zwangsläufig bedeutet, dass von dem untersuchten Tierarzneimittel ein erhöhtes Risiko ausgeht (Almenoff et al., 2005), wird das Signal im weiteren Verlauf des Signalmanagementprozesses priorisiert, validiert und bewertet (Schirmann, 2021).

2. Signalpriorisierung

Die Signalpriorisierung findet während des gesamten Signalmanagementprozesses statt. Ziel der Signalpriorisierung ist es, insbesondere solche Signale zu identifizieren, die ein sofortiges Handeln erfordern, da sie auf eine erhebliche Änderung der Nutzen-Risiko-Bilanz eines Tierarzneimittels hindeuten oder große Auswirkungen auf die Tiergesundheit oder die öffentliche Gesundheit besitzen. Sie werden als aufkommende Sicherheitsprobleme betrachtet und müssen der zuständigen Behörde innerhalb von drei Tagen gemeldet werden. Als Anhaltspunkt für die Signalpriorisierung wurde eine Liste mit klinisch bedeutsamen VeDDRA-Codes bei den verschiedenen Tierarten entwickelt. UEs, die beim Menschen auftreten, sind immer von hoher Priorität, unabhängig von der Art des Ereignisses. Grundsätzlich spielt der Schweregrad, die Reversibilität und das Potential zur Prävention eines Ereignisses eine besondere Rolle für die Priorisierung (VGVP Module, 2021a).

3. Signalvalidierung

Während der Signalvalidierung findet eine erste Qualitätsprüfung der Meldungen statt. Der Zulassungsinhaber prüft dabei mindestens, ob ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Exposition mit einem Tierarzneimittel und dem Auftreten eines UEs besteht, ob das Signal aufgrund von Doppelmeldungen generiert wurde oder ob das vermutete UE bereits ausreichend in der Packungsbeilage beschrieben ist (VGVP Module, 2021a).

4. Signalbewertung

Mit Hilfe der Signalbewertung wird ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung eines Tierarzneimittels und dem Auftreten eines UEs hergestellt. Dabei werden folgende Aspekte berücksichtigt (VGVP Module, 2021a):

- Gesamtfallzahl
- Inzidenz des unerwünschten Ereignisses
- Meldungen, die ähnliche oder evtl. im Zusammenhang stehende VeDDRA-Codes enthalten
- Konsistenz der Evidenz in den einzelnen Meldungen
- Datenqualität
- Dosis-Wirkungs-Beziehung
- biologische und pharmakologische Plausibilität
- Ergebnis der Disproportionalitätsanalyse
- mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Offenbart der Signalmanagementprozess ein neues Sicherheitsrisiko oder eine Änderung der Nutzen-Risiko-Bilanz eines Tierarzneimittels, muss dies der zuständigen Behörde umgehend, spätestens jedoch innerhalb von 30 Tagen, mitgeteilt werden (Schirmann, 2021).

Reichen die verfügbaren Informationen nicht aus, um auf einen möglichen Kausalzusammenhang schließen zu können, sind weitere Maßnahmen, wie etwa eine intensive Überwachung des Tierarzneimittels oder die Durchführung von Post-Marketing-Studien nötig (VGVP Module, 2021a).

5. Dokumentation der Ergebnisse

Mindestens einmal im Jahr erfassen die Zulassungsinhaber die Ergebnisse der Signalmanagementprozesse und erstellen eine Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz anhand der Eintragungen in die Pharmakovigilanz-Datenbank (Schirmann, 2021).

Abbildung 3 fasst die Stufen des Signalmanagementprozesses noch einmal zusammen.

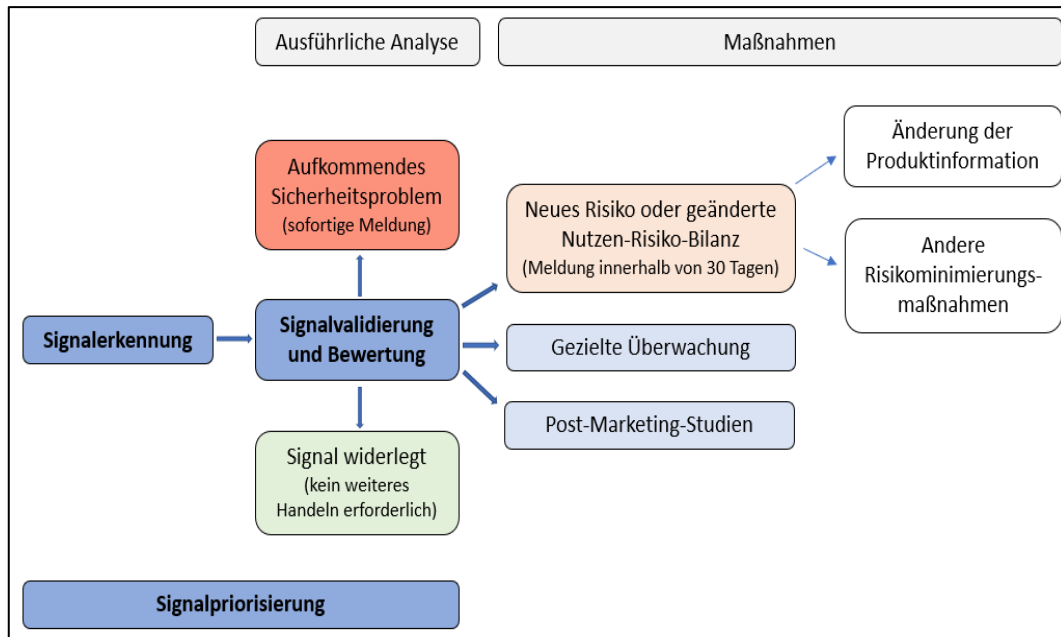


Abbildung 3: Überblick Signalmanagementprozess für Tierarzneimittel.

4.6. Inspektionen der Pharmakovigilanz-Systeme der Zulassungsinhaber

Überwacht werden die Zulassungsinhaber von der jeweils zuständigen Behörde. Diese führt Pharmakovigilanz-Inspektionen durch, um zu überprüfen, ob alle gesetzlichen Verpflichtungen erfüllt werden. Neben einem geeigneten Pharmakovigilanz-System müssen die Zulassungsinhaber auch eine vollständige Beschreibung dieses Systems in einer Pharmakovigilanz-Stammdokumentation (engl. Pharmacovigilance System Master File; PSMF) und eine für die Pharmakovigilanz verantwortliche qualifizierte Person (QPPV) vorweisen. Die QPPV wird vom Zulassungsinhaber ernannt und ist verantwortlich für den Aufbau und die Leistungsfähigkeit des Pharmakovigilanz-Systems. Während einer Inspektion werden insbesondere die im PSMF beschriebenen Prozesse wie z.B. der firmeninterne Informationsfluss und die Verarbeitung sicherheitsrelevanter Daten aus verschiedenen Quellen (Tierarzt, Studien, Literatur etc.) oder auch die Kommunikation mit Behörden und der Öffentlichkeit überprüft. Im Anschluss an die Inspektion erhält der Zulassungsinhaber einen Bewertungsbericht, anhand dessen er einen Korrektur- und Präventivmaßnahmenplan erstellt. Dessen Umsetzung wird wiederum von der zuständigen Behörde überwacht. Als zuständige Behörde gilt die Bundesoberbehörde desjenigen Landes, in dem das PSMF des Zulassungsinhabers angesiedelt ist. Für in Deutschland ansässige PSMFs liegt die Zuständigkeit für Tierarzneimittel damit beim BVL. Es kann Inspektionen

sowohl bei Inhabern einer Arzneimittelzulassung als auch bei Inhabern von Registrierungen für Homöopathika oder Freistellungen für Heimtierarzneimittel durchführen (BVL, 2022d; Pirk, 2021).

4.7. Risikomanagement

Ergeben sich anhand der Auswertung der Pharmakovigilanz-Daten neue Erkenntnisse zur Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit eines Tierarzneimittels, die zu einer negativen Verschiebung der Nutzen-Risiko-Bilanz führen, kann die zuständige Behörde verschiedene Maßnahmen ergreifen, um das Arzneimittelrisiko abzumindern oder gänzlich zu vermeiden. In Fällen, in denen die Aufnahme neuer bzw. geänderter Warn-, Anwendungs- oder Dosierungshinweise in die Fachinformation des Tierarzneimittels ausreicht, um mögliche Risiken zu minimieren, wird sie den Zulassungsinhaber auffordern, eine Änderung der Zulassungsbedingungen zu beantragen. Die Maßnahmen können aber auch dazu führen, dass in besonders schweren Fällen ein Tierarzneimittel sofort vom Markt genommen wird, um die Gesundheit von Menschen, Tier und Umwelt zu gewährleisten. In diesen Fällen ordnet die zuständige Behörde das Ruhen oder den Widerruf der Zulassung an. Das betroffene Tierarzneimittel ist damit nicht mehr verkehrsfähig. Zu einem Widerruf der Zulassung kommt es nur in Ausnahmefällen, wenn z.B. schwerwiegende unerwartete UEs auftreten. Im Gegensatz zum Widerruf kann die Verkehrsfähigkeit beim Ruhen einer Zulassung wiedererlangt werden, wenn es dem Zulassungsinhaber gelingt, die Arzneimittelsicherheit durch geeignete Maßnahmen wiederherzustellen (BVL, 2022g).

Ein wichtiger Bestandteil des Risikomanagements ist die Risikokommunikation. Die Informationsvermittlung zwischen den Mitgliedstaaten, der EU-Kommission, der EMA und den Zulassungsinhabern läuft über die Pharmakovigilanz-Datenbank der Union. Als Anwender von Tierarzneimitteln stellen aber auch die Tierärzte und Tierbesitzer eine wichtige Zielgruppe dar. Sie müssen ebenfalls informiert werden, falls sich z.B. neue Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen für ein Tierarzneimittel ergeben. Damit soll eine sichere und wirksame arzneiliche Versorgung der Tiere gewährleistet und ein Bewusstsein für mögliche UEs geschaffen werden. Regelmäßig erscheinende Bulletins und Newsletter geben einen Überblick über die Aktivitäten der Pharmakovigilanz und eignen sich dazu, aktuelle Trends zu beschreiben. Wichtige und potenziell neue Informationen werden Tierärzten und anderen Angehörigen der Tiergesundheitsberufe aber auch

direkt kommuniziert (Kirsch, 2021). Hierfür findet sich im Anhang des Moduls „Veterinary Pharmacovigilance Communication“ der Pharmakovigilanz-Leitlinie (VGVP) ein Musterformular. Zu den relevanten Informationen, die eine solche Mitteilung enthalten sollte, zählen u.a. der Schweregrad, die Inzidenz, die Risikofaktoren und die Prognose des UEs, eine Anweisung darüber, wie mit dem betroffenen Tierarzneimittel in Zukunft umgegangen werden soll sowie ein Aufruf zur Meldung weiterer UEs. Hinweise zur aktuellen Risikokommunikation lassen sich auch auf den Webseiten der Zulassungsinhaber, der zuständigen Behörden und der EMA finden (VGVP Module, 2021b).

4.8. Wichtige Neuerungen durch VO [EU] 2019/6

Die Neuordnung tierarzneimittelrechtlicher Vorschriften zum 28.01.2022 ging mit einer Weiterentwicklung der Pharmakovigilanz einher. Wie bereits in Kapitel 4.1. erwähnt, fallen nun alle bisher als UAW bezeichneten Vorfälle unter den Begriff eines unerwünschten Ereignisses nach der Anwendung eines (Tier-)Arzneimittels. Die EU-TAMV führte dabei auch Verbesserungen bei der Bewertung von Umweltschäden und bei der Überwachung von Humanarzneimitteln, die beim Tier angewendet werden, ein. Meldungen zur Ökotoxizität wurden durch die Einführung eines eigenen VeDDRA-Terms gestärkt (BVL, 2022b). Bei Humanarzneimitteln wurden Maßnahmen zur Verbesserung der Risikoerkennung umgesetzt. Einerseits ruft die EU-TAMV dazu auf, gezielt UEs durch Humanarzneimittel zu melden, die im Anschluss bewertet und in die Pharmakovigilanz-Datenbank mit aufgenommen werden. Andererseits enthält das Pharmakovigilanz-System für Tierarzneimittel jedoch keine Meldeverpflichtung für Zulassungsinhaber von Humanarzneimitteln. Die Behörden besitzen weiterhin keine Handhabe, im Rahmen des Riskmanagements die Zulassung von Humanarzneimitteln zu beeinflussen. Sie können nur im Rahmen der Risikokommunikation auf UEs durch Humanarzneimittel hinweisen (BVL, 2022b; Tannert, 2021).

Mit dem neuen Tierarzneimittelrecht wurden auch die Meldewege für UEs geändert. Nach altem Recht waren Zulassungsinhaber dazu verpflichtet, ihnen bekannt gewordene schwerwiegende UEs innerhalb von 15 Tagen der zuständigen Behörde zu melden. Als schwerwiegende Ereignisse werden Ereignisse klassifiziert, die tödlich oder lebensbedrohlich verlaufen, zu erheblichen oder bleibenden Schäden führten oder sich in Form von kongenitalen Anomalien oder

Geburtsfehlern auf die nachfolgende Generation auswirken (VICH GL 24, 2007). Nicht schwerwiegende UEs wurden der zuständigen Behörde in „Regelmäßigen Berichten über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln“ (Periodic Safety Update Reports; PSURs) mitgeteilt, die als Grundlage für die Nutzen-Risiko-Bewertung des Arzneimittels herangezogen wurden (BVL, 2022e). Mit der Anwendung des neuen Rechts müssen alle beim Zulassungsinhaber eingegangenen UE-Meldungen direkt an die europäische Pharmakovigilanz-Datenbank übermittelt werden (Ibrahim, 2019; Tannert, 2021). Die Unterscheidung in schwerwiegende und nicht schwerwiegende UEs kann optional stattfinden, findet bei der Datenauswertung allerdings keine Berücksichtigung (Tannert, 2021). Das Verfahren der PSURs-Meldungen wurde abgeschafft (Simoneit et al., 2022).

Bei der Bewertung des Kausalzusammenhangs zwischen Arzneimittelanwendung und dem Auftreten eines UEs spielen folgende Fragestellungen eine Rolle (Kirsch, 2015):

- Besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Arzneimittelanwendung und dem Auftreten des UEs?
- Besteht ein anatomischer Zusammenhang zwischen der Arzneimittelanwendungsstelle und der Art/Lokalisation des UEs?
- Sind die vorhandenen Informationen ausreichend bzw. vollständig?
- Ergeben Klinik, pathologische Befunde oder Laboruntersuchungen ein stimmiges Gesamtbild?
- Lässt sich das UE anhand des pharmakologischen und toxikologischen Profils des Arzneimittels erklären?
- Finden sich in der Datenbank weitere ähnliche Meldungen?
- Kommen aufgrund fachlicher Beurteilung andere Auslöser für das UE in Frage?

Anhand dieser Aspekte ergibt sich für jede Meldung eine Gesamtkausalität, die nach dem in Tabelle 6 dargestellten europaweit einheitlichen ABON-System klassifiziert werden kann (Kirsch, 2015).

Klassifikation	Ein Kausalzusammenhang ist
A	wahrscheinlich
B	möglich
O	nicht beurteilbar aufgrund ungenügender Informationen
N	unwahrscheinlich

Tabelle 6: Kausalitätsbewertung von UE-Meldungen.

Durch die neuen rechtlichen Vorgaben zur Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel findet die Kausalitätsbewertung nur noch optional statt. Die zuständigen Behörden können aber weiterhin zwischen den Kategorien des ABON-Systems wählen (BVL, 2021).

Ein wesentliches Kriterium bei der Weiterentwicklung des Pharmakovigilanz-Systems war die Verbesserung der Transparenz. Die Vorschriften der EU-TAMV erlauben daher der allgemeinen Öffentlichkeit Zugang zur europäischen Pharmakovigilanz-Datenbank. Hier lassen sich für jedes Tierarzneimittel die in der EU gemeldeten und bewerteten UEs, aufgeschlüsselt nach Anzahl, Inzidenz, Tierart und Art des Ereignisses, abrufen sowie die Schlussfolgerungen der Signalmanagementprozesse einsehen (Ibrahim, 2019).

III. FRAGESTELLUNG

Mit dem neuen EU-Tierarzneimittelrecht wurden Humanarzneimittel erstmals mit in die Pharmakovigilanz-Überwachung aufgenommen. Ziel des vorliegenden Dissertationsprojektes ist es, die aktuelle Bedeutung der Umwidmung von Arzneimitteln, insbesondere von Humanarzneimitteln, in der Kleintiermedizin zu erfassen und die bisher der zuständigen Behörde gemeldeten unerwünschten Ereignisse bei Hunden und Katzen im Zusammenhang mit Humanarzneimitteln auszuwerten. Damit sollen mögliche Risiken für die Arzneimittelsicherheit identifiziert und eine Datenbasis für die spätere Evaluierung der neuen Maßnahmen geschaffen werden. Folgende Fragen werden dabei beantwortet:

1. Wie häufig kommt es bei der Behandlung von Hunden und Katzen zur Umwidmung von (Tier-)Arzneimitteln?
2. Bei welchen Arzneimittelgruppen besteht ein besonderer Mangel an zugelassenen Präparaten für die Kleintiermedizin?
3. Welche Rolle spielen Humanarzneimittel für die Behandlung von Hunden und Katzen?
4. Welche unerwünschten Ereignisse wurden bisher nach Off-label Anwendungen von Humanarzneimitteln gemeldet?
5. Mit welchen Risiken ist bei der Off-label Anwendung von Humanarzneimitteln zu rechnen?
6. Welche regulatorischen Instrumente stehen mit der Neuregelung des Tierarzneimittelrechts zur Minimierung des Arzneimittelrisikos durch Humanarzneimittel zur Verfügung?

IV. MATERIAL UND METHODEN

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Studienpopulationen betrachtet. Zum einen wurden die in der Medizinischen Kleintierklinik (MTK) sowie der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik (CTK) der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München umgewidmeten (Tier-)Arzneimittel erfasst (Studienpopulation Klinik). Zum anderen wurden spezifische Pharmakovigilanz-Daten des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit ausgewertet (Studienpopulation BVL).

1. Studienpopulationen

1.1. Klinik

Das Datenkollektiv Klinik umfasst Hunde und Katzen, die im Zeitraum zwischen dem 11.12.2019 und dem 10.06.2020 mit einem für die entsprechende Tierart in Deutschland nicht zugelassenen Arzneimittel behandelt wurden.

Es lässt sich weiter unterteilen in Patienten der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik sowie Patienten der Medizinischen Kleintierklinik.

1.2. BVL

Die Studienpopulation BVL enthält alle Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Anwendung von Humanarzneimitteln bei Hunden und Katzen, die dem BVL über das Meldesystem für UEs zugeleitet wurden. Zusätzlich sind UE-Meldungen für Metamizol-haltige Tierarzneimittel enthalten, die für eine Anwendung bei der Katze umgewidmet wurden. Die Datenabfrage erfolgte in der nationalen Pharmakovigilanz-Datenbank „VigilanceVet“ und wurde vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit durchgeführt. Enthalten sind alle Meldungen, die seit Beginn der Aufzeichnungen im Jahr 2005 bis zum 31.12.2020 eingegangen waren.

2. Methoden

2.1. Klinik

Zunächst wurde der Arzneimittelbestand in den Klinikapotheken der beiden Universitätstierkliniken gesichtet. Anhand der Zulassungsbestimmungen wurde überprüft, welche apotheken- oder verschreibungspflichtigen (Tier-)Arzneimittel von einer Umwidmung betroffen sein könnten.

Mit Hilfe des Klinik- und Patientenverwaltungsprogramms „VETERA“ (Fa. Vetera GmbH) konnten die einzelnen Off-label Anwendungen retrospektiv identifiziert werden. Zur weiteren Aufbereitung und Auswertung der Daten wurden diese in das Datenverarbeitungsprogramm Excel® (Fa. Microsoft Corporation) überführt.

Für jedes Präparat wurde der enthaltene Wirkstoff, der ATC-Code sowie die Anzahl der einzelnen Verschreibungen, jeweils getrennt für Hunde und Katzen, sowie die Art der Umwidmung erfasst. Bei der Art der Umwidmung wurden nur Humanpräparate und Tierarzneimittel, die eine Zulassung in einem anderen Mitgliedsstaat der EU oder für eine andere Tierart besitzen, erfasst. Abweichungen von der zugelassenen Indikation oder Dosierung sowie selbst hergestellte Arzneimittel wurden nicht berücksichtigt.

Wurde ein Patient im Erfassungszeitraum mehrfach mit demselben Präparat behandelt, wurde dies als eine Anwendung bzw. Verschreibung gewertet.

Die umgewidmeten Arzneimittel wurden nach Hauptgruppen ihrer ATC-Codes sortiert. Die Verschreibungen der Arzneimittel, die zu den am häufigsten von Umwidmungen betroffenen Hauptgruppen gehören, wurden weitergehend untersucht. Dazu zählen Arzneimittel der Kategorien Nervensystem, Alimentäres System und Stoffwechsel, Antiinfektiva zur systemischen Anwendung und Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des Kardiovaskulären Systems.

2.2. BVL

Die Pharmakovigilanz-Daten wurden vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit als „line listing“ übermittelt, in dem die eingegangenen Spontanmeldungen nach ATC-Code sortiert gelistet waren. Für die weitere Auswertung wurden diejenigen Wirkstoffe identifiziert, die häufig im Klinikalltag umgewidmet werden. Darunter fielen Humanarzneimittel mit den Wirkstoffen Amoxicillin, Cefazolin, Esomeprazol, Gabapentin Mirtazapin und Omeprazol.

Speziell für die Katze wurden Metamizol-haltige Tierarzneimittel näher untersucht.

Für diese Wirkstoffe wurden die kompletten Datensätze der eingegangenen Spontanmeldungen angefordert und ausgewertet. Betrachtet wurden dabei die Parameter „Tierart“, „Klassifizierung des Kausalzusammenhangs zwischen Arzneimittelanwendung und aufgetretenem UE durch die zuständige Bundesoberbehörde“ und die „Einstufung des UEs als schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend“. Die in den Meldungen beschriebenen Symptome wurden gemäß der VeDDRA-Terminologie auf der SOC-Ebene kodiert. Im Anschluss wurde für jede SOC-Kategorie der Anteil an Meldungen ermittelt, in denen mindestens ein Symptom der entsprechenden Kategorie beschrieben wird.

Die deskriptive Analyse der Daten erfolgte mit dem Datenverarbeitungsprogramm Excel[®] (Fa. Microsoft Corporation).

V. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der beiden Studienpopulationen Klinik und BVL werden getrennt dargestellt. Die geringe Anzahl an eingegangenen Spontanmeldungen und die unterschiedlichen Erfassungszeiträume erlauben keine vergleichende Auswertung der Datensätze.

1. Klinik

1.1. Patientenzahlen und Verschreibungen

Im Zeitraum von Dezember 2019 bis Juni 2020 wurden in der Medizinischen Kleintierklinik 1.361 Hunde und 582 Katzen, in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik 1.005 Hunde und 292 Katzen behandelt. Insgesamt wurden die Arzneimittelbehandlungen von 3.240 Patienten ausgewertet.

Den Patienten wurden im Untersuchungszeitraum insgesamt 15.543 Arzneimittel verschrieben. Abbildung 4 zeigt die einzelnen Verschreibungen, aufgeschlüsselt nach behandelter Tierart und Zulassungsstatus der Arzneimittel.

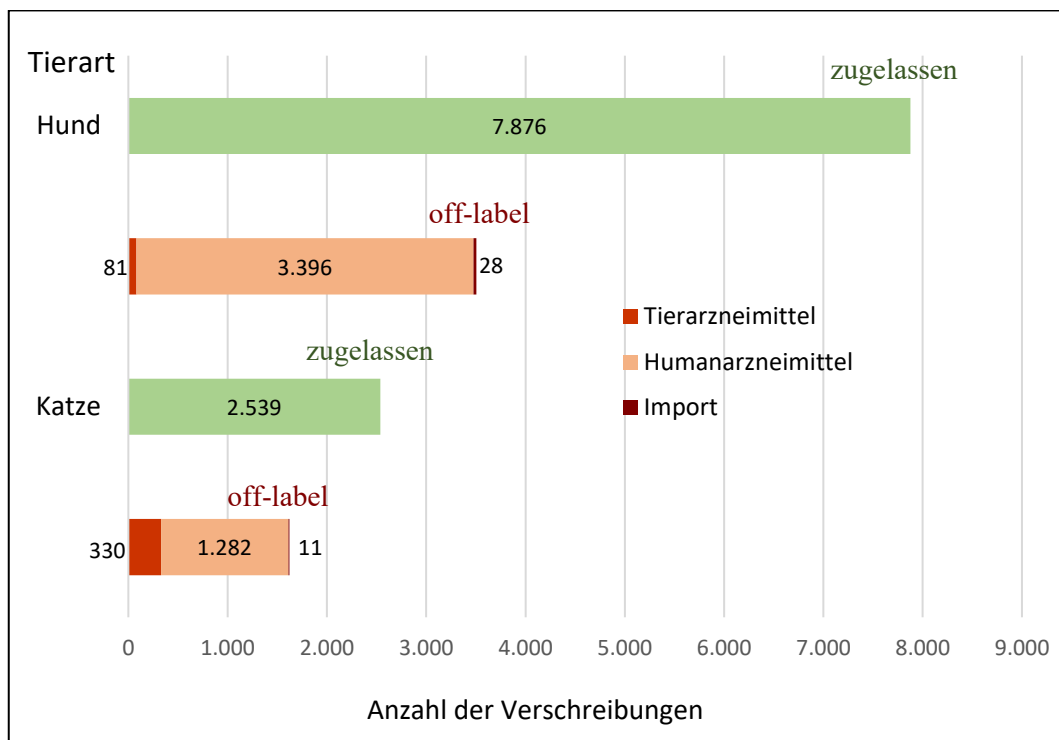


Abbildung 4: Aufschlüsselung der Verschreibungen nach behandelter Tierart und Zulassungsstatus der Arzneimittel.

1.2. Anzahl der Umwidmungen

Insgesamt kam es im Erfassungszeitraum 5.128-mal zur Umwidmung von (Tier-) Arzneimitteln (46,6 % MTK, 53,4 % CTK). Das entspricht 33 % aller Verschreibungen. In den meisten Fällen wurden Humanarzneimittel angewendet (91,2 %). Diese machen 30,1 % der Gesamtverschreibungen aus. Bei 8 % der Umwidmungen handelt es sich um Tierarzneimittel, die eine Zulassung für eine andere Tierart besitzen. Tierarzneimittel, die aus einem anderen Mitgliedstaat der EU importiert wurden, machen nur 0,8 % aller Umwidmungen aus. Die absoluten Zahlen, getrennt nach Tierart und Art der Umwidmung, lassen sich für die beiden Kliniken jeweils der nachfolgenden Tabelle entnehmen.

Umwidmungen	MTK		CTK	
	Hund	Katze	Hund	Katze
Gesamt	1.547	841	1.958	782
Humanarzneimittel	1.455	589	1.941	693
Tierarzneimittel	68	241	13	89
Importarzneimittel	24	11	4	0

Tabelle 7: Aufschlüsselung der Umwidmungen nach verschreibender Klinik, Tierart und Art der Umwidmung. MTK: Medizinische Kleintierklinik; CTK: Chirurgische Kleintierklinik

In der Mehrzahl aller Fälle wurden Arzneimittel im Off-label Use angewendet, die nach ATC-Code zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems zugelassen sind (n = 1.513), gefolgt von Arzneimitteln der Kategorien „Alimentäres System und Stoffwechsel“ (n = 1.278) und „Antiinfektiva zur systemischen Anwendung“ (n = 489). Dabei stimmen die Verhältnisse der Verschreibungen zur Anzahl der verwendeten Präparate, aufgeschlüsselt nach ATC-Code, überein (Abbildung 5).

Der relative Anteil der Humanpräparate an den Gesamtverschreibungen ist bei Hunden und Katzen in etwa gleich. Off-label Anwendungen von Tierarzneimitteln werden dagegen wesentlich häufiger bei der Katze als beim Hund beobachtet (Abbildung 6).

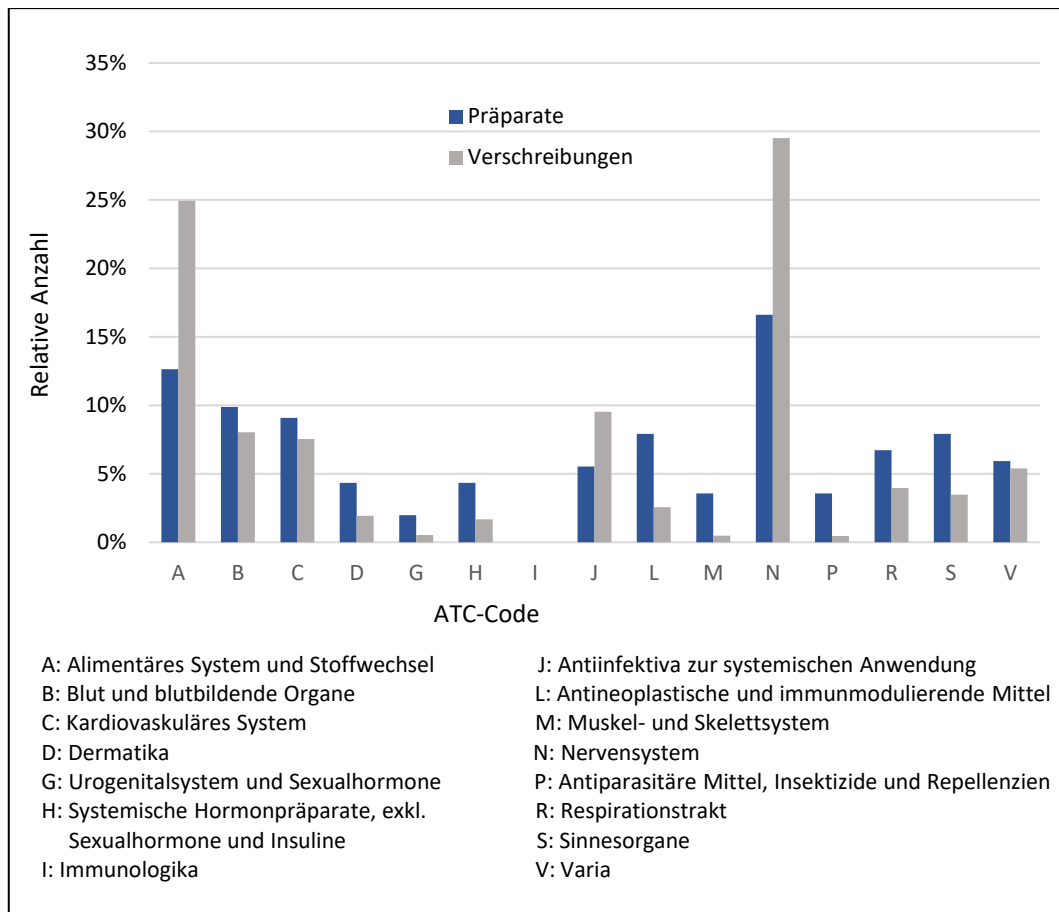


Abbildung 5: Relative Anzahl der im Off-label Use angewendeten Präparate und Verschreibungen nach ATC-Code.

Vergleichbar mit den Humanarzneimitteln machen auch bei den Tierarzneimitteln die Kategorien „Nervensystem“ (36,5 %) und „Alimentäres System und Stoffwechsel“ (25,5 %) den größten Anteil aller Umwidmungen aus. Es folgen mit 12,4 % Arzneimittel der Kategorie „Kardiovaskuläres System“ und Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des „Respirationstraktes“ (9,0 %), welche besonders häufig beim Hund zum Einsatz kamen. (Abbildung 6)

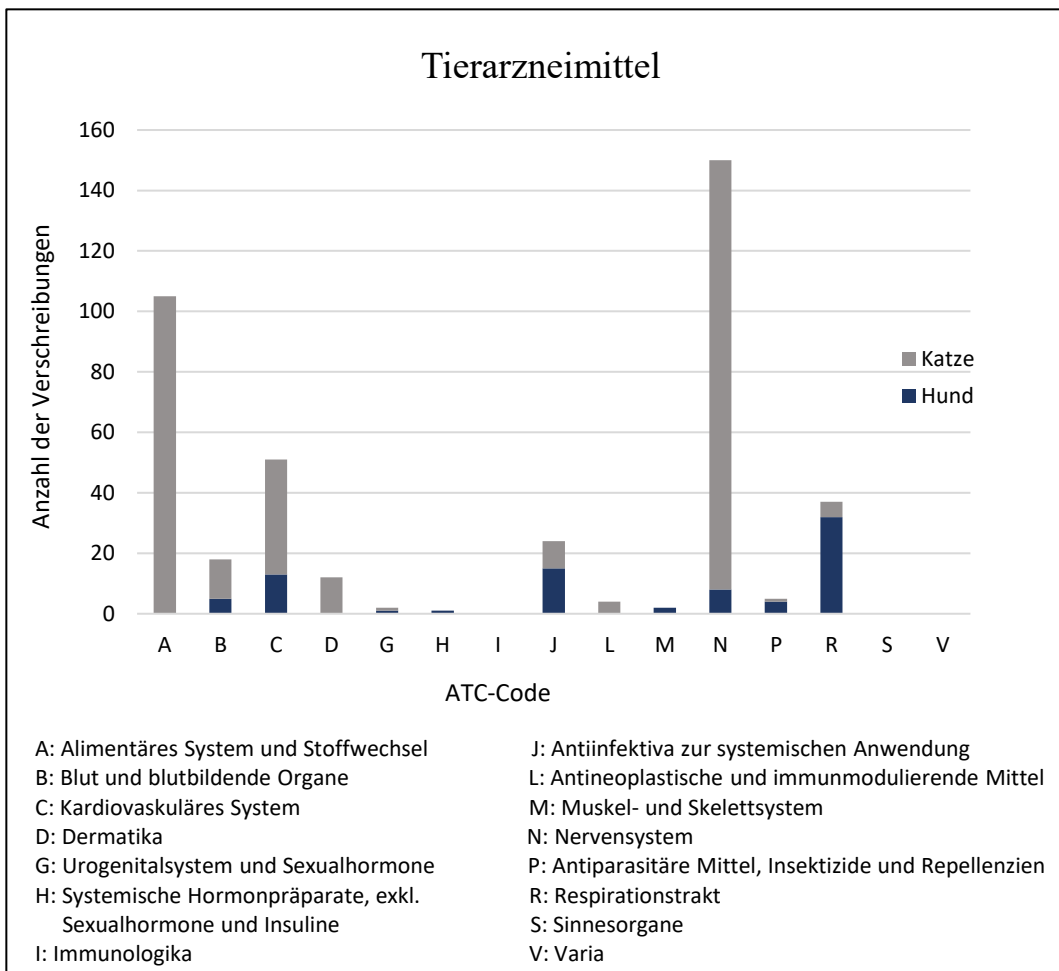
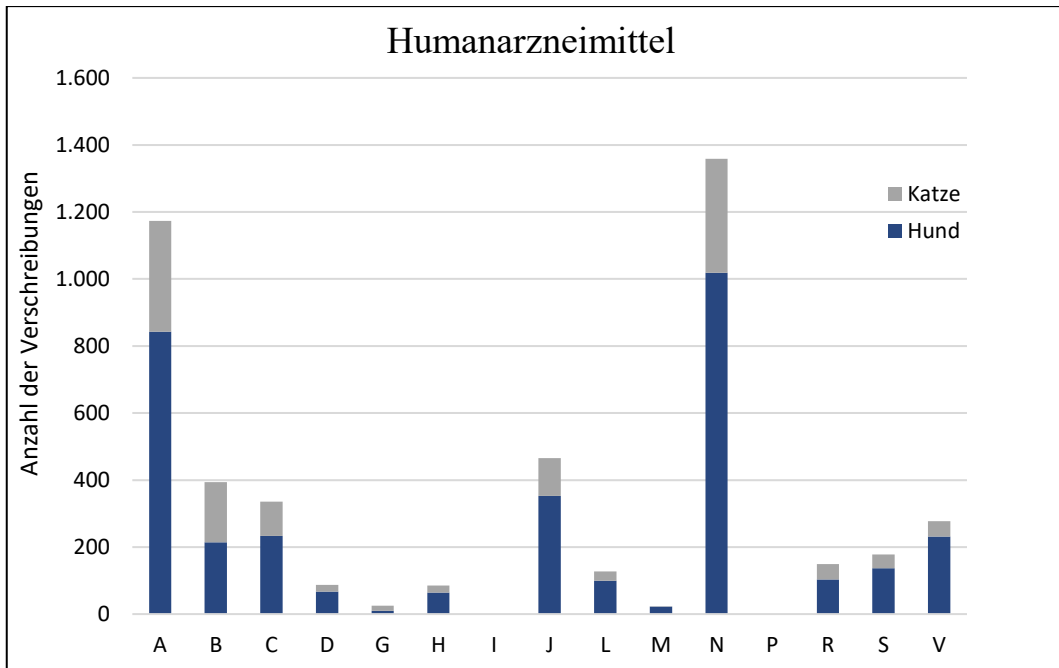


Abbildung 6: Verteilung der umgewidmeten Human- bzw. Tierarzneimittel nach ATC-Code.

1.2.1. Umwidmung bei ausgewählten Organsystemen

Nervensystem (ATC N)

Innerhalb der Kategorie Nervensystem lassen sich die meisten Off-label Anwendung den Unterkategorien „Antiepileptika“ (n = 11), „Psycholeptika“ (n = 10), „Analgetika“ (n = 9) und „Anästhetika“ (n = 6) zuordnen. Weiterhin wurden „Anti-Parkinson“ Präparate (n = 1), „Psychoanaleptika“ (n = 1) und Arzneimittel, die der Kategorie „andere Medikamente für das Nervensystem“ zuzuordnen sind, verschrieben.

Innerhalb der Gruppe der „Antiepileptika“ wurden überwiegend Humanpräparate, die den Wirkstoff Gabapentin (ATC N03AX12) enthalten, umgewidmet. Für diesen Wirkstoff wurden im Erfassungszeitraum 128 Verschreibungen beim Hund und 48 Verschreibungen bei der Katze verzeichnet. Die am häufigsten für Katzen verschriebenen Tierarzneimittel dieser Kategorie enthalten den Wirkstoff Phenobarbital (ATCvet QN03AA02).

Bei den „Analgetika“ finden sich v.a. Arzneimittel, die den Wirkstoff Metamizol (ATC N02BB02) enthalten. Dabei wurden Humanpräparate unterschiedlicher Formulierungen verschrieben. Insgesamt wurde Metamizol 444-mal beim Hund und 39-mal bei der Katze in Form von Tabletten, Tropfen und Zäpfchen verschrieben. Ein für den Hund zugelassenes Injektionspräparat aus der Tiermedizin wurde 44-mal auf die Katze umgewidmet.

Aus der Gruppe der „Psycholeptika“ wurde insbesondere das Benzodiazepin Midazolam (ATC N03AE02) im Rahmen der Prämedikation verschrieben (n = 151). Obwohl für die Tiermedizin ein für Hund und Katze zugelassenes Diazepam-haltiges Injektionspräparat (ATC N05BA01) zur Verfügung steht, wurde in insgesamt 83 Fällen ein Diazepam-haltiges Humanpräparat verschrieben, überwiegend als rektales Applikationssystem (Tube).

Das am häufigsten für die Katze umgewidmete Arzneimittel aus der Kategorie „Nervensystem“ ist das aus der Humanmedizin stammende Antidepressivum Mirtazapin (ATC N06AX11) aus der Unterkategorie der „Psychoanaleptika“ (ATC N06). Als Appetitstimulanz wurde es bei der Katze 92-mal verordnet, beim Hund kam es dagegen nicht zum Einsatz.

Alimentäres System und Stoffwechsel (ATC A)

Einen großen Anteil aller bei Hund und Katze aus der Gruppe „Alimentäres System und Stoffwechsel“ verschriebenen Humanarzneimittel nehmen „Mittel bei peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit“ (ATC A02B) ein. Besonders häufig wurden Tabletten mit dem Protonenpumpenhemmer Omeprazol (ATC A02BC01; Hunde 250; Katzen 56) und eine Injektionslösung mit dem aktiven Enantiomer Esomeprazol (ATC A02BC05; Hunde 163; Katzen 8) verschrieben.

Mangels eines zugelassenen Tierarzneimittels wurde in der Notfallmedizin häufig auf ein Humanpräparat mit dem Parasympatholytikum Atropin (ATC A03BA01; Hunde 146; Katzen 55) zurückgegriffen. Gleiches gilt für das Antiemetikum Ondansetron (ATC A04AA0), das 33-mal beim Hund und 10-mal bei der Katze verordnet wurde.

Unter den Tierarzneimitteln zählt das Antiemetikum Maropitant (ATC QA04AD90) zu den Wirkstoffen, die am häufigsten für die Katze umgewidmet wurden. Es liegt als Injektionslösung zur Behandlung von Hunden und Katzen vor, in Tablettenform ist es jedoch nur für den Hund zugelassen.

Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (ATC J)

Hier wurde am häufigsten ein Injektionsarzneimittel aus der Humanmedizin mit Amoxicillin/Clavulansäure (ATC J01CR02) umgewidmet (Hunde 229; Katzen 83), obwohl für die Wirkstoffkombination feste Arzneiformen aus der Tiermedizin verfügbar sind.

Cefazolin (ATC J01DB05), ein Cephalosporin der ersten Generation, wurde insbesondere zur intraoperativen Antibiose in der Chirurgie eingesetzt (Hunde 104; Katzen 13).

In einigen Fällen wurden außerdem Metronidazol (ATC J01XD01) und Clindamycin (ATC J01FF01) aus der Humanmedizin verordnet.

Kardiovaskuläres System (ATC C)

In dieser Kategorie finden sich hauptsächlich Humanarzneimittel, die zur Notfallbehandlung eingesetzt werden. Die größte Gruppe bilden die Herzstimulanzien (ATC C01CA) mit insgesamt 173 Verschreibungen des

Wirkstoffs Dopamin (ATC C01CA04; Hunde 05; Katzen 68), gefolgt von Epinephrin (ATC C01CA24; Hunde 17; Katzen 6) und Dobutamin (ATC C01CA07; Hund 17; Katzen 4).

Weniger häufig umgewidmet wurde das Antiarrhythmikum Lidocain (ATC A01AE01; Hunde 30; Katzen 10). Vasodilatoren wie Phenoxybenzamin (ATC C04AX02) oder Betablocker wie Sotalol (ATC C07FX02) und Atenolol (ATC C07AB03) wurden nur in Einzelfällen verschrieben.

Bei der Katze wurden häufig für den Hund zugelassene Tierarzneimittel mit den Wirkstoffen Torasemid (ATCvet QC03CA04; n = 19) aus der Kategorie der „High-Ceiling Diuretika“ und das Kardiostimulans Pimobendan (ATCvet QC01CE90; n = 16) umgewidmet.

2. BVL

2.1. UE-Meldungen für Humanarzneimittel

Für den abgefragten Zeitraum von 2005 bis 2020 enthält die nationale Pharmakovigilanz-Datenbank VigilanceVet lediglich 315 Meldungen zu unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Humanarzneimitteln bei Hunden und Katzen beobachtet wurden. Teilweise werden mehrere Humanarzneimittel in einer Meldung genannt. Die Gesamtzahl der in den Meldungen enthaltenen Humanarzneimittel liegt bei 370. Davon wurden 290 beim Hund angewendet (78 %) und 80 bei der Katze (22 %).

Eine Aufschlüsselung der Meldungen nach ATC-Codes zeigt, dass der größte Teil der Ereignisse auf die Anwendung von Humanarzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems zurückzuführen ist (37 %). Etwas weniger häufig wurden UEs für Humanarzneimittel der ATC-Gruppen „Alimentäres System und Stoffwechsel“ (15 %) sowie „Antiinfektiva zur systemischen Anwendung“ (13 %) gemeldet. Die restlichen Meldungen beziehen sich auf Arzneimittel der übrigen anatomischen Hauptgruppen und machten jeweils weniger als 10 % der Gesamtfälle aus.

Vergleicht man die Häufigkeiten der UE-Meldungen für Hunde und Katzen, aufgeschlüsselt nach den einzelnen anatomischen Hauptgruppen, wurden jeweils mehr UEs beim Hund als bei der Katze gemeldet. Eine Ausnahme ist bei

Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes zu beobachten. Hier liegen für die Katze 9, für den Hund dagegen nur 4 Meldungen vor. Diese Häufung ist auf Mittel zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen (ATC R03) und Antihistaminika zur systemischen Anwendung (ATC R06) zurückzuführen.

ATC-Code	Anteil in Prozent	Gesamtzahl	Anzahl Hund	Anzahl Katze
Nervensystem	36,76	136	116	20
Alimentäres System und Stoffwechsel	15,14	56	41	15
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	12,97	48	43	5
Sinnesorgane	7,30	27	18	9
Kardiovaskuläres System	6,49	24	17	7
Blut und blutbildende Organe	5,68	21	15	6
Systemische Hormonpräparate	3,78	14	11	3
Respirationstrakt	3,51	13	4	9
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel	2,70	10	9	1
Varia	2,43	9	7	2
Urogenitalsystem und Sexualhormone	1,35	5	4	1
Dermatika	1,08	4	3	1
Muskel- und Skelettsystem	0,81	3	2	1

Tabelle 8: Verteilung der in den UE-Meldungen genannten Humanarzneimittel nach ATC-Code. (exklusive Antiparasitika und Immunologika)

2.1.1. UEs bei Hunden und Katzen im Zusammenhang mit ausgewählten Wirkstoffen aus der Humanmedizin

Amoxicillin/Clavulansäure

Die UE-Meldungen zur Anwendung von Injektionslösungen aus der Humanmedizin mit einer Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure umfassen 40 Meldungen. 38 Meldungen davon entfallen auf Hunde, nur zwei auf Katzen.

Bei 88 % der Meldungen wurde von der zuständigen Bundesoberbehörde im Rahmen der Plausibilitätsabschätzung nach dem ABON-System ein kausaler Zusammenhang für wahrscheinlich (A) oder möglich (B) gehalten. Die Daten der Risikoabschätzung sind in Tabelle 9 enthalten.

	Parameter	n	(%)
Anzahl der Meldungen	gesamt	40	100,0
	Hunde	38	95,0
	Katzen	2	5,0
UE schwerwiegend	ja	12	30,0
	nein	28	70,0
Kausalität	A	12	30,0
	B	23	57,5
	O	3	7,5
	N	0	0
	nicht beurteilt	2	5,0

Tabelle 9: Ausgewählte Parameter der UE-Meldungen für die Studienpopulation "BVL - Amoxicillin/Clavulansäure".

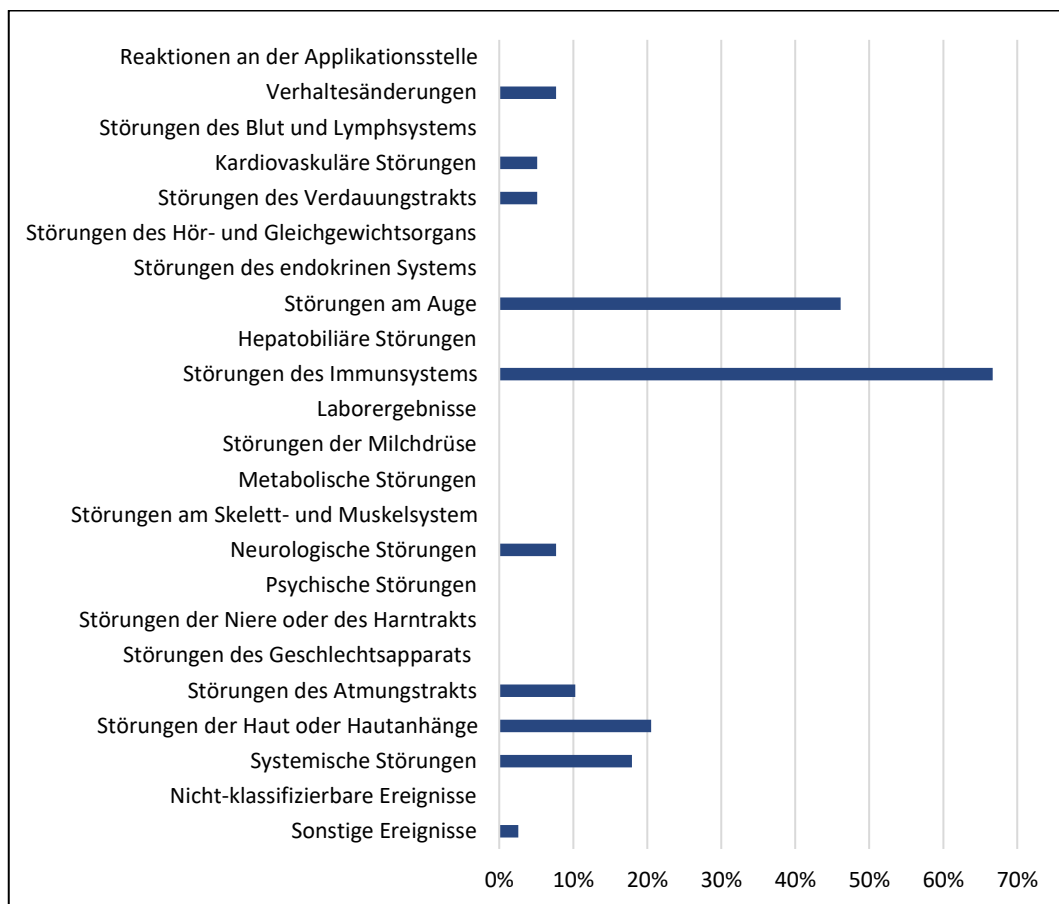


Abbildung 7: Aufschlüsselung der gemeldeten UEs der Studienpopulation "BVL - Amoxicillin/Clavulansäure" nach Organklassen und deren Anteil an den Gesamtmeldungen (n=40).

Die Aufschlüsselung der aufgetretenen Symptome auf SOC-Ebene der VeDDRA Terminologie zeigt, dass die meisten Meldungen mindestens ein Symptom der Kategorie „Immunsystem“ enthalten (n = 26). Weitere häufig betroffene Organsysteme waren „Augen“ (n = 18) sowie „Haut und Hautanhangsorgane“ (n = 8). Die Verteilung wird in Abbildung 7 dargestellt.

Cefazolin

Für den Wirkstoff Cefazolin wurden im Erfassungszeitraum nur zwei Meldungen dokumentiert. In beiden Fällen wurde das Arzneimittel an Hunde verabreicht. Bei einem der Hunde wurde daraufhin ein schwerwiegendes UE mit Herzstillstand beobachtet, eine Bewertung des Kausalzusammenhangs fand allerdings nicht statt.

Esomeprazol

Die Datenbank enthält sechs Fallmeldungen zu UEs bei Hunden und eine Meldung zu einem UE bei einer Katze. In nur zwei Fällen wurde ein Kausalzusammenhang zwischen der Arzneimittelanwendung und der gemeldeten Beobachtung für möglich gehalten. Drei Meldungen wurden hinsichtlich des Kausalzusammenhangs als nicht klassifizierbar eingestuft. In den übrigen 2 Fällen fand keine Bewertung statt. Die beschriebenen Symptome lassen sich vorwiegend den SOC-Kategorien „Störungen des Verdauungstrakts“, „Neurologische Störungen“ und „Systemische Störungen“ zuordnen.

Gabapentin

Für Gabapentin-haltige Humanarzneimittel enthält die Datenbank 14 Meldungen. In einem Fall wurde eine Katze behandelt, alle anderen betreffen den Hund. Darin enthalten ist auch eine Meldung zu unerwünschten Ereignissen bei mehreren Hunden, die im Rahmen einer klinischen Studie zur Wirkung von Gabapentin auf postoperative Schmerzen bei thorakolumbalen Bandscheibenoperationen beschrieben wurden (Aghighi, Tipold, Piechotta, Lewczuk & Kästner, 2012). Für die Mehrzahl der Fälle konnte im Rahmen der Plausibilitätsabschätzung kein kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittelanwendung und den mitgeteilten Beobachtungen abgeleitet werden oder es fand überhaupt keine Bewertung des Kausalzusammenhangs statt. Insgesamt 71 % der Meldungen zu Gabapentin wurden als schwerwiegende UEs eingestuft. Sämtliche Daten sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

	Parameter	n	(%)
Spezies	gesamt	14	100,0
	Hunde	13	92,9
	Katzen	1	7,1
UAW schwerwiegend	ja	10	71,4
	nein	4	28,6
Kausalität	A	0	0
	B	3	21,4
	O	6	42,9
	N	0	0,0
	nicht beurteilt	5	35,7

Tabelle 10: Ausgewählte Parameter der UE-Meldungen für die Studienpopulation "BVL - Gabapentin".

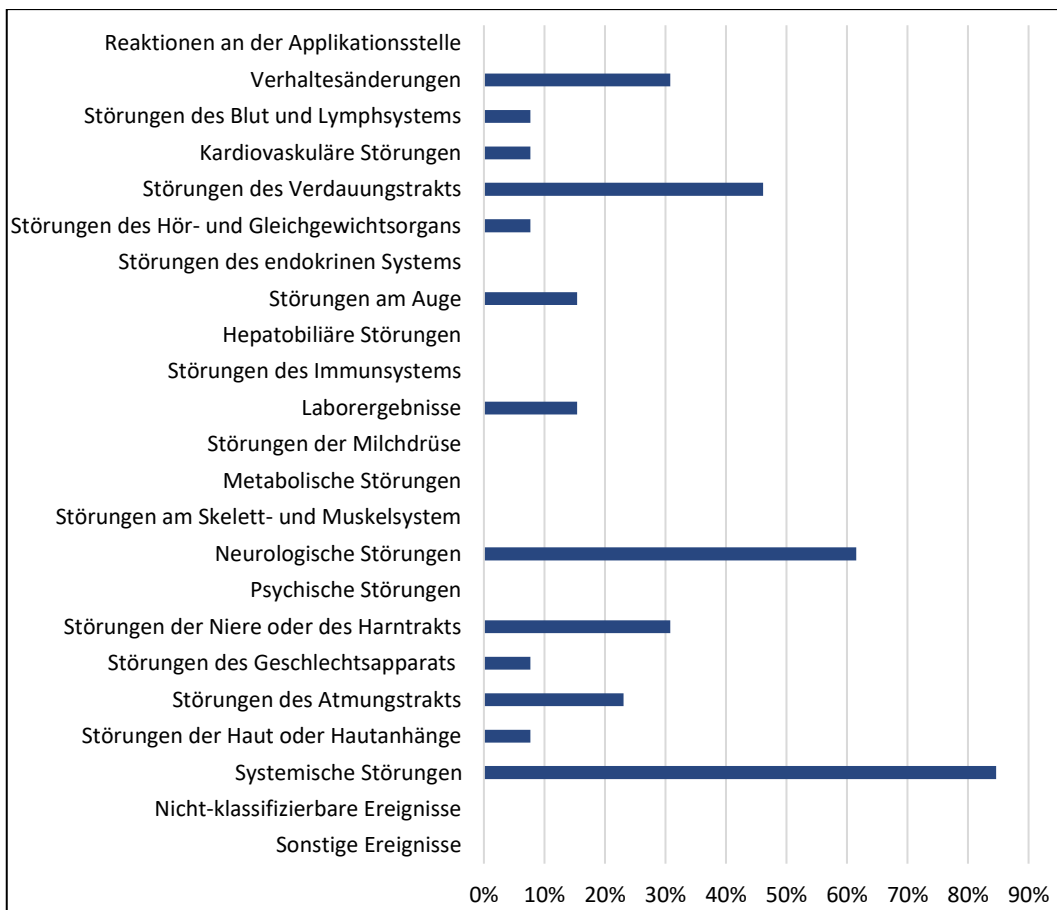


Abbildung 8: Aufschlüsselung der gemeldeten UEs der Studienpopulation "BVL - Gabapentin" nach Organklassen und deren Anteil an den Gesamtmeldungen (n=14).

Die Verteilung der in den Fallberichten zu Gabapentin beschriebenen Symptome wird auf SOC-Ebene in Abbildung 8 dargestellt. Die meisten Meldungen enthalten Symptome der Organklasse „Systemische Störungen“ (n = 11), gefolgt von „Neurologischen Störungen“ (n = 8) und „Störungen des Verdauungstrakts“ (n = 6).

Mirtazapin

In der Datenbank finden sich 4 Meldungen zu Mirtazapin, von denen drei Fälle die Katze und ein Fall einen Hund betreffen. Die Bewertung des Kausalzusammenhangs fand nur in einem Fall bei der Katze statt, dieser wurde jedoch als „nicht klassifizierbar“ eingestuft. Bei den beschriebenen Symptomen handelt es sich überwiegend um „systemische Störungen“.

Omeprazol

Beim BVL gingen im Erfassungszeitraum insgesamt 20 Fallmeldungen zu Omeprazol ein. Davon wurden 17 Meldungen für die Tierart Hund und drei Meldungen für Katzen registriert. In 85 % aller Fälle wurde der Kausalzusammenhang als „nicht klassifizierbar“ eingestuft oder gar nicht erst bewertet. Die wichtigsten Parameter der UE-Meldungen werden in Tabelle 11 zusammengefasst.

	Parameter	n	(%)
Spezies	Gesamt	20	100,0
	Hunde	17	85,0
	Katzen	3	15,0
Schwerwiegende UAW	Ja	12	60,0
	Nein	8	40,0
Kausalität	A	0	0,0
	B	3	15,0
	O	6	30,0
	N	0	0
	nicht beurteilt	11	55,0

Tabelle 11: Ausgewählte Parameter der UE-Meldungen für die Studienpopulation "BVL - Omeprazol".

Die Verteilung der in den Fallberichten beschriebenen Symptome werden in Abbildung 9 auf Ebene der Organklassen dargestellt. Die meisten Meldungen enthalten ein oder mehrere Symptome der SOC-Kategorie „Störungen des

Verdauungstrakts“ (n = 12). Häufig genannt wurden auch Symptome aus der Kategorie der systemischen Störungen (n = 8). Jeweils 4 Meldungen enthalten ein oder mehrere Symptome aus der Kategorie „Neurologische Störungen“ oder beschreiben auffällige Laborbefunde.

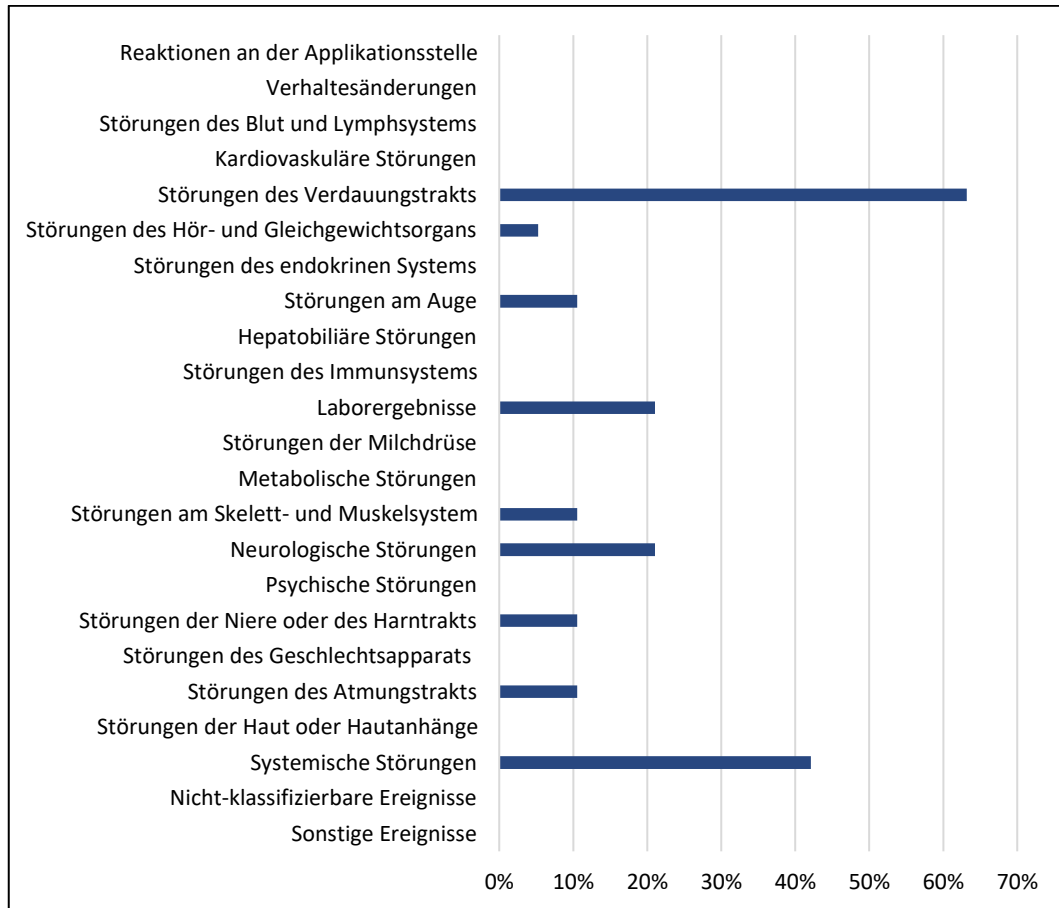


Abbildung 9: Aufschlüsselung der gemeldeten UEs der Studienpopulation "BVL - Omeprazol" nach Organklassen und deren Anteil an den Gesamtmeldungen (n=20).

2.2. UE-Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung von umgewidmeten Tierarzneimitteln bei der Katze

Metamizol

Die Datenbank enthält für den abgefragten Zeitraum 30 Spontanmeldungen zu Metamizol-haltigen Tierarzneimitteln, die für die Anwendung bei der Katze umgewidmet wurden. Entsprechend der in Tabelle 12 dargestellten Daten handelt es sich bei den gemeldeten Vorfällen hauptsächlich um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. In 13 Fällen wurde der Tod des behandelten Tieres gemeldet.

	Parameter	n	(%)
UAW schwerwiegend	Ja	22	70,0
	Nein	8	30,0
Kausalität	A	1	3,3
	B	10	33,3
	O	9	30,0
	N	4	13,3
	nicht beurteilt	6	20,0

Tabelle 12: Ausgewählte Parameter der UE-Meldungen für die Studienpopulation "BVL - Metamizol, Katze".

Die Zuordnung der gemeldeten Symptome zu den übergeordneten Organklassen zeigt, dass bei der Behandlung von Katzen mit Metamizol-haltigen Präparaten aus der Tiermedizin hauptsächlich Störungen des Verdauungstrakts (n = 21) zu beobachten waren, gefolgt von systemischen (n = 20) und neurologischen (n = 9) Symptomen.

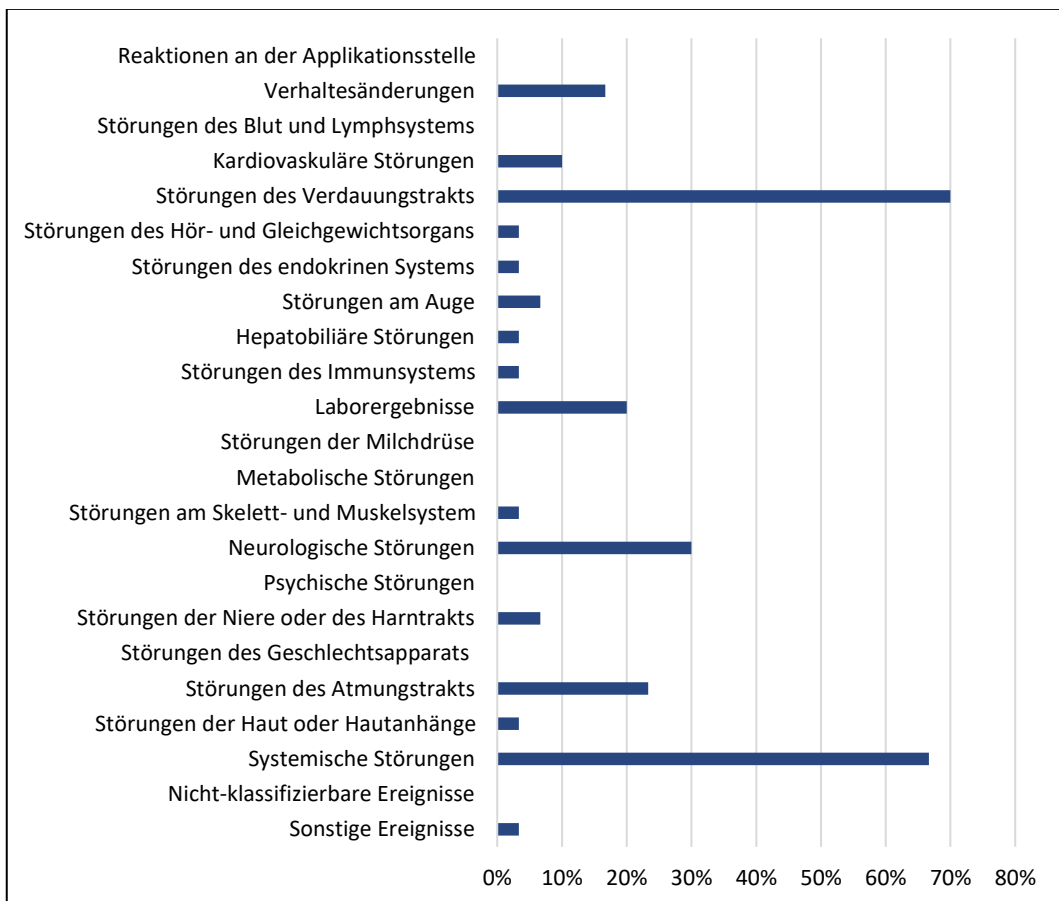


Abbildung 10: Aufschlüsselung der gemeldeten UEs der Studienpopulation "BVL - Metamizol, Katze" nach Organklassen und deren Anteil an den Gesamtmeldungen (n=30).

In nur einem Fall wurde ein Kausalzusammenhang zwischen Arzneimittel-
anwendung und dem Auftreten des unerwünschten Ereignisses als sehr
wahrscheinlich eingestuft. Bei 10 weiteren Fallmeldungen wurde immerhin noch
ein möglicher Kausalzusammenhang beurteilt (Tabelle 12).

VI. DISKUSSION

In der Tiermedizin können nicht alle Behandlungssituationen durch zugelassene Tierarzneimittel vollständig abgedeckt werden. Das Tierarzneimittelrecht gestattet daher in besonderen Ausnahmefällen die Anwendung von (Tier-)Arzneimitteln auch außerhalb ihrer Zulassungsbedingungen. In welchem Umfang der auch als Off-label Use bezeichnete, zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln stattfindet, wurde bisher nicht systematisch erfasst. Jede Arzneimittelanwendung birgt das Risiko für unerwünschte Ereignisse. Da bei einer Umwidmung keine vorherige Prüfung auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen der Zulassung für den entsprechenden Behandlungsfall stattfindet, stellt diese Art der Arzneimittelanwendung ein erhöhtes Risiko für die Arzneimittelsicherheit dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, einen aktuellen Überblick über die Umwidmung von Tier- und Humanarzneimitteln bei Hunden und Katzen zu erhalten und mögliche Risiken durch die Auswertung von Pharmakovigilanz-Daten zu identifizieren.

Zu diesem Zweck wurden alle Verschreibungen an der Medizinischen Kleintierklinik und der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München über einen Zeitraum von 6 Monaten, von Dezember 2019 bis Juni 2020, erfasst. Gleichzeitig wurden alle UE-Meldungen für Hunde und Katzen im Zusammenhang mit Humanarzneimitteln, die in den Jahren 2005 bis 2020 in die Datenbank „VigilanceVet“ des BVLs eingetragen wurden, ausgewertet.

Off-label Anwendung

Die Auswertung des Datensets „Klinik“ zeigte, dass in etwa ein Drittel aller Verschreibungen von (Tier-)Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassungsbedingungen erfolgten. Den größten Anteil der Umwidmungen machten mit 91,2 % Humanarzneimittel aus. In 8 % handelte es sich um eine Umwidmung der Tierart und in 0,8 % der Fälle kamen aus dem europäischen Ausland importierte Tierarzneimittel zum Einsatz. Ein erster Hinweis auf die große Bedeutung der Umwidmung von Arzneimitteln in der Kleintierpraxis wurde bereits in Umfragen unter praktizierenden Tierärzten gewonnen. Im Rahmen einer im Jahr 2015 durchgeführten Online-Umfrage der FVE in Zusammenarbeit mit der EMA zum

Meldeverhalten von UEs wurden die Teilnehmer auch zum Thema Off-label Use befragt. Dabei gaben etwa 45 % der Befragten an, dass es sich bei 1-10 % ihrer Verschreibungen um Umwidmungen handelt. Weitere 25 % nannten einen Umwidmungsanteil von über 10 % (DeBriyne et al., 2017). In einer Umfrage des BVLs gab etwa die Hälfte aller Teilnehmer an, bei der Behandlung von Hunden und Katzen täglich Arzneimittel umzuwidmen. Als das am häufigsten genutzte Umwidmungsverfahren für nicht der Lebensmittelgewinnung dienende Tierarten wurde mit 52 % die Umwidmung der Tierart genannt. Es folgen Humanarzneimittel mit 44 %. (Ibrahim, 2013b).

An den beiden Kliniken unserer Fakultät machen Humanarzneimittel einen weitaus größeren Anteil der Umwidmungen aus. Dies kann einerseits daran liegen, dass die Gruppe der nicht der Lebensmittelgewinnung dienenden Tiere sich nicht nur auf Hunde und Katzen beschränkt. In diese Gruppe fallen auch *minor species* wie Kaninchen und Meerschweinchen, für deren Behandlung aufgrund der geringen Anzahl an zugelassenen Tierarzneimitteln häufig auf Arzneimittel anderer Tierarten zurückgegriffen werden muss. Das Patientenaufkommen unserer Tierkliniken spiegelt aufgrund des großen Anteils an Überweisungspatienten außerdem nur bedingt den Praxisalltag wider. Auch ist die Aussagekraft der Umfrage des BLV durch die geringe Teilnehmerzahl von nur 146 Personen stark eingeschränkt.

Zu den am häufigsten umgewidmeten Arzneimittelgruppen gehören Präparate der ATC-Codes Nervensystem (N), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) sowie Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J). Die Auswertung der BVL-Umfrage deutet ebenfalls auf einen besonderen Mangel an Tierarzneimitteln für diese Indikationsgebiete hin. Auch hier wurden Arzneimittel aus den Bereichen Alimentäres System und Stoffwechsel sowie Antibiotika zur systemischen Anwendung im Zusammenhang mit Umwidmungen am häufigsten genannt. Weitere häufig genannte Arzneimittelgruppen waren Arzneimittel zur Behandlung des Muskel- und Skelettsystems (ATC-Code M), Antiparasitika (ATC-Code P) und Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems (ATC-Code N).

Die Umwidmung von Tierarzneimitteln spielt bei der Behandlung von Katzen eine weitaus größere Rolle als bei der Behandlung von Hunden. Das liegt vor allem an der geringen Anzahl an zugelassenen Tierarzneimitteln für die Katze, die im

Rahmen der Anwendungs- und Umwidnungskaskade zunächst durch Tierarzneimittel ersetzt werden müssen. In der Tat werden an den Tierkliniken der Fakultät in der Regel für den Hund zugelassene Tierarzneimittel auf die Katze umgewidmet. Dies betrifft vor allem Metamizol-haltige Injektionslösungen oder das Antiemetikum Maropitant, das in Tablettenform nur für den Hund zugelassen ist. Für die bevorzugte Umwidmung von Tierarzneimitteln vom Hund auf die Katze spricht unabhängig von den arzneimittelrechtlichen Vorgaben auch eine geeignetere Formulierung, wodurch sich die Arzneimittelanwendung verbessert (Sivén et al., 2017).

Umwidmung von Humanarzneimitteln

Bei etwa 30 % aller ausgewerteten Verschreibungen handelt es sich um Humanarzneimittel. Damit entspricht das Ergebnis der finnischen Studie, in der ein Humanarzneimittelanteil von 31 % beschrieben wird (Hölsö et al., 2005). Die sehr hohe Humanarzneimittelquote von 76 %, wie sie für Japan berichtet wird (Tanaka et al., 2017), konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. Eine deutliche Spannweite beim Anteil an Humanarzneimitteln in der Behandlung von Hunden und Katzen bestätigt auch das Diskussionspapier der EMA, das sich mit dem Off-label Use von Antibiotika in der Veterinärmedizin beschäftigt und von einem Humanarzneimittelanteil von 13 bis 80 % ausgeht (EMA/CVMP/AWP, 2018).

Für die unterschiedlichen Ergebnisse einzelner Studien können mehrere Ursachen verantwortlich gemacht werden. Zunächst kann die Verfügbarkeit zugelassener Tierarzneimittel in den einzelnen Mitgliedstaaten stark variieren (Hölsö et al., 2005; Odensvik et al., 2001). Mögliche weitere Ursachen sind Unterschiede in den Erfassungszeiträumen und den eingeschlossenen Tierarten der durchgeführten Verschreibungsstudien sowie individuelle Behandlungsstrategien geriatrischer Patienten (Tanaka et al., 2017). Der Zeitpunkt der Datenerhebung spielt ebenfalls eine Rolle, denn der Tierarzneimittelmarkt entwickelt sich stetig weiter. Immer wieder kommt es zu Neuzulassungen von Wirkstoffen, die zuvor nicht als Tierarzneimittel verfügbar waren. Ein Beispiel hierfür stellt das Mirtazapin-haltige Tierarzneimittel „Mirataz 20 mg/g, *transdermale Salbe für Katzen*“ dar, das im Dezember 2019 zur Behandlung von Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust infolge chronischer Erkrankungen bei der Katze zugelassen wurde (EMA, 2019). Die in der vorliegenden Studie festgestellte hohe Anzahl von 92 Umwidmungen

Mirtazapin-haltiger Tabletten aus der Humanmedizin dürfte daher in Zukunft deutlich geringer ausfallen.

Mögliche Risiken einer Anwendung von Humanarzneimitteln bei Kleintieren

Die Auswertung der UE-Meldungen im Zusammenhang mit Humanarzneimitteln bei Hunden und Katzen stellte sich als wenig aussagekräftig dar. Im gesamten Erfassungszeitraum von 2005 bis 2020 gingen beim BVL lediglich 315 Meldungen zu Humanarzneimitteln ein. Zu dieser geringen Meldequote kommt hinzu, dass der Kausalzusammenhang zwischen Arzneimittelanwendung und dem Auftreten des UEs nach dem ABON-System in vielen Fällen als „O“ (unwahrscheinlich) oder „N“ (nicht bewertbar) eingestuft wurde. Aufgrund der unzureichenden Datenlage und fehlenden Informationen über die Verkaufszahlen von Humanarzneimitteln, die in der Tiermedizin eingesetzt werden, lässt sich weder die Inzidenz der UEs noch ein möglicher Einfluss auf die Arzneimittelsicherheit abschätzen.

Die geringe Anzahl der Meldungen bedeutet allerdings nicht zwangsläufig, dass tatsächlich auch keine UEs aufgetreten sind. Sie ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf ein ausgeprägtes Underreporting zurückzuführen. Dieses Phänomen ist sowohl für die Humanmedizin (Hazell & Saad, 2006) als auch für die Tiermedizin (DeBriyne et al., 2017) beschrieben. Im Pharmakovigilanz-Report Tierarzneimittel des BVLs für das Jahr 2021 wird die Anzahl eingegangener UE-Meldungen für die Jahre 2016 - 2021 nach Meldequellen aufgeschlüsselt dargestellt. Die mit Abstand meisten Meldungen wurden jedes Jahr von den Zulassungsinhabern für Tierarzneimittel vorgenommen (Simoneit et al., 2022). Diese waren bis zur Anwendung der neuen tierarzneimittelrechtlichen Bestimmungen zu einer Meldung an das BVL verpflichtet. Die EU-TAMV verpflichtet sie nun zu einer direkten Meldung der eingegangenen UEs an die Datenbank „EudraVigilance“ der Union. Da für Zulassungsinhaber von Humanarzneimitteln nach wie vor keine Meldeverpflichtung für UEs bei Tieren besteht, scheidet auch im aktuellen Pharmakovigilanz-System die wichtigste Quelle für Spontanmeldungen aus.

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise zu Tierverschärfungen mit Humanarzneimitteln. In den USA sind etwa 30 % aller Verschärfungsmeldungen bei Hunden und Katzen auf die Aufnahme von Humanarzneimitteln zurückzuführen (Mahdi & van der Merwe, 2013; McLean & Hansen, 2012). Aus Untersuchungen in der EU wurden ähnliche Zahlen berichtet (Caloni et al., 2014; Curti et al., 2009).

Dabei stellt die versehentliche Aufnahme unsachgemäß gelagerter Humanarzneimittel die häufigste Vergiftungsursache dar. Mögliche Vergiftungsursachen liegen aber auch im tierärztlichen Off-label Use und in eigenmächtigen Therapieversuchen durch die Tierhalter (Fitzgerald et al., 2006; Siroka & Svobodova, 2013). Auch der enge Kontakt von Tierhaltern zu ihren Haustieren kann das Auftreten von Vergiftungen und UEs begünstigen. In einer kürzlich erschienenen gemeinsamen Veröffentlichung des BVLs mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wird auf das Risiko von Tierverschreibungen nach der Anwendung topischer Zubereitungen mit Sexualsteroiden beim Menschen aufmerksam gemacht (Bick et al., 2022).

Das Risiko, das sich aus einer Umwidmung von Humanarzneimitteln ergibt, wird wesentlich durch den Umwidmungsgrund bestimmt. Ein möglicher Grund für die Anwendung eines Humanarzneimittels liegt darin, dass in Ausnahmesituationen zugelassene Tierarzneimittel aufgrund ihrer ungeeigneten Galenik nicht sicher angewendet werden können (Hölsö et al., 2005). Da für diese Wirkstoffe die Dosierungen und möglichen Nebenwirkungen für die entsprechende Tierart bekannt sind, wird hier im Allgemeinen von einem geringen Risiko ausgegangen. Ein Beispiel stellt das nicht-saure Analgetikum Metamizol dar, das als Injektionslösung für Hunde verfügbar ist, im Untersuchungszeitraum aber in 503 Fällen in Form von Tabletten, Tropfen und Zäpfchen aus der Humanmedizin bei Hund und Katze umgewidmet wurde. Ein erhöhtes Risiko ist dagegen bei Humanarzneimitteln zu erwarten, für die keine Alternativen für die Tiermedizin vorliegen. Für diese Humanarzneimittel fehlen wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit aus klinischen Studien, die im Rahmen der Arzneimittelzulassung erhoben werden. Im Folgenden werden Humanarzneimittel mit den Wirkstoffen Gabapentin und Omeprazol besprochen, die häufig für Hunde und Katzen verschrieben werden.

Das Antiepileptikum Gabapentin (ATC-Code N03AX12) ist in der Humanmedizin zur Behandlung partieller Anfälle und peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen (EMA, 2006). In der Tiermedizin wird es beim Hund ebenfalls als Antikonvulsivum (Muñana, 2013) und zur Schmerztherapie (Aghighi et al., 2012; Crociolli et al., 2015; Moore, 2016; Plessas et al., 2015) verschrieben. In einer Studie mit 6 Hunden konnte gezeigt werden, dass sich durch eine Prämedikation mit Gabapentin die minimale alveoläre Konzentration von Isofluran während einer

Allgemeinanästhesie senken lässt (Johnson et al., 2019). Sowohl bei Hunden als auch bei Katzen zeigt Gabapentin zudem eine anxiolytische Wirkung (Bleuer-Elsner et al., 2021; van Haafte et al., 2017). Im Erfassungszeitraum wurde Gabapentin in den Tierkliniken insgesamt 176-mal für Hunde und Katzen verschrieben. In der BVL-Datenbank fanden sich zum Zeitpunkt der Datenabfrage lediglich 14 UE-Meldungen für Hunde und Katzen. Am häufigsten wurden dabei Symptome beobachtet, die sich auf SOC-Ebene den Kategorien „Systemische Störungen“, „Neurologische Störungen“ und „Störungen des Verdauungstrakts“ zuordnen lassen. Gezielte Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit von Gabapentin bei Hunden und Katzen wurden bisher nicht publiziert. Mögliche speziesspezifische UEs lassen sich daher lediglich aus experimentellen Studien ableiten. Dabei wurde vor allem Ataxie, Sedierung und Erbrechen beschrieben (Bleuer-Elsner et al., 2021; Guedes et al., 2018; Stollar et al., 2022; van Haafte et al., 2017). Die genannten Nebenwirkungen sind auch in der Humanmedizin bekannt und werden in der Fachinformation der entsprechenden Arzneimittel aufgeführt (EMA, 2006). In einer klinischen Studie, die den Effekt von einer zusätzlichen Gabe von Gabapentin auf postoperative Schmerzen nach Bandscheibenoperationen beim Hund untersuchte, entwickelte einer der Hunde im Anschluss an die Arzneimittelgabe eine Pyometra (Aghighi et al., 2012).

Omeprazol (ATC-Code A02BC01) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Protonenpumpenhemmer. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffgruppe bei Hunden und Katzen sind nur begrenzt vorhanden und wurden meist im Rahmen präklinischer Studien in der Humanmedizin mit dem Hund als Tiermodell erhoben (Marks et al., 2018). Omeprazol wird dennoch beim Hund umfassend eingesetzt, teilweise entgegen bestehenden Leitlinien und mit Zielvorgaben, die aufgrund der biologischen Effekte des Arzneimittels vermutlich nicht zu erreichen sind (McCormack et al., 2020). Auch in den beiden Tierkliniken gehörte Omeprazol unter den umgewidmeten Humanarzneimitteln mit 306 Verschreibungen (Hunde 250; Katzen 56) zu einem der am häufigsten angewendeten Wirkstoffe. In der Humanmedizin zählen Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen und Übelkeit/Erbrechen zu den häufigsten für Omeprazol beobachteten Nebenwirkungen (EMA, 2011). Retrospektive Studien aus der Humanmedizin bringen Protonenpumpenhemmer vor allem bei einer längerfristigen Anwendung außerdem mit weiteren, wenig beachteten Gesundheits-

gefährden in Zusammenhang. Dazu zählen chronische Nierenerkrankungen (Lazarus et al., 2016), Osteoporose mit einem erhöhten Risiko für Knochenfrakturen (Maggio et al., 2013; Targownik et al., 2008), Demenz (Haenisch et al., 2015), Vitamin-B12-Mangel (Lam et al., 2013), Infektionen (Bavishi & Dupont, 2011; Leonard et al., 2007) und Hypomagnesiämie (Mackay & Bladon, 2010). In der Literatur finden sich für Hunde und Katzen nur wenige Informationen zu Nebenwirkungen von Protonenpumpenhemmern. Wiederholt wurden Symptome wie Hyporexie, Durchfall und Erbrechen beschrieben (Gould et al., 2016; Odunayo et al., 2022; Tolbert et al., 2011). Entsprechend eines Consensus Statements des American College of Veterinary Internal Medicine liegen jedoch bisher keine belastbaren Hinweise vor, um den Einsatz von Protonenpumpenhemmern bei Hunden und Katzen mit dem Auftreten von schwerwiegenderen Nebenwirkungen in Verbindung zu bringen. Es wird lediglich auf einen möglichen Zusammenhang mit der Entstehung von intestinalen Dysbiosen hingewiesen (Marks et al., 2018). Im Allgemeinen wird die Verschreibung von Omeprazol beim Hund als sicher betrachtet. Eine häufige, unbegründete Verschreibung erhöht jedoch das Risiko für unerwünschte Ereignisse (McCormack et al., 2020). Erwartungsgemäß müsste daher eine relativ hohe Anzahl an UE-Meldungen in den Pharmakovigilanz-Datenbanken vorliegen. Trotz des langen Erfassungszeitraums von 16 Jahren fanden sich in der nationalen Datenbank allerdings nur 20 Meldungen, von denen etwa 60 % als schwerwiegend klassifiziert wurden. Da Humanarzneimittel im bisherigen Pharmakovigilanz-System für Tierarzneimittel keine Berücksichtigung fanden, sind diese Meldungen auf die persönliche Motivation der Meldenden zurückzuführen. Dabei unterliegen nicht-schwerwiegende und bereits bekannte UEs einem verstärkten Underreporting, was dazu führt, dass eine unverhältnismäßig hohe Anzahl schwerwiegender UEs gemeldet wird (Ibrahim & Wilke, 2009).

Pharmakovigilanz im neuen Tierarzneimittelrecht

Die europäische Kommission hat erkannt, dass durch die Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassungsbedingungen ein erhöhtes Risiko für die Tiergesundheit ausgeht. Artikel 106 der VO [EU] 2019/6 schreibt daher vor, dass Arzneimittel nur noch entsprechend ihrer Zulassungsbedingungen angewendet werden dürfen. Auf nationaler Ebene verbietet das Tierarzneimittelgesetz die eigenmächtige Anwendung von Humanarzneimitteln bei Tieren durch den Tierhalter. Humanarzneimittel dürfen, unabhängig von ihrer Verkehrsform, nur noch nach

tierärztlicher Verschreibung verabreicht werden (Emmerich, 2022). Mit der Änderung der Anwendungs- und Umwidnungskaskade wurden Humanarzneimittel außerdem den Tierarzneimitteln nachgeordnet. Sie dürfen nur noch dann eingesetzt werden, wenn EU-weit kein geeignetes Tierarzneimittel zur Verfügung steht.

Ein wichtiges Ziel der EU-TAMV ist es, die Gesundheit von Menschen und Tieren zu schützen. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde das Pharmakovigilanz-System weiter gestärkt und ausgebaut. Dabei verweist Erwägungsgrund 63 der EU-TAMV auf die Bedeutung des Signalmanagementprozesses als Königsweg für die Erkennung von Änderungen in der Nutzen-Risiko-Bilanz eines Tierarzneimittels. Erstmals finden auch Humanarzneimittel besondere Berücksichtigung. Die zuständigen Behörden, die Agentur und die Zulassungsinhaber rufen explizit zur Meldung ungünstiger und unbeabsichtigter Reaktionen eines Tieres auf ein Humanarzneimittel auf. Damit soll auf ein mögliches Risiko durch Humanarzneimittel hingewiesen und die Anzahl an Spontanmeldungen erhöht werden. Für die Inhaber von Zulassungen für Humanarzneimittel besteht jedoch weder eine Verpflichtung zur Meldung von UEs bei Tieren noch zur Durchführung von Signalmanagementprozessen in der Pharmakovigilanz-Datenbank für Tierarzneimittel. Damit ist das Risikomanagement bei unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Humanarzneimitteln erheblich eingeschränkt und beschränkt sich ausschließlich auf die Risikokommunikation. Die zuständigen Behörden können Tierärzte und Tierbesitzer über mögliche Risiken informieren, besitzen aber keine rechtliche Handhabe, um entsprechende Warnhinweise zur Anwendung bei Tieren in die Packungsbeilage eines Humanarzneimittels aufnehmen zu lassen.

Schlussfolgerung

In der Kleintiermedizin werden in großem Umfang Humanarzneimittel eingesetzt, deren mögliche Risiken für die Arzneimittelsicherheit durch die geringe Anzahl an Meldungen in der Pharmakovigilanz-Datenbank nicht entsprechend abgebildet werden. Das mit der Neuordnung tierarzneimittelrechtlicher Vorschriften weiterentwickelte Pharmakovigilanz-System sieht künftig eine aktive Meldung von unerwünschten Ereignissen vor, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Humanarzneimitteln auftreten. Damit wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, mehr Informationen über unerwünschte Ereignisse, insbesondere bei häufig umgewidmeten Humanarzneimitteln, zu erhalten. Die vorliegende Arbeit belegt,

dass aktuell ein beträchtlicher Anteil der in der Kleintiermedizin verordneten Arzneimittel umgewidmet wird. Der Mangel an zugelassenen Tierarzneimitteln besitzt indirekt Auswirkungen auf den Tierschutz, denn nur zugelassene Tierarzneimittel können eine wirksame und sichere Pharmakotherapie gewährleisten. Trotz hohem tierärztlichem Niveau und bester apparativer Ausstattung wird die Qualität der Behandlung durch einen Mangel an zugelassenen Tierarzneimitteln unnötigerweise eingeschränkt. Sowohl die pharmazeutische Industrie als auch die Politik ist gefordert, mit der Zulassung neuer und dringend benötigter Tierarzneimittel die Off-label Anwendungen zu reduzieren und damit die Arzneimittelsicherheit zu fördern.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Mit dem neuen EU-Tierarzneimittelrecht zum 28.01.2022 finden in der Pharmakovigilanz erstmalig auch Humanarzneimittel Berücksichtigung. Aufgrund fehlender Daten zu Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit stellen sie bei der Behandlung von Tieren ein erhöhtes Risiko für die Arzneimittelsicherheit dar. Die vorliegende Arbeit erfasst den derzeitigen Umfang der Verschreibungen von Humanarzneimitteln in der Kleintierpraxis und wertet die bisher vorhandenen Pharmakovigilanz-Daten zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Anwendung von Humanarzneimitteln bei Hunden und Katzen aus. Ziel ist es, mögliche Risiken durch Humanarzneimittel zu erkennen und eine Datenbasis für die spätere Evaluierungen der neuen Pharmakovigilanz-Maßnahmen zu erarbeiten.

Hierzu wurden die Verschreibungen der Medizinischen Kleintierklinik und der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München über einen Zeitraum von 6 Monaten ausgewertet. Etwa ein Drittel aller Verschreibungen betrafen Arzneimittel, die in Deutschland nicht für die entsprechende Tierart zugelassen waren. Den weitaus größten Anteil daran machen mit 91,2 % Humanarzneimittel aus, die vor allem beim Hund angewendet wurden. Die Umwidmung von Tierarzneimitteln spielte dagegen bei der Katze eine Rolle. Besonders häufig wurden Humanarzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems und des Verdauungstrakts verschrieben.

In der Datenbank „VigilanceVet“ des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit konnten im Zeitraum von 2005 bis 2020 nur 315 Meldungen zu unerwünschten Ereignissen bei Hunden und Katzen im Zusammenhang mit der Anwendung von Humanarzneimitteln registriert werden. Die aktuelle Datenbasis lässt damit derzeit keine Abschätzung möglicher Risiken durch Humanarzneimittel zu. Um die Risikoerfassung zu verbessern, wird mit dem neuen Pharmakovigilanz-System zur aktiven Meldung ungünstiger und unbeabsichtigter Reaktionen eines Tieres auf ein Humanarzneimittel aufgerufen. Die tierarzneimittelrechtlichen Vorgaben sehen jedoch keine wirksamen Instrumente zum Risikomanagement vor. Der Handlungsspielraum der Behörden beschränkt sich weiterhin auf die reine Risikokommunikation.

VIII. SUMMARY

With the new Veterinary Medicinal Products Regulation (Regulation [EU] 2019/6) as of 28.01.2022, human medicinal products will also be considered in veterinarian pharmacovigilance for the first time. Due to lack of data on quality, efficacy and safety, they pose an increased risk for drug safety when treating animals. This paper surveys the current volume of prescriptions for human medicines in small animal practice and evaluates the pharmacovigilance data available to date on adverse events associated with the use of human medicines in dogs and cats. The aim is to identify potential risks from human medicines and to develop a database for subsequent evaluations of the new pharmacovigilance measures.

For this purpose, the prescriptions of the Clinic of Small Animal Medicine and the Clinic of Small Animal Surgery and Reproduction of the Ludwig-Maximilian-University Munich were evaluated over a period of 6 months. Approximately one third of all prescriptions concerned drugs that were not approved in Germany for the corresponding animal species. By far the largest proportion of these, 91.2 %, were human medicines, which were mainly used in dogs. The off-label use of veterinary medicinal products, on the other hand, played a role in the cat. Human medicines were prescribed particularly frequently for the treatment of diseases of the nervous system and the digestive tract.

In the database "VigilanceVet" of the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety, only 315 reports of adverse events in dogs and cats associated with the use of human medicinal products were registered in the period from 2005 to 2020. Thus, the current database does not allow an assessment of possible risks from human medicinal products at present. In order to improve risk recording, the new pharmacovigilance system calls for active reporting of any unfavourable and unintended reaction in an animal to a medicinal product for human use. However, veterinary medicines legislation still does not provide effective risk management tools. The scope of action of the authorities continues to be limited to risk communication.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- Aghighi, S. A., Tipold, A., Piechotta, M., Lewczuk, P. & Kästner, S. B. R. (2012). Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(6), 636–646.
- Ahmed, I. & Kasraian, K. (2002). Pharmaceutical challenges in veterinary product development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(6), 871–882.
- Almenoff, J., Tonning, J. M., Gould, A. L., Szarfman, A., Hauben, M., Ouellet-Hellstrom, R. et al. (2005). Perspectives on the Use of Data Mining in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 28(11), 981–1007.
- AnimalhealthEurope. (2018). *The European animal medicines industry in figures*. Verfügbar unter: https://animalhealthurope.eu/wp-content/uploads/2022/01/AnimalhealthEurope_BrochureFactsFigures.pdf [25.09.2022].
- AnimalhealthEurope & Bundesverband für Tiergesundheit e.V. (2021). *Zulassungsverfahren für Tierarzneimittel in Europa*. Verfügbar unter: https://www.bft-online.de/fileadmin/bft/publikationen/BfT_Broschuere_Zulassungsverfahren_fuer_Tierarzneimittel_in_Europa.pdf [25.09.2022].
- Arzneimittelgesetz. (2005). *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 27. September 2021 (BGBl. I S. 4530) geändert worden ist*. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html [25.09.2022].
- Bate, A. & Evans, S. J. W. (2009). Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(6), 427–436.
- Bavishi, C. & Dupont, H. L. (2011). Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34, 1269–1281.
- Bick, N., Neubert, A., Kayser, C. & Kammler, H.-J. (2022). Akzidentelle Übertragung topisch angewandter Sexual- hormone auf Kinder und Haustiere. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Informationen aus BfArM und PEI*, (2), 15–26.

- Bleuer-Elsner, S., Medam, T. & Masson, S. (2021). Effects of a single oral dose of gabapentin on storm phobia in dogs: A double-blind, placebo-controlled crossover trial. *The Veterinary Record*, 189(7).
- BOT. (2014). *Berufsordnung für Tierärzte vom 27. Juni 1986 (DTBl 1986, S. 867 ff.), zuletzt geändert am 07. Mai 2014 (DTBl. 7/2014, S. 1009)*. Verfügbar unter: https://www.bltk.de/fileadmin/user_upload/Kammer/Berufsordnung_fuer_Tier_aerzte.pdf [26.09.2022].
- BVL. (2020). *Die Ziele der EU-Tierarzneimittel-Verordnung*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/06_EU_TAM_VO/01_Ziele/Ziele_node.html [15.08.2022].
- BVL. (2021). *Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel - Was ändert sich ab 2022 durch die EU TAM VO 2019/6? Fragen & Antworten. Fragenliste zur Online-Informationsveranstaltung am 15. Dezember 2021*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/veranstaltungen/Fortbildung-Pharmakovigilanz-2021/TAM-PhV-2021-FAQ.pdf?__blob=publicationFile&v=6 [25.09.2022].
- BVL. (2022a). *Europäische Zulassungsverfahren*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/02_ZulassungTAM/01_EU_Zulassungsverfahren/tam_EU_Zulassungsverfahren_node.html;jsessionid=8C880957E9F62FA8A140CFF14F7F2B02.2_cid298 [15.08.2022].
- BVL. (2022b). *Das neue Tierarzneimittelgesetz - TAMG. Neue Rechtsrahmen und die Auswirkungen auf die Pharmakovigilanz*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/90Sitzung/pkt-4-2.pdf?__blob=publicationFile [25.09.2022].
- BVL. (2022c). *Pharmakovigilanz*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/04_UeberwachungBetreuung/01_Pharmakovigilanz/tam_Pharmakovigilanz_node.html [25.09.2022].

- BVL. (2022d). *PSMF und Pharmakovigilanz-Inspektionen*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/04_UeberwachungBetreuung/07_PSMF_und_Pharmakovigilanz-Inspektionen/tam_PSMF_und_Pharmakovigilanz-Inspektionen_node.html [25.09.2022].
- BVL. (2022e). *PSURs (Periodic Safety Update Reports)*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/06_Hist-Gesetze/03_PSURs/tam_psurs_node.html [25.09.2022].
- BVL. (2022f). *Registrierung*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/02_ZulassungTAM/03_Registrierung/tam_registrierung_node.html;jsessionid=86A812F3B3D27654BAFA0C03E492FB76.1_cid298 [25.09.2022].
- BVL. (2022g). *Risikomanagement*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/04_UeberwachungBetreuung/04_Risikomanagement/tam_Risikomanagement_node.html [25.09.2022].
- BVL. (2022h). *Verkaufsabgrenzung*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/04_UeberwachungBetreuung/05_VerkehrsfahigkeitVerkaufsabgrenzung/02_tam_Verkaufsabgrenzung/tam_Verkaufsabgrenzung_node.html [25.09.2022].
- Caloni, F., Cortinovis, C., Pizzo, F., Rivolta, M. & Davanzo, F. (2014). Epidemiological study (2006-2012) on the poisoning of small animals by human and veterinary drugs. *The Veterinary Record*, 174(9).
- Cox, S. R., Lesman, S. P., Boucher, J. F., Krautmann, M. J., Hummel, B. D., Savides, M. et al. (2010). The pharmacokinetics of mavacoxib, a long-acting COX-2 inhibitor, in young adult laboratory dogs. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 33(5), 461–470.
- Crociolli, G. C., Cassu, R. N., Barbero, R. C., Rocha, T. L. A., Gomes, D. R. & Nicácio, G. M. (2015). Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. *The Journal of Veterinary*

- Medical Science*, 77(8), 1011–1015.
- Curti, R., Kupper, J., Kupferschmidt, H. & Naegeli, H. (2009). Von Hanf bis Schokolade: Tierverschüttungen im Wandel der Zeit. Eine retrospektive Aufarbeitung der Kasuistik des Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrums (1997 – 2006). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 151(6), 265–273.
- DeBriyne, N., Gopal, R., Diesel, G., Iatridou, D. & O'Rourke, D. (2017). Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. *Veterinary Record Open*, 4(1).
- DVO (EU) 2021/1281. (2021). *Durchführungsverordnung (EU) 2021/1281 der Kommission vom 2. August 2021 mit Bestimmungen zur Anwendung der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf die gute Pharmakovigilanz-Praxis sowie das Format, den Inhalt und die Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für Tierarzneimittel* (Amtsblatt der Europäischen Union vom 03.08.2021, L 279/15). Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R1281&from=EN> [25.09.2022].
- EMA. (2006). *Neurontin and Associated names. INN- Gabapentin. ANNEX III Summary of product characteristics, labelling and package leaflet*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/neurontin-article-30-referral-annex-i-ii-iii_de.pdf [25.09.2022].
- EMA. (2011). *Losec. Anhang III Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/losec-article-30-referrals-annex-iii_de.pdf [25.09.2022].
- EMA. (2019). *Mirataz (Mirtazapin). Übersicht über Mirataz und Gründe für die Zulassung in der EU*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mirataz-epar-medicine-overview_de.pdf [25.09.2022].
- EMA. (2021a). *Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices. (VGVP) Annex: Glossary*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp->

module-glossary_en.pdf [22.08.2022].

EMA. (2021b). *Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: Collection and recording of suspected adverse events for veterinary medicinal products*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-collection-recording-suspected_en.pdf [22.08.2022].

EMA. (2021c). *Guideline on Veterinary Good Pharmacovigilance Practices (VGVP). Module: Controls and pharmacovigilance Inspections*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-signal-management_en.pdf [22.08.2022].

EMA. (2021d). *Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: Pharmacovigilance systems, their quality management systems and pharmacovigilance system master files*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-pharmacovigilance-systems-their_en.pdf [22.08.2022].

EMA. (2021e). *Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: Signal Management*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-signal-management_en.pdf [22.08.2022].

EMA. (2021f). *Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) Module: Veterinary pharmacovigilance communication. Module: Veterinary pharmacovigilance communication*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-veterinary-pharmacovigilance_en.pdf [22.08.2022].

EMA. (2022). *Pharmacovigilance (veterinary medicines) |*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance-veterinary-medicines> [25.09.2022].

- EMA/CVMP. (2021). *Reflection paper on classification of a product as intended for a limited market according to Article 4(29) and/or eligibility for authorisation according to Article 23 (Applications for limited markets)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-product-intended-limited-market-according-article-429/eligibility-authorisation-according-article-23-applications-limited-markets_en.pdf [25.09.2022].
- EMA/CVMP/AWP. (2018). *Reflection paper on off-label use of antimicrobials in veterinary medicine in the European Union*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-label-use-antimicrobials-veterinary-medicine-european-union-first-version_en.pdf [25.09.2022].
- EMA/CVMP/PhVWP. (2022). *Guidance notes on the use of VeDDRA terminology for reporting suspected adverse reactions in animals and humans*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-notes-use-veterinary-dictionary-drug-regulatory-activities-veddra-terminology-reporting_en.pdf [25.09.2022].
- Emmerich, I. & Sommerhäuser, J. (2022). Das neue Tierarzneimittelrecht. Erläuterung zur geänderten Rechtssystematik, Umwidnungskaskade und Festlegung der Mindestwartezeit. *Deutsches Tierärzteblatt*, 70(1), 14–20.
- Emmerich, I. U. (2022). Auswirkungen des neuen Tierarzneimittelrechts auf die Pharmakotherapie von Honigbienen (*Apis mellifera*) in Deutschland. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 50(4), 265–278.
- Escher, M., Vanni, M., Intorre, L., Caprioli, A., Tognetti, R. & Scavia, G. (2011). Use of antimicrobials in companion animal practice: a retrospective study in a veterinary teaching hospital in Italy. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(4), 920–927.
- EU-Tierarzneimittelverordnung. (2019). *Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG* (Amtsblatt der Europäischen Union vom 07.01.2019, L4/43). Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02019R0006-20220128&from=EN> [25.09.2022].
- Finnah, A. (2008). Elektronische Übermittlung von Meldungen zu

- Verdachtsfällen unerwünschter Wirkungen nach Anwendung von Tierarzneimitteln an das BVL. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 3(4), 445–448.
- Fitzgerald, K. T., Bronstein, A. C. & Flood, A. A. (2006). “Over-the-counter” drug toxicities in companion animals. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(4), 215–226.
- Goebel-Lauth, S. & Böttner, A. (2014). Therapienotstände und Perspektiven für neue Tierarzneimittel. In R. Rackwitz, M. Pees, J. R. Aschenbach & G. Gäbel (eds.), *LBH: 7. Leipziger Tierärztekongress - Tagungsband 3* (7. Leipziger Tierärztekongress / Editoren, Bd. 3, Bd. 3, S. 439–441). Berlin: Lehmanns Media GmbH.
- Golombiewski, A. & Bode, K. (2008). Klinische Wirksamkeitsprüfung von Tierarzneimitteln – ein kurzer Überblick. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 3, 190–194.
- Gómez-Poveda, B. & Moreno, M. A. (2018). Antimicrobial Prescriptions for Dogs in the Capital of Spain. *Frontiers in Veterinary Science*, 5(309).
- Gossellin, J., Wren, J. A. & Sunderland, S. J. (2007). Canine obesity: an overview. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30, 1–10.
- Gould, E., Clements, C., Reed, A., Giori, L., Steiner, J. M., Lidbury, J. A. et al. (2016). A Prospective, Placebo-Controlled Pilot Evaluation of the Effect of Omeprazole on Serum Calcium, Magnesium, Cobalamin, Gastrin Concentrations, and Bone in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 779–786.
- Guedes, A. G. P., Meadows, J. M., Pypendop, B. H., Johnson, E. G. & Zaffarano, B. (2018). Assessment of the effects of gabapentin on activity levels and owner-perceived mobility impairment and quality of life in osteoarthritic geriatric cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(5), 579–585.
- Haenisch, B., Holt, K. von, Wiese, B., Prokein, J., Lange, C., Ernst, A. et al. (2015). Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(5), 419–428.
- Hahn, N. M., Bonney, P. L., Dhawan, D., Jones, D. R., Balch, C., Guo, Z. et al. (2012). Subcutaneous 5-azacitidine treatment of naturally occurring canine urothelial carcinoma: a novel epigenetic approach to human urothelial

- carcinoma drug development. *The Journal of Urology*, 187(1), 302–309.
- Hanley, J. A. & Lippman-Hand, A. (1983). If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *Journal of the American Medical Association*, 249(13), 1743–1745.
- Hazell, L. & Saad, A. S. (2006). Under-reporting of adverse drug reactions. A systematic review. *Drug Safety*, 29(5), 385–396.
- Henson, M. S. & O'Brien, T. D. (2006). Feline models of type 2 diabetes mellitus. *ILAR Journal*, 47(3), 234–242.
- Heuberger, R. & Wakshlag, J. (2011). Characteristics of ageing pets and their owners: dogs v. cats. *The British Journal of Nutrition*, 106, 150–153.
- Holmes, M. & Hill, R. E. (2007). International harmonisation of regulatory requirements. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 26(2), 415–420.
- Hölsö, K., Rantala, M., Lillas, A., Eerikäinen, S., Huovinen, P. & Kaartinen, L. (2005). Prescribing Antimicrobial Agents for Dogs and Cats via University Pharmacies in Finland – Patterns and Quality of Information. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 46(2), 87–93.
- Horspool, L. J. I. (2013). Animal Health Markets and Opportunities: Companion Animal Landscape. In M. J. Rathbone & A. McDowell (Hrsg.), *Long Acting Animal Health Drug Products: Fundamentals and Applications* (S. 15–46). New York: Springer US.
- Ibrahim, C. & Wilke, A. (2009). Pharmacovigilance in Germany. In K. N. Woodward (Hrsg.), *Veterinary Pharmacovigilance. Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products* (S. 65–90). John Wiley & Sons.
- Ibrahim, C. (2013a). *Herausforderungen für die Zulassung -aus Sicht der Pharmakovigilanz*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter:
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/10_Veranstaltungen/Symposium2013/symposium2013_vortrag_ibrahim.pdf?__blob=publicationFile&v=3 [25.09.2022].
- Ibrahim, C. (2013b). Umwidmungen von Arzneimitteln in der tierärztlichen Praxis. *Der Praktische Tierarzt*, 94(4).
- Ibrahim, C. (2019). *Herausforderungen im Bereich der Pharmakovigilanz aus Sicht der pharmazeutischen Industrie*, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. BVL Symposium Herausforderungen 2020. Verfügbar unter:

- https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/10_Veranstaltungen/Symposium2019/Vortraege/2_1_Ibrahim.pdf?__blob=publicationFile&v=2
[25.09.2022].
- Johnson, B. A., Aarnes, T. K., Wanstrath, A. W., Ricco Pereira, C. H., Bednarski, R. M., Lerche, P. et al. (2019). Effect of oral administration of gabapentin on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 80(11), 1007–1009.
- Kirsch, K. (2004). Therapienotstand und notwendige Umwidmungen bei Heimtieren. *Der Praktische Tierarzt*, 95(8), 689–693.
- Kirsch, K. (2015). Bei Risiken und Nebenwirkungen ... Melden Sie ans BVL und PEI! *Deutsches Tierärzteblatt*, (9), 1272–1276.
- Kirsch, K. (2021, 15. Dezember). *Kommunikation von Pharmakovigilanz (PhV)-Informationen. Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) Module: Veterinary pharmacovigilance communication.* Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel - Was ändert sich ab 2022 durch die EU TAM VO 2019/6? Verfügbar unter:
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/veranstaltungen/Fortbildung-Pharmakovigilanz-2021/TAM-PhV-2021-Risikokommunikation.pdf?__blob=publicationFile&v=2 [25.09.2022].
- Lam, J. R., Schneider, J. L., Zhao, W. & Corley, D. A. (2013). Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*, 310(22), 2435–2442.
- Lazarus, B., Chen, Y., Wilson, F. P., Sang, Y., Chang, A. R., Coresh, J. et al. (2016). Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Internal Medicine*, 176(2), 238–246.
- Leonard, J., Marshall, J. K. & Moayyedi, P. (2007). Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *The American Journal of Gastroenterology*, 102(9), 2047-2056.
- Mackay, J. D. & Bladon, P. T. (2010). Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *Monthly Journal of the Association of Physicians*, 103(6), 387–395.
- Maggio, M., Lauretani, F., Ceda, G. P., Vita, F. de, Bondi, G., Corsonello, A. et al. (2013). Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone*, 57(2), 437–442.
- Mahdi, A. & van der Merwe, D. (2013). Dog and cat exposures to hazardous

- substances reported to the Kansas State Veterinary Diagnostic Laboratory: 2009-2012. *Journal of Medical Toxicology*, 9(2), 207–211.
- Marks, S. L., Kook, P. H., Papich, M. G., Tolbert, M. K. & Willard, M. D. (2018). ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1823–1840.
- McCormack, R., Olley, L., Glanemann, B. & Swann, J. W. (2020). Prospective observational study of the use of omeprazole and maropitant citrate in veterinary specialist care. *Scientific Reports*, 10(1), 15727.
- McLean, M. K. & Hansen, S. R. (2012). An overview of trends in animal poisoning cases in the United States: 2002-2010. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 42(2), 219-228.
- Moore, S. A. (2016). Managing Neuropathic Pain in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 3(12).
- Mount, J., Sjöström, K., Arthurson, V. & Kreuger, S. (2021). A survey of veterinary professionals in Sweden: Adverse event reporting and access to product safety information. *Veterinary Record Open*, 8(1).
- Muñana, K. R. (2013). Management of Refractory Epilepsy. *Top Companion Anim Med.*, 28(2), 67–71.
- Neubert, A. & McDaniel, C. (2019). Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2018. Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Deutschland. *Deutsches Tierärzteblatt*, 67(5), 671–676.
- Odensvik, K., Grave, K. & Greko, C. (2001). Antibacterial Drugs Prescribed for Dogs and Cats in Sweden and Norway 1990-1998. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 42(1), 189–198.
- Oduwayo, A., Galyon, G., Price, J., Hecht, S. & Tolbert, M. K. (2022). Evaluation of a long-acting injectable formulation of omeprazole in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(4), 1416–1421.
- O'Rourke, D. [D.] (2009). Practical veterinary pharmacovigilance. In K. N. Woodward (Hrsg.), *Veterinary Pharmacovigilance. Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products* (S. 287–295). John Wiley & Sons.
- Pirk, G. (2021, 15. Dezember). *PhV-Inspektionen. Was ändert sich mit der neuen TAM VO? Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel - Was ändert sich ab 2022 durch die EU TAM VO 2019/6? Verfügbar unter:*
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/veransta

- Itungen/Fortbildung-Pharmakovigilanz-2021/TAM-PhV-2021-Pharmakovigilanz-Inspektionen.pdf?__blob=publicationFile&v=2 [25.09.2022].
- Plessas, I. N., Volk, H. A., Rusbridge, C., Vanhaesebrouck, A. E. & Jeffery, N. D. (2015). Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like malformation and syringomyelia. *The Veterinary Record*, 177(11), 288.
- Quimby, J. M., Gustafson, D. L., Samber, B. J. & Lunn, K. F. (2010). Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 34(4), 388–396.
- Quinzler, R. & Haefeli, W. E. (2006). Tabletten teilen. *Therapeutische Umschau*, 63(6), 441–447.
- Reim, N. (2012). *Tiergesundheit: Zulassung von Tierarzneimitteln*, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Verfügbar unter: <https://www.lgl.bayern.de/tiergesundheit/tierarzneimittel/zulassung/index.htm> [15.08.2022].
- Sander, S. E., Böhme, B. & McDaniel, C. (2020). Wie können wir das Melden von UAWs erleichtern? BVL-Umfrage auf dem Leipziger Tierärztekongress. *Deutsches Tierärzteblatt*, 68(9), 1113–1116.
- Sardella, M. & Lungu, C. (2019). Evaluation of quantitative signal detection in EudraVigilance for orphan drugs: possible risk of false negatives. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 10, 1-11.
- Schirmann, K. (2021, 22. Dezember). *Signalmanagement*. Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel - Was ändert sich ab 2022 durch die EU TAM VO 2019/6? Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/veranstaltungen/Fortbildung-Pharmakovigilanz-2021/TAM-PhV-2021-Signal-Management.pdf?__blob=publicationFile&v=2 [25.09.2022].
- Schott, G. & Berthold, H. K. (2005). Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 81(8), 327–334.
- Simoneit, C., Kirsch, K. & McDaniel, C. (2022). Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2021. Spontanmeldungen von unerwünschten Ereignissen in Deutschland. *Deutsches Tierärzteblatt*, 70(5), 625–628.
- Singleton, D. A., Sánchez-Vizcaíno, F., Dawson, S., Jones, P. H., Noble, P. J. M.,

- Pinchbeck, G. L. et al. (2017). Patterns of antimicrobial agent prescription in a sentinel population of canine and feline veterinary practices in the United Kingdom. *The Veterinary Journal*, 224, 18–24.
- Siroka, Z. & Svobodova, Z. (2013). The toxicity and adverse effects of selected drugs in animals—overview. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 16(1), 181–191.
- Sivén, M., Savolainen, S., Rönttilä, S., Männikkö, S., Vainionpää, M., Airaksinen, S. et al. (2017). Difficulties in administration of oral medication formulations to pet cats: an e-survey of cat owners. *The Veterinary Record*, 180(10), 250.
- Stephens, M. (2004). Introduction. In J. Talbot & P. Waller (Hrsg.), *Stephen's Detection of New Adverse Drug Reactions. Fifth Edition* (S. 1–92). John Wiley & Sons., Ltd.
- Stollar, O. O., Moore, G. E., Mukhopadhyay, A., Gwin, W. & Ogata, N. (2022). Effects of a single dose of orally administered gabapentin in dogs during a veterinary visit: a double-blinded, placebo-controlled study. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(9), 1031–1040.
- Szumilas, M. (2010). Explaining Odds Ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 19(3), 227–229.
- Tanaka, N., Takizawa, T., Miyamoto, N., Funayama, S., Tanaka, R., Okano, S. et al. (2017). Real world data of a veterinary teaching hospital in Japan: a pilot survey of prescribed medicines. *Veterinary Record Open*, 4(1).
- Tannert, S. (2021, 15. Dezember). *UAW-Meldungen in EVVET. Was ändert sich in 2002 durch die EU TAM VO 2019/6 ? Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel - Was ändert sich ab 2022 durch die EU TAM VO 2019/6?* Verfügbar unter:
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/veranstaltungen/Fortbildung-Pharmakovigilanz-2021/TAM-PhV-2021-Adverse-event-reporting.pdf?__blob=publicationFile&v=2 [25.09.2021].
- Targownik, L. E., Lix, L. M., Metge, C. J., Prior, H. J., Leung, S. & Leslie, W. D. (2008). Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Canadian Medical Association Journal*, 179(4), 319–326.
- Thamm, D. & Dow, S. (2011). How companion animals contribute to the fight against cancer in humans. *Veterinaria Italiana*, 45(1), 111–120.
- Thombre, A. G. G. (2004). Oral delivery of medications to companion animals:

- palatability considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(10), 1399–1413.
- Tierarzneimittelgesetz. (2021). *Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel vom 27. September 2021* (BGBl. I S. 4530). Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/tamg/BJNR453010021>. [25.09.2022].
- Tolbert, K., Bissett, S., King, A., Davidson, G., Papich, M., Peters, E. et al. (2011). Efficacy of oral famotidine and 2 omeprazole formulations for the control of intragastric pH in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(1), 47–54.
- Tomanic, D., Stojanovic, D., Belić, B., Davidov, I., Novakov, N., Radinovic, M. et al. (2021). Off label use of human approved drugs in treatment of dogs in the Republic of Serbia. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 24(3), 399–407.
- Toutain, P.-L., Ferran, A. & Bousquet-Mélou, A. (2010). Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. In F. Cunningham (Ed.), *Comparative and Veterinary Pharmacology, Handbook of Experimental Pharmacology 199* (pp. 19–48). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Van Haaften, K. A., Eichstadt Forsythe, L. R., Stelow, E. A. & Bain, M. J. (2017). Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 251(10), 1175–1181.
- VGVP Module. (2021a). *Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) Module: Signal Management*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-signal-management_en.pdf [29.08.2022].
- VGVP Module. (2021b). *Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: Veterinary pharmacovigilance communication*, European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-veterinary-pharmacovigilance_en.pdf [29.08.2022].
- VICH GL 24. (2007). *Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Management of Adverse Event Reports*, VICH Steering Committee. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl24->

guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-adverse-event-reports_en.pdf [22.08.2022].

VICH GL 29. (2006). *Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Management of Periodic Summary Update Reports (PSUs)*, VICH Steering Committee. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl29-guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-periodic-summary_en.pdf [22.09.2022].

VICH GL 30. (2010). *Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Controlled list of terms*, VICH Steering Committee. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl30-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-controlled-list-terms_en.pdf [22.08.2022].

VICH GL 35. (2013). *Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Electronic standards for transfer of data*, VICH Steering Committee.

Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140353.pdf [22.08.2022].

VICH GL 42. (2010). *Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Data elements for submission of adverse event reports (AERs)*, VICH Steering Committee. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500005060.pdf [22.08.2022].

WHO. (2002). *The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products*. Verfügbar unter:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf> [25.09.2022].

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2021). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2022*. Verfügbar unter:

https://www.whocc.no/filearchive/publications/2022_guidelines_web.pdf [25.09.2022].

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2022). *Guidelines for ATCvet classification 2022*. Verfügbar unter:

https://www.whocc.no/filearchive/publications/2022_atcvet_guidelines_web.pdf [25.09.2022].

-
- Woodward, K. N. (2005). Veterinary pharmacovigilance. Part 1. The legal basis in the European Union. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(2), 131–147.
- Woodward, K. N. (2009). Veterinary pharmacovigilance in the European Union. In K. N. Woodward (Hrsg.), *Veterinary Pharmacovigilance. Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products* (S. 19–46). Wiley-Blackwell.

X. ANHANG

1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Vergleichende Darstellung der alten und neuen arzneimittelrechtlichen Vorschriften für Tierärzte.	3
Abbildung 2: Anwendungs- und Umwidnungskaskade nach Art. 112 der VO (EU) 2019/6.....	15
Abbildung 3: Überblick Signalmanagementprozess für Tierarzneimittel.....	30
Abbildung 4: Aufschlüsselung der Verschreibungen nach behandelter Tierart und Zulassungsstatus der Arzneimittel.	39
Abbildung 5: Relative Anzahl der im Off-label Use angewendeten Präparate und Verschreibungen nach ATC-Code.....	41
Abbildung 6: Verteilung der umgewidmeten Human- bzw. Tierarzneimittel nach ATC-Code.	42
Abbildung 7: Aufschlüsselung der gemeldeten UEs der Studienpopulation "BVL - Amoxicillin/Clavulansäure" nach Organklassen und deren Anteil an den Gesamtmeldungen (n=40).....	47
Abbildung 8: Aufschlüsselung der gemeldeten UEs der Studienpopulation "BVL - Gabapentin" nach Organklassen und deren Anteil an den Gesamtmeldungen (n=14).....	49
Abbildung 9: Aufschlüsselung der gemeldeten UEs der Studienpopulation "BVL - Omeprazol" nach Organklassen und deren Anteil an den Gesamtmeldungen (n=20).....	51
Abbildung 10: Aufschlüsselung der gemeldeten UEs der Studienpopulation "BVL - Metamizol, Katze" nach Organklassen und deren Anteil an den Gesamtmeldungen (n=30).....	52
Tabelle 1: Klassifizierung der anatomischen Hauptgruppen nach ATC-Code. __	7
Tabelle 2: Klassifizierung des Wirkstoffs Esomeprazol nach ATC-Code. _____	8
Tabelle 3: Erforderliche Patientenzahl zur Erfassung unerwünschter Ereignisse unterschiedlicher Inzidenzen. _____	20
Tabelle 4: Beispiel für die Klassifikation eines UEs entsprechend der VeDDRA-Terminologie. _____	25

Tabelle 5: Vier-Felder-Tafel als Berechnungsgrundlage der Reporting Odds Ratio. _____	27
Tabelle 6: Kausalitätsbewertung von UE-Meldungen. _____	34
Tabelle 7: Aufschlüsselung der Umwidmungen nach verschreibender Klinik, Tierart und Art der Umwidmung. _____	40
Tabelle 8: Verteilung der in den UE-Meldungen genannten Humanarzneimittel nach ATC-Code. _____	46
Tabelle 9: Ausgewählte Parameter der UE-Meldungen für die Studienpopulation "BVL - Amoxicillin/Clavulansäure". _____	47
Tabelle 10: Ausgewählte Parameter der UE-Meldungen für die Studienpopulation "BVL - Gabapentin". _____	49
Tabelle 11: Ausgewählte Parameter der UE-Meldungen für die Studienpopulation "BVL - Omeprazol". _____	50
Tabelle 12: Ausgewählte Parameter der UE-Meldungen für die Studienpopulation "BVL - Metamizol, Katze". _____	52

2. Liste der in den Kliniken umgewidmeten (Tier-)Arzneimittel

Arzneimittel- bezeichnung (Nach Benennung in Vetera)	Wirkstoff(e)	ATC- Code (3. Ebene)	Anzahl Off- label Use Hund	Anzahl Off- label Use Katze	Umwidmungsart (HA =Human- arzneimittel)
Accupaque	Iohexol	V08A	83	14	HA
Actilyse	Alteplase	B01A	0	1	HA
Adrenalin	Adrenalin	C01C	10	6	HA
Advantix	Imidacloprid, Permethrin	QP53A	0	1	Tierart
Alizin	Aglepriston	QG03X	0	1	Tierart
Alkeran	Melphalan	L01A	10	1	HA
Allopurinol	Allopurinol	M04A	12	0	HA
Alprazolam	Alprazolam	N05B	2	1	HA
Alupent	Orciprenalinsulfat	R03C	5	2	HA
Amantadin	Amantadin	N04B	12	0	HA
Aminoplasmal	Aminoplasmal	B05B	5	0	HA
Amiodaron Inj.	Amiodaron	C01B	2	0	HA
Amiodaron Tbl.	Amiodaron	C01B	4	0	HA
Amodip	Amlodipine	QC08C	9	0	Tierart
Amoxclav Inj.	Amoxicillin/ Clavulansäure	J01C	229	83	HA
Anexate	Flumazenil	V03A	1	0	HA
AntraMUPS	Omeprazol	A02B	8	2	HA
Apoquel	Oclacitinibmaleat	QD11A	0	6	Tierart
Aqua ad injectabilia	Wasser zu Injektions- zwecken	V07A	2	0	HA
Aranesp	Darbepoetin alpha	B03X	6	6	HA
Arterenol	Norepinephrin- hydrochlorid	C01C	5	5	HA
Astonin H	Fludrocortison	H02A	2	0	HA
Atenolol	Atenolol	C07A	6	0	HA
Atopica	Ciclosporin	QL04A	0	1	Tierart
Atracurium Hexal 50mg/5ml	Atracuriumbesilat	M03A	1	0	HA
Atropin POS - AT 1 % /0,5 %	Atropinsulfat	S01F	8	1	HA
Atropinsulfat Inj.	Atropinsulfat	A03B	146	55	HA
Azithromycin 200mg/5ml	Azithromycin	J01F	1	0	HA
Azopt Augentropfen	Brinzolamid	S01E	2	0	HA
Barilux	Bariumsulfat	V08B	10	0	HA
Baycox 5 %	Toltrazuril	QP51A	2	0	Tierart
Beclometason 0,05 mg	Beclometason- dipropion	R01A	1	0	HA

Beclometason 50µg Nasenspray	Beclometason- dipropion	R01A	2	0	HA
Bepanthen 20g und 100g	Dexpanthenol	D03A	0	1	HA
Bepanthen Augensalbe	Dexpanthenol	D03A	12	6	HA
Betaisodona Salbe	Povidon-Iod	D08A	1	1	HA
Botox	Clostridium botulinum	M03A	0	1	HA
Brevibloc	Esmololhydro- chlorid	C07A	1	0	HA
Bricanyl Ampulle	Terbutalinsulfat	R03C	10	18	HA
Broadline	Eprinomectin, Fipronil, Praziquantel, S-Methopren	QP54A	2	0	Tierart
Bucain	Bupivacainhydro- chlorid	N01B	1	0	HA
Buscopan 10mg Dragees	Butylscopolamin- iumbromid	A03B	1	0	HA
Calcium Ampulle	Calciumlaktat- Pentahydrat, Calciumglukonat	A12A	2	0	HA
Calciumgluconat	Calciumgluconat	B05B	5	2	HA
Canesten Creme	Clotrimazol	D01A	41	7	HA
Carbesia	Imidocarb	QP51A	6	0	Import
Carboplatin	Carboplatin	L01X	1	0	HA
Carbostesin 0,25 %	Bupivacainhydro- chlorid	N01B	17	6	HA
Cardalis	Benazeprilhydro- chlorid	QC09B	0	2	Tierart
Cecenu	Lomustin	L01A	1	0	HA
Cefalexin	Cefalexin- Monohydrat	QJ01D	0	2	Tierart
Cellcristin	Vincristinsulfat	L01C	1	0	HA
Cephazolin 2g Injektionslösung	Cephazolin- Natrium	J01D	104	13	HA
Cerenia	Maropitant	QA04A	0	102	Tierart
Cetirizin	Cetirizindihydro- chlorid	R06A	34	2	HA
Chlorhexamed	Chlorhexidin	A01A	2	4	HA
Ciclosporin Liposomen Augentropfen	Ciclosporin	S01X	6	0	HA
Clenovet	Clenbuterolhydro- chlorid	QG02C	1	0	Tierart
Clindamycin 75 mg	Clindamycin	QJ01F	0	4	Tierart
Clindamycin Inj.	Clindamycin	J01F	4	8	HA
Clopidogrel	Clopidogrel	B01A	18	21	HA
Codeintropfen 0,5mg/Tropfen	Codein	R05D	5	0	HA

Cortavance	Hydrocortison- aceponat	QD07A	0	1	Tierart
Cosopt 20mg/ml und 5mg/ml	Dorzolamidhydro- chlorid	S01E	6	2	HA
Cyklokapron	Tranexamsäure	B02A	17	1	HA
Cytarabin	Cytarabin	L01B	3	1	HA
Cytotec	Immunglobuline	A02B	29	5	HA
Desmopressin	Desmopressin	H01B	1	0	HA
Diamox	Acetazolamid	S01E	0	3	HA
Diazepam Lipuro (Inj.)	Diazepam	N05B	1	2	HA
Diazepam rectal tube	Diazepam	N05B	61	14	HA
Diazepam Tbl.	Diazepam	N05B	2	3	HA
Dibenzyran	Phenoxy- benzaminhydro- chlorid	C04A	7	3	HA
Diphenhydra- min Hevert	Diphenhydramin- hydrochlorid	R06A	1	0	HA
Dobutamin Liquid Fresenius	Dobutamin	C01C	17	4	HA
Dopamin	Dopamin	C01C	105	68	HA
Dopram	Doxapram	R07A	3	0	HA
Dormicum Inj.	Midazolam	N05C	72	41	HA
DotaVision	Gadotersäure	V08C	45	5	HA
Doxo cell	Doxorubicin	L01D	12	1	HA
Doxorubicin	Doxorubicin	L01D	1	0	HA
Doxycyclin 200mg Tbl.	Doxycyclin	J01A	1	0	HA
Dulcolax Tbl.	Bisacodyl	A06A	2	0	HA
Duraphat	Natriumfluorid	A01A	1	0	HA
Durogesic (Fentanyl- Pflaster)	Fentanyl	N02A	36	10	HA
Endoxan	Cyclophosphamid	L01A	12	7	HA
Epi cell	Epirubicin	L01D	5	0	HA
Epirubicin	Epirubicin	L01D	2	0	HA
Equimucin	Acetylcystein	QR05C	2	0	Tierart
Famotidin	Famotidin	A02B	6	0	HA
Felimazole	Thiamazol	QH03B	1	0	Tierart
Fentadon	Fentanyl	QN02A	0	35	Tierart
Fentanyl Ampullen 0,1mg	Fentanyl	N01A	2	0	HA
Flammazine	Sulfadiazin-Silber	D06B	9	5	HA
Flecainid	Flecainid	C01B	8	0	HA
Floxal Augensalbe	Ofloxacin	S01A	4	0	HA
Floxal Augentropfen	Ofloxacin	S01A	3	1	HA
Flumazenil Kabi 0,1mg/ml	Flumazenil	V03A	1	1	HA
Flutide	Fluticasonpropionat	R03B	5	16	HA

Fosrenol	Lanthan(III)- carbonat	V03A	6	4	HA
Fragmin D Ampulle	Dalteparin-Natrium	B01A	0	2	HA
Frubiase calcium Trinkampullen	Calciumlaktat- Pentahydrat, Calciumglukonat	A12A	1	1	HA
Fucidine Salbe	Fusidinsäure	D06A	3	0	HA
GabaLiquid	Gabapentin	N03A	15	42	HA
Gabapentin	Gabapentin	N03A	118	4	HA
Gastrolux 370mg/ml	Amidotrizoat- Meglumin,Natrium- amidotrizoat	V08A	3	1	HA
Gelafundin ISO	Gelatinepoly- succinat	B05A	1	0	HA
Glaupax 250mg	Acetazolamid	S01E	2	1	HA
Glucantime	Meglumin- Antimonat	QP51A	3	0	Import
H2 Blocker 200mg/2ml	Cimetidin	A02B	2	0	HA
HCT-Gamma	Hydrochlorothiazid	C03A	3	1	HA
Heparin Salbe 30.000 I.E. und 60.000 I.E.	Heparin-Natrium	C05B	1	0	HA
Heparin- Natrium Inj.	Heparin	B01A	1	0	HA
Hevert-Dorm	Diphenhydramin- hydrochlorid	N05C	2	0	HA
Histacalmine	Hydroxyzin	QR06A	6	11	Import
Humanes Albumin	Humanalbumin	B05A	13	3	HA
Hylartil vet 20mg	Hyaluronsäure	QM09 A	1	0	Tierart
Imaverol Waschlösung	Enilconazol	QD01A	0	1	Tierart
Imizol	Imidocarb	QP51A	2	0	Import
Immiticide	Melarsamin	QP51A	3	0	Import
Imurek	Azathioprin	L04A	1	0	HA
Inflanefran	Prednisolonacetat	S01B	3	0	HA
Insuman Rapid	Insulin	A10A	1	0	HA
Intra Epicaine	Mepivacainhydro- chlorid	QN01B	2	0	Tierart
Isaderm	Betamethasonva- lerat, Fusidinsäure	QD07C	0	4	Tierart
Isopto Max Augensalbe	Dexamethason, Neomycinsulfat, Polymyxin-B-Sulfat	S01C	2	3	HA
Itrafungol Lösung	Itraconazol	QJ02A	1	0	Tierart
Kaliumchlorid	Kaliumchlorid	B05X	35	11	HA
Ketovision	Ketorolac	S01B	38	7	HA
Lantus	Insulin	A10A	0	11	HA
Latanoprost- POS 2,5ml	Latanoprost	S01E	2	0	HA
Leisguard	Domperidon	QP51A	2	0	Import
Leukeran	Chlorambucil	L01A	7	6	HA

Levemir	Insulin	A10A	1	0	HA
Levetiracetam Inj.	Levetiracetam	N03A	26	11	HA
Levetiracetam Lösung zum Einnehmen	Levetiracetam	N03A	3	1	HA
Levetiracetam Tbl.	Levetiracetam	N03A	56	9	HA
Lidocain HCL 2 % + Lidocard	Lidocainhydrochlorid	C01B	30	10	HA
Lipofundin	Sojaöl, raffiniert, Triglyceride, mittelkettige	B05B	4	0	HA
Luminal Ampulle	Phenobarbital	N03A	13	10	HA
Luminaletten Vet	Phenobarbital	QN03A	0	11	Tierart
Lyrica	Pregabalin	N03A	1	0	HA
Mannitol 20 % Infusionslösung	Mannitol	B05B	1	0	HA
MCP Ampulle	Metoclopramidhydrochlorid	A03F	2	0	HA
Mestinon	Pyridostigminbromid	N07A	2	2	HA
Metronidazol Artesan 250mg	Metronidazol	J01X	2	1	HA
Metronidazol Inj.	Metronidazol	J01X	12	6	HA
Microlax Rektal	Natriumcitrat	A06A	10	41	HA
Micropaque	Bariumsulfat	V08B	2	0	HA
Midazolam	Midazolam	N05C	27	11	HA
Milteforan	Miltefosin	QP51	2	0	Import
Minirin	Desmopressin	H01B	3	0	HA
Mirtazapin	Mirtazapin	N06A	40	92	HA
Mitoxantron	Mitoxantron	L01D	1	0	HA
Morphin Injektionslösung	Morphinsulfat	N02A	5	0	HA
Mowel	Mycophenolatmofetil	L04A	12	5	HA
Mucofalc	Flohsamenschalen	A06A	1	0	HA
Mydriaticum Stulln	Tropicamid	S01F	12	3	HA
Myocholine-Glenwood	Bethanecholchlorid	N07A	3	1	HA
NaCL Spüllösung	Natriumchlorid	V07A	58	18	HA
Naloxon	Naloxonhydrochlorid	V03A	5	0	HA
Natriumphosphat	Natriumphosphat	B05X	1	1	HA
Natulan	Procarbazinehydrochlorid	L01X	2	0	HA
Neocarbo	Carboplatin	L01X	1	0	HA

Neostig Ampulle	Neostigminmetil-sulfat	N07A	0	1	HA
Neosynephrin POS Augentropfen	Phenylephrin-HCl	S01F	4	0	HA
Neurotranq	Acepromazinmaleat	QN05A	4	0	Import
Nexium	Esomeprazol	A02B	163	85	HA
Novalgin Tropfen	Metamizol-Natrium-Monohydrat	N02B	2	0	HA
Novalgin Zäpfchen	Metamizol-Natrium-Monohydrat	N02B	104	0	HA
Novaminsulfon Inj.	Metamizol	QN02B	0	44	Tierart
Novaminsulfon Tbl.	Metamizol	N02B	326	51	HA
Novaminsulfon Tropfen	Metamizol	N02B	12	8	HA
Nutriflex	Aminosäuren	B05B	6	0	HA
Omeprazol Tbl.	Omeprazol	A02B	242	54	HA
Ondansetron Ampulle	Ondansetron	A04A	26	8	HA
Ondansetron Tbl.	Ondansetron	A04A	7	2	HA
Ortoton Ampulle	Methocarbamol	M03B	1	0	HA
Ortoton Tbl.	Methocarbamol	M03B	1	0	HA
Osmofundin-Infusionslösung	Mannitol	B05B	30	13	HA
Oxytetracyclin Augensalbe	Oxytetracyclin-hydrochlorid	S01A	1	3	HA
Oxytocin 10 I.E./ml	Oxytocin	H01B	1	1	HA
Palladia	Toceranib	QL01E	0	3	Tierart
Panthenol-Salbe	Dexpanthenol	S01X	4	0	HA
Paracodin Tbl.	Dihydrocodein	R05D	8	0	HA
Paracodin Tropfen	Dihydrocodein	R05D	3	0	HA
Peritol	Cyproheptadin-HCl	R06A	0	1	HA
Peritrast 300	Amidotrizoesäure-Lysin-Salz, Natrium-amidotrizoat	V08A	2	2	HA
Pexion	Imepitoin	QN03A	0	1	Tierart
Phenasol	Chlorphenamin	QR06A	30	5	Tierart
Piroxicam	Piroxicam	M01A	5	0	HA
Posifenicol Augensalbe	Chloramphenicol	S01A	5	1	HA
Postericort	Hydrocortison-aceponat	D07A	1	0	HA
Prednisolon 2mg	Prednisolon	H02A	26	20	HA
PregaTab/Pregabalin	Pregabalin	N03A	35	10	HA
Prilactone	Spironolacton	QC03D	0	1	Tierart

Privigen	Immunglobuline	J06B	0	1	HA
Proparacain Augentropfen	Proxymetacain	S01H	14	4	HA
Protamin ME	Protaminhydrochlorid	V03A	1	0	HA
Pädiafusin	Elektrolyte mit Kohlenhydraten	B05B	0	1	HA
Ranitic Inj.	Ranitidin	A02B	5	2	HA
Ranitidin Tbl.	Ranitidin	A02B	2	3	HA
Resolor	Prucaloprid	A06A	0	1	HA
Ringer Ecobag	Lactat, Kalium, Natrium	B05B	12	0	HA
Robinul Inj.	Glycopyrroniumbromid	A03A	4	6	HA
Rocaltrol	Calcitriol	A11C	1	0	HA
Ronaxan Tbl.	Doxycyclinhyclat	QJ01A	0	1	Tierart
Semintra	Telmisartan	QC09C	4	0	Tierart
Sildenafil	Sildenafil	G04B	7	1	HA
Sileo	Dexmedetomidinhydrochlorid	QN05C	0	2	Tierart
Solu-Decortin H	Natrium(prednison-21-succinat)	H02A	1	0	HA
Solutrast	Iopamidol	V08A	7	1	HA
Sono Vue Set	Schwefelhexafluorid	V08D	5	0	HA
Sotalol	Sotalolhydrochlorid	C07A	16	0	HA
Sterofundin (HM)	Natriumchlorid, Kaliumchlorid	B05B	26	108	HA
Sucrabest Granulat	Sucralfat	A02B	58	14	HA
Sucrabest Tbl.	Sucralfat	A02B	96	7	HA
Suprane 240ml	Desfluran	N01A	1	0	HA
Suprarenin (25ml + 1ml-Ampullen)	Epinephrinhydrochlorid	C01C	17	6	HA
Synacthen	Tetracosactid	H01A	19	0	HA
Tensolvat 50.000 I.E.	Heparin und Salze, Hydroxyethylsilylat, Levomenthol	QM02A	1	0	Tierart
Terazosin	Terazosin	G04C	1	14	HA
Terbutalin	Terbutalin	R03C	2	7	HA
Tetraspan	Hydroxyethylstärke	B05A	13	1	HA
Theophyllin	Theophyllin	R03D	24	0	HA
Thilorbin 0,4 mg/ml Augentropfen	Oxybuprocainhydrochlorid, Fluorescein-Natrium	S01J	20	12	HA
Thyroxin	L-Thyroxin	H03A	1	0	HA
Torem	Torasemidnatrium	C03C	1	0	HA
Tralieve Tbl.	Tramadolhydrochlorid	QN02A	0	49	Tierart
Tranquisol P	Acepromazinmaleat	QN05A	6	0	Tierart

Traumasept Vaginal-zäpfchen	Povidon-Iod	G01A	2	0	HA
Triamhexal 10 ISU	Triamcinolon-acetonid	H02A	8	0	HA
TSO-Tabletten	Sulfadiazin, Trimethoprim	QJ01E	0	2	Tierart
Tylogran	Tylosintartrat	QJ01F	14	0	Tierart
Ubretid Tbl.	Distigminbromid	N07A	6	3	HA
UpCard	Torasemid	QC03C	0	19	Tierart
Ursochol	Ursodesoxycholsäure	A05A	24	14	HA
Ursoferran	Eisendextran	QB03A	5	10	Tierart
Vetmedin Inj.	Pimobendan	QC01C	0	1	Tierart
Vetmedin Tbl.	Pimobendan	QC01C	0	15	Tierart
Vinblastinsulfat	Vinblastin	L01C	9	1	HA
Vincristin	Vincristin	L01C	19	5	HA
Virupos	Aciclovir	S01A	1	0	HA
Vitamin B1 Inj.	Vitamin B1	A11D	0	15	HA
Vitamin B12 Inj.	Vitamin B12	B03B	5	3	HA
Vitamin E + Selen Inj.	Vitamin E, Selen	QA11J	0	3	Tierart
Vitamin K Tbl.	Vitamin K	QB02B	0	2	Tierart
Vitamin K1 Ampulle	Vitamin K	QB02B	0	1	Tierart
Volon A Ampulle	Triamcinolon-acetonid	H02A	2	0	HA
Voluven	Poly[O-(2-hydroxyethyl)]stärke	B05A	15	6	HA
Xylocain Gel 2 %	Lidocainhydrochlorid	N01B	16	6	HA
Zoledronsäure	Zoledronsäure	M05B	2	0	HA
Zonegran	Zonisamid	N03A	0	1	HA

3. Aufschlüsselung der in den Kliniken umgewidmeten (Tier-)Arzneimittel nach ATC-Codes

Nervensystem

Level 2 and 3 ATC classification	Medicines (n)	Prescriptions (n)
N01 Anaesthetics	6	51
N01A Anaesthetics, general	2	3
N01B Anaesthetics, local	4	48
N02 Analgesics	9	682
N02A Opioids	4	135
N02B Other analgesics and antipyretics	5	547

N03 Antiepileptics	11	367
N03A Antiepileptics	11	367
N04 Anti-Parkinson drugs	1	12
N04B Dopaminergic agents	1	12
N05 Psycholeptics	10	251
N05A Antipsychotics	2	10
N05B Anxiolytics	4	86
N05C Hypnotics and sedatives	4	155
N06 Psychoanaleptics	1	132
N06A Antidepressants	1	132
N07 Other nervous system drugs	4	18
N07A Parasympathomimetics	4	18

Alimentäres System und Stoffwechsel

Level 2 and 3 ATC classification	Medicines (n)	Prescriptions (n)
A01 Stomatological preparations	2	7
A01A Stomatological preparations	2	7
A02 Drugs for acid related disorders	10	783
A02B Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (GORD)	10	783
A03 Drugs for functional gastrointestinal disorders	3	212
A03A Drugs for functional gastrointestinal disorders	1	10
A03B Belladonna and derivatives, plain	2	202
A03F Propulsives	1	2
A04 Antiemetics and antinauseants	3	145
A04A Antiemetics and antinauseants	3	145
A05 Bile and liver therapy	1	38
A05A Bile therapy	1	38
A06 Drugs for constipation	4	55
A06A Drugs for constipation	4	55
A10 Drugs used in diabetes	3	13
A10A Insulins and analogues	3	13

A11 Vitamins	2	16
A11C Vitamin A and D, incl. combinations of the two	1	1
A11D Vitamin B1, plain and in combination with vitamin B6 and B12	1	15
A12 Mineral supplements	3	7
A12A Calcium	2	4
A12C Other mineral supplements	1	3

Antiinfektiva zur systemischen Anwendung

Level 2 and 3 ATC classifications	Medicines (n)	Prescriptions (n)
J01 Antibacterials for systemic use	13	489
J01A Tetracyclines	2	2
J01C Beta-lactam antibacterials, penicillins	1	312
J01D Other beta-lactam antibacterials	3	121
J01E Sulfonamides and trimetoprim	1	2
J01F Macrolides, lincosamides and Streptogramins	4	31
J01X Other antibacterials	2	21
J02 Antimycotics for systemic use	1	1
J02A Antimycotics for systemic use	1	1
J06 Immune sera and immunoglobulins	1	1
J06B Immunoglobulins	1	1

4. Aufschlüsselung der in den UE-Meldungen enthaltenen Humanarzneimittel nach ATC-Codes

Die folgenden Daten stammen aus der Datenbank „VigilanceVet“ und wurden vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit zur Verfügung gestellt.

	all	dog	cat
A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	56	41	0
A02 Drugs for acid related disorders	44	38	0
A02A Antacids	1	1	0
A02B Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (GORD)	43	37	0

A03 Drugs for functional gastrointestinal disorders	3	1	2
A03B Belladonna and derivatives, plain	2	1	1
A03F Propulsives	1	0	1
A04 Antiemetics and antinauseants	1	0	1
A04A Antiemetics and antinauseants	1	0	1
A06 Drugs for constipation	2	1	1
A06A Drugs for constipation	2	1	1
A07 Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/ antiinfective agents	2	1	1
A07B Intestinal adsorbents	1	0	1
A07D Antipropulsives	1	1	0
A10 Drugs used in diabetes	3	0	3
A10A Insulins and analogues	3	0	3
A12 Mineral supplements	1	0	1
A12B Potassium	1	0	1
B BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	21	15	6
B01 Antithrombotic agents	4	3	1
B01A Antithrombotic agents	4	3	1
B02 Antihemorrhagics	2	1	1
B02B Vitamin K and other haemostatics	2	1	1
B03 Antianemic preparations	3	2	1
B03B Vitamin B12 and folic acid	1	1	0
B03X Other antianemic preparations	2	1	1
B05 Blood substitutes and perfusion solutions	12	9	3
B05A Blood and related products	1	1	0
B05B I.v. solutions	11	8	3
C CARDIOVASCULAR SYSTEM	24	17	7
C01 Cardiac therapy	9	8	1
C01A Cardiac glycosides	6	5	1
C01B Antiarrhythmics, class I and III	3	3	0
C03 Diuretics	6	3	3
C03C High-ceiling diuretics	6	3	3
C07 Beta blocking agents	2	1	1
C07A Beta blocking agents	2	1	1
C08 Calcium channel blockers	3	1	2
C08D Selective calcium channel blockers with direct cardiac effects	3	1	2
C09 Agents acting on the renin-angiotensin system	4	4	0
C09A ACE inhibitors, plain	2	2	0
C09B ACE inhibitors, combinations	1	1	0
C09C Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain	1	1	0
D DERMATOLOGICALS	4	3	1
D01 Antifungals for dermatological use	1	0	1
D01A Antifungals for topical use	1	0	1
D08 Antiseptics and disinfectants	2	2	0
D08A Antiseptics and disinfectants	2	2	0

D11 Other dermatological preparations	1	1	0
D11A Other dermatological preparations	1	1	0
G GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	5	4	1
G03 Sex hormones and modulators of the genital system	3	2	1
G03C Oestrogens	2	2	0
G03H Antiandrogens	1	0	1
G04 Urologicals	2	2	0
G04B Urologicals	2	2	0
H SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS	14	11	3
H01 Pituitary and hypothalamic hormones and analogues	2	2	0
H01B Posterior pituitary lobe hormones	2	2	0
H02 Corticosteroids for systemic use	8	7	1
H02A Corticosteroids for systemic use, plain	8	7	1
H03 Thyroid therapy	4	2	2
H03A Thyroid preparations	2	2	0
H03B Antithyroid preparations	2	0	2
J ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	48	43	5
J01 Antibacterials for systemic use	47	42	5
J01A Tetracyclines	2	2	0
J01C Beta-lactam antibacterials, penicillins	33	31	2
J01D Other beta-lactam antibacterials	2	2	0
J01E Sulfonamides and trimethoprim	1	1	0
J01X Other antibacterials	9	6	3
J02 Antimycotics for systemic use	1	1	0
J02A Antimycotics for systemic use	1	1	0
L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	10	9	1
L01 Antineoplastic agents	6	5	1
L01A Alkylating agents	2	1	1
L01C Plant alkaloids and other natural products	2	2	0
L01D Cytotoxic antibiotics and related substances	1	1	0
L01X Other antineoplastic agents	1	1	0
L04 Immunosuppressants	4	4	0
L04A Immunosuppressants	4	4	0
M MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	3	2	1
M01 Antiinflammatory and antirheumatic products	1	0	1
M01A Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	1	0	1
M04 Antigout preparations	2	2	0
M04A Antigout preparations	2	2	0
N NERVOUS SYSTEM	136	116	20
N01 Anesthetics	9	6	3
N01A Anaesthetics, general	9	6	3
N02 Analgesics	35	31	4
N02A Opioids	1	1	0
N02B Other analgesics and antipyretics	34	30	4

N03 Antiepileptics	52	50	2
N03A Antiepileptics	52	50	2
N04 Anti-parkinson drugs	1	1	0
N04B Dopaminergic agents	1	1	0
N05 Psycholeptics	31	23	8
N05B Anxiolytics	25	21	4
N05C Hypnotics and sedatives	6	2	4
N06 Psychoanaleptics	4	2	0
N06A Antidepressants	4	2	0
N07 Other nervous system drugs	4	3	1
N07A Parasympathomimetics	4	3	1
R RESPIRATORY SYSTEM	13	4	9
R03 Drugs for obstructive airway diseases	5	2	3
R03A Adrenergics, inhalants	2	0	2
R03B Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants	1	1	0
R03D Other systemic drugs for obstructive airway diseases	2	1	1
R05 Cough and cold preparations	1	0	1
R05C Expectorants, excl. combinations with cough suppressants	1	0	1
R06 Antihistamines for systemic use	6	2	4
R06A Antihistamines for systemic use	6	2	0
R07 Other respiratory system products	1	0	1
R07A Other respiratory system products	1	0	1
S SENSORY ORGANS	27	18	9
S01 Ophthalmologicals	25	17	8
S01A Antiinfectives	6	5	1
S01B Antiinflammatory agents	2	2	0
S01C Antiinflammatory agents and antiinfectives in combination	5	3	2
S01E Antiglaucoma preparations and miotics	3	3	0
S01F Mydriatics and cycloplegics	3	0	3
S01H Local anaesthetics	3	2	1
S01X Other ophthalmologicals	3	2	1
S03 Ophthalmological and otological preparations	2	1	1
S03A Antiinfectives	2	1	1
V VARIOUS	9	7	2
V03 All other therapeutic products	3	2	1
V03A All other therapeutic products	3	2	1
V08 Contrast media	6	5	1
V08A X-ray contrast media, iodinated	4	4	0
V08D Ultrasound contrast media	1	1	0

XI. DANKSAGUNG

Allen voran danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hermann Ammer für die hervorragende Betreuung meiner Promotion. Seine Unterstützung und sein außerordentliches Engagement für seine Doktoranden, auch über die Belange der Promotion hinaus, haben mich sehr beeindruckt. Mit seiner hilfsbereiten, positiven und stets motivierenden Art hat er entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Meyer-Lindenberg und Frau Prof. Dr. Hartmann bedanken, dass sie mir Zugang zu ihren Kliniken und Patientendaten gewährt haben. In diesem Zuge gilt mein Dank auch Herrn Dr. René Dörfelt, und Norbert Klaus, die mich in das Praxisverwaltungsprogramm Vetera und die Abläufe an der Klinikapotheke der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München eingearbeitet haben.

Vielen Dank auch an Frau Dr. Katrin Kirsch und ihre Kolleginnen vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, die nicht nur die Pharmakovigilanz-Daten bereitgestellt haben, sondern auch stets für fachliche Fragen zur Verfügung standen.

Schließlich möchte ich noch ein herzliches Dankeschön an meine Familie richten. Ich danke meinen Eltern, meinen beiden Schwestern und meinem Freund Jens für die Motivation, die Unterstützung und den liebevollen Rückhalt, auf den ich mich immer verlassen kann.