



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Humanexpositionen mit Tierarzneimitteln

Ein Pharmakovigilanz-Pilotprojekt von GIZ Mainz
und BVL



Gesetzliche Grundlagen

- VO (EU) 2019/6 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG ist anzuwenden seit 28.01.2022
- Artikel 73 (2) VO (EU) 2019/6: „Die zuständigen Behörden [...] ergreifen geeignete Maßnahmen, um Instrumente für die Meldung folgender mutmaßlich unerwünschter Ereignisse zur Verfügung zu stellen, und rufen dazu auf, solche Meldungen zu erstatten: [...]“
 - d) schädliche Reaktionen bei Menschen auf den Kontakt mit einem Tierarzneimittel,“
- Die Überwachung der Tierarzneimittelsicherheit erfolgt entsprechend der VO (EU) 2019/6 vorrangig im Rahmen des Signalmanagementprozesses nach Artikel 81
 - Signaldetektion (im Sinne des statistischen Verfahrens) ist auf große Zahl Anzahl von strukturierten Datensätzen angewiesen
- Neu: Tierarzneimittel national in Tierarzneimittelgesetz (TAMG) geregelt, nicht mehr im AMG
 - Wegfall von Periodic Safety Update Reports, Renewals, Stufenplan



UNIVERSITÄTS**medizin.**

MAINZ

Humanexpositionen mit Tierarzneimitteln

**Ein Pharmakovigilanz-Pilotprojekt
von GIZ Mainz und BVL**

Jahrestagung der Gesellschaft für Klinische Toxikologie
Berlin - 11. November 2022

C. Starck, V. Tsatsari, D. Eckart, O. Sauer, A. Stürer

Hintergrund & Methodik

- GIZ erhält auch Daten zu Tierarzneimittel(TAM)-Expositionen
- Pilotstudie GIZ Mainz und BVL seit Oktober 2021 über 2 Jahre
- GIZ-Daten relevant für TAM-Pharmakovigilanz?

Vorbereitung:

- Seit > 25 Jahren etabliertes Pharmakovigilanz System im GIZ Mainz
- Zusammenführung der Produktlisten des BVL (ca. 3 500 TAM) und des GIZ (ca. 2 200 TAM)
→ Ergebnis nach Überarbeitung: 4 700 TAM

Ausführung:

- Werktägliche Fallidentifikation und anschließende Qualitätskontrolle
- Meldung der symptomatischen Fälle mit Tierarzneimittel-Expositionen beim Menschen ans BVL

→ Analyse und Präsentation des 1. Projekt-Jahres

Fallzahlen

Untersuchungszeitraum 01.10.2021 – 30.09.2022

GESAMT

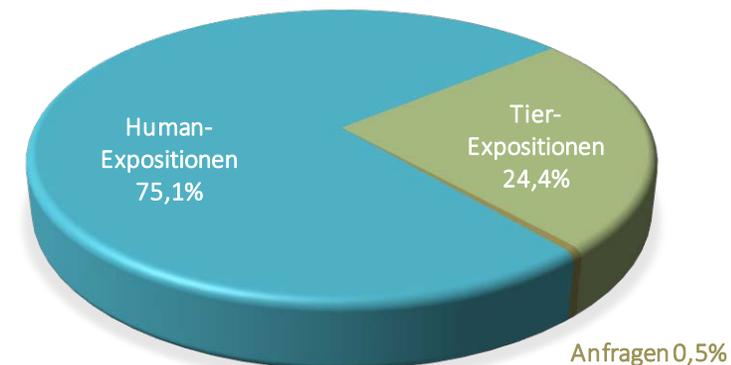
Fallzahl	35 875
Human-Exposition	33 076 (92%)
Tier-Exposition	1 686 (5%)
Prophylakt. Anfragen	1 113 (3%)



TIERARZNEIMITTEL

Fallzahl 193 (0,5% von GESAMT)

Human-Expositionen	145 (75,1%)
Tier-Expositionen	47 (24,4%)
Prophylakt. Anfragen	1 (0,5%)



Vorgehen

Werktägliche Sichtung aller Fälle mit Tierarzneimitteln (n=193)

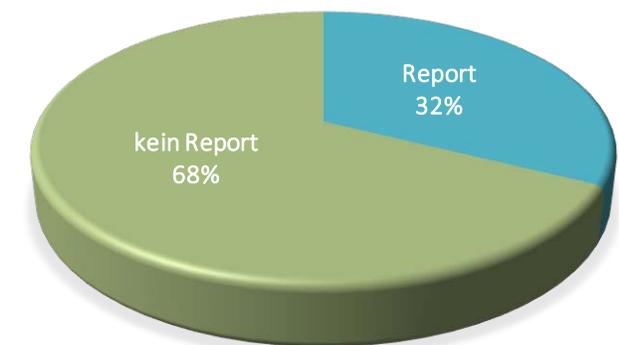
Selektion der Human-Expositionen mit Tierarzneimitteln (n=145)

Asymptomatische Fälle → Keine Meldung ans BVL (n=98)

Symptomatische Fälle → Meldung ans BVL (n=47)



Report ans BVL

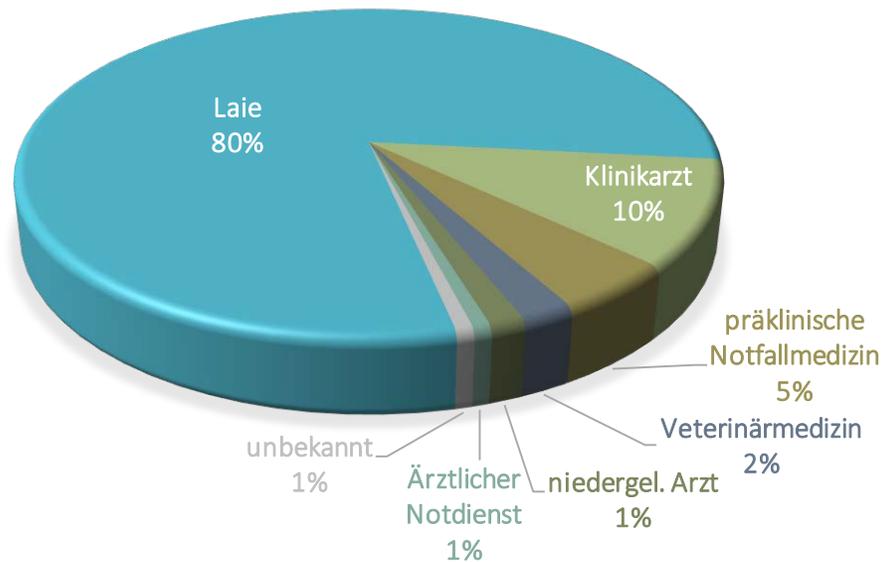


Human-Expositionen mit Tierarzneimitteln

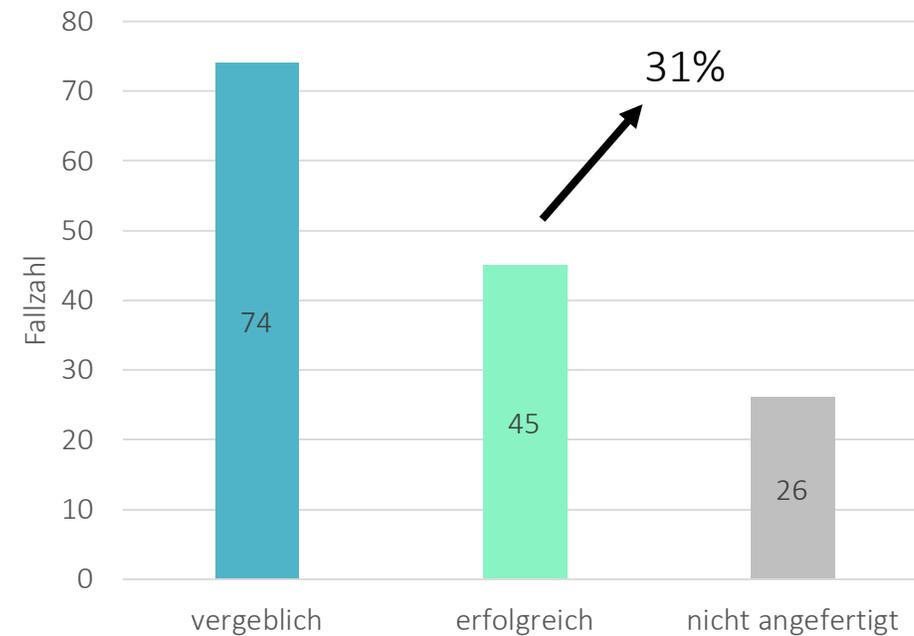
Symptomatische und asymptomatische Fälle
(n=145)

Anrufer & Follow Up

ANRUFER (n=145)

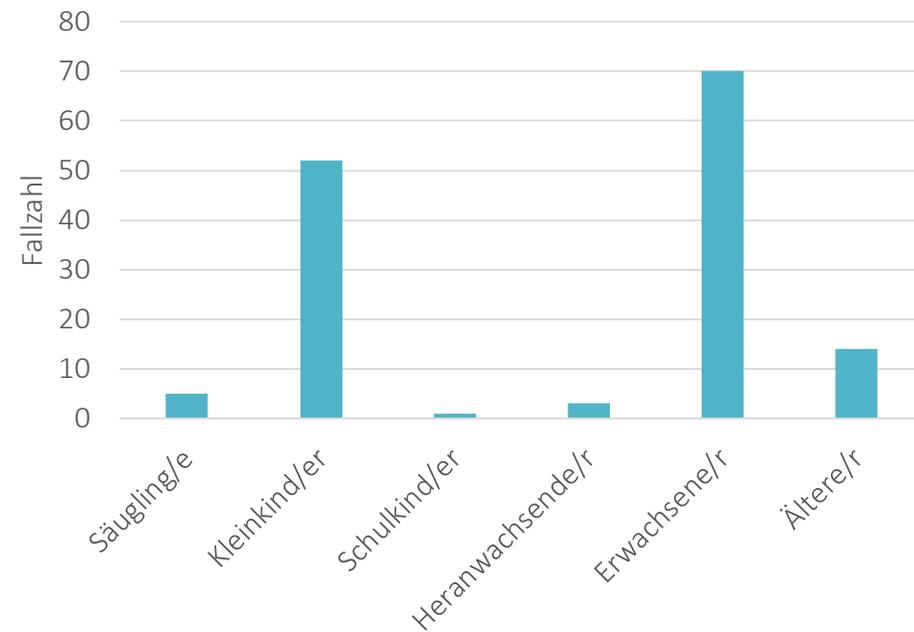


SCHRIFTLICHES FOLLOW-UP (FUP) (n=145)

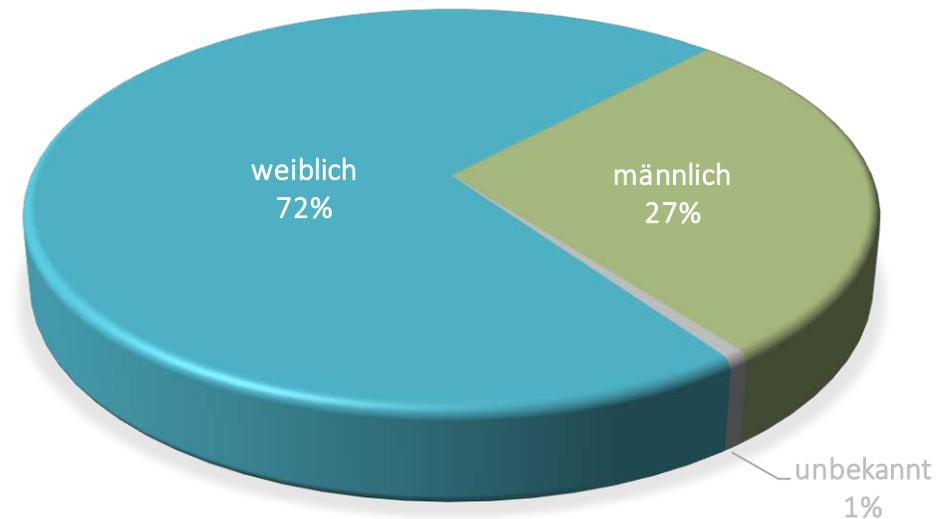


Altersgruppen & Geschlecht

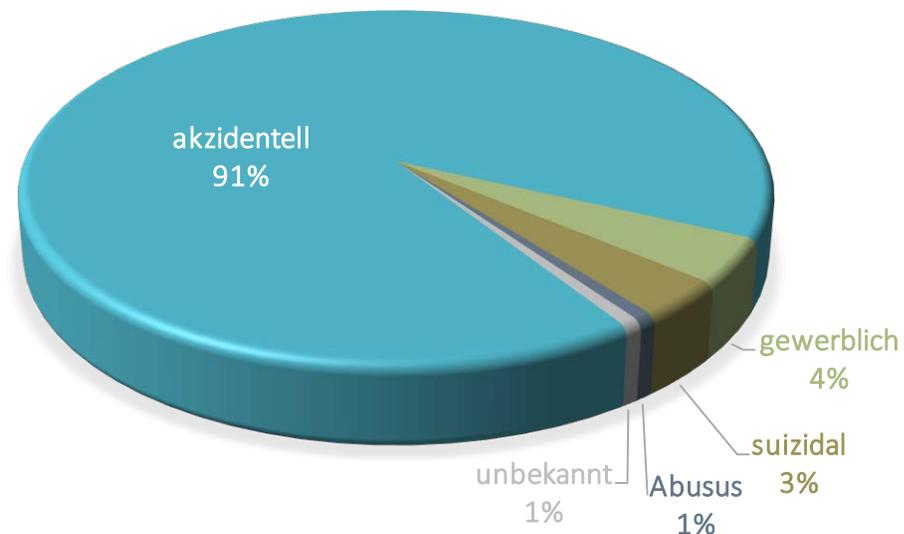
ALTERSGRUPPEN (n=145)



GESCHLECHT (n=145)



Ätiologie (n=145)



Ätiologie	Fallzahl
akzidentell	132
gewerblich	6
suizidal	5
Abusus	1
unbekannt	1

akzidentell

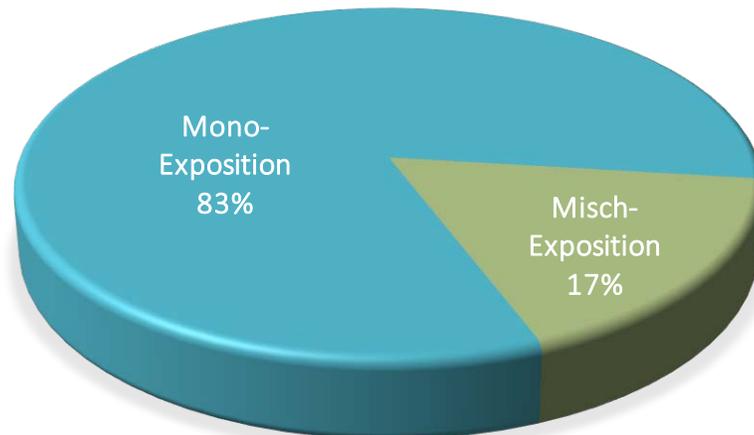
- Verwechslung in mind. 31% der Fälle
- Exposition während oder nach Anwendung am Tier

gewerblich

- Beim Impfen (n=3) oder Einschläfern (n=3)

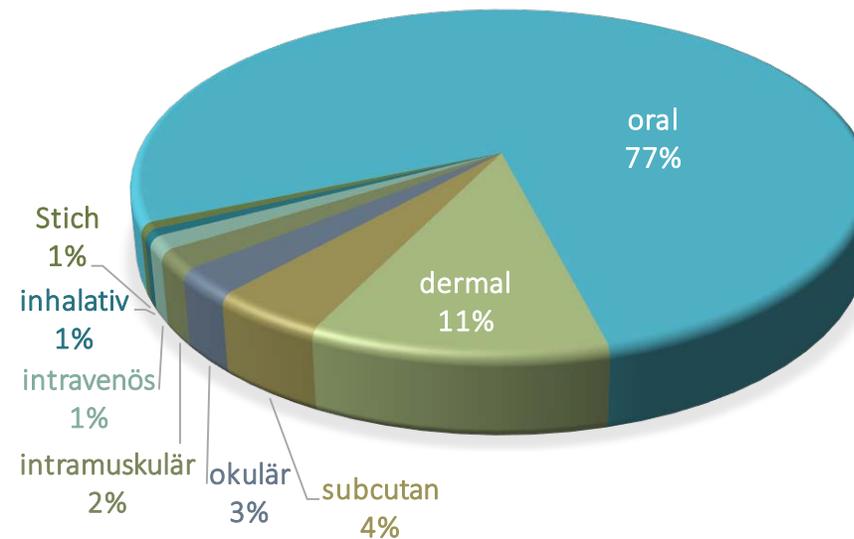
Mono-/Misch-Expositionen

(n=145)



Aufnahmeroute

(n=159)

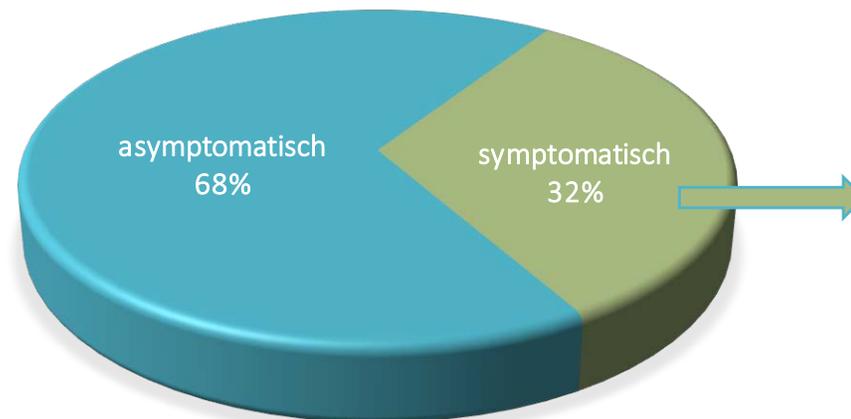


Aufnahmeroute	Anzahl
oral	123
dermal	18
subcutan	7
okulär	4
intramuskulär	3
intravenös	2
inhalativ	1
Stich	1

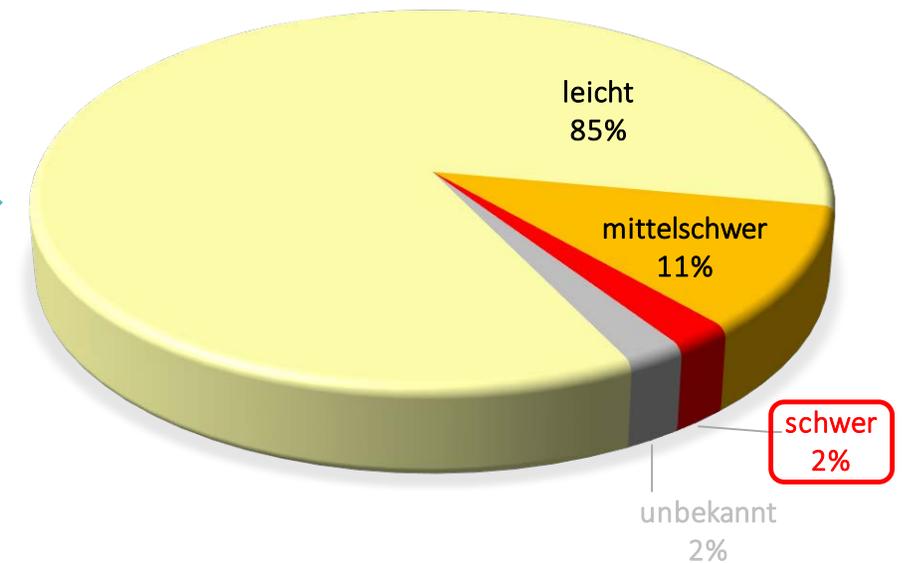
Schweregrad (PSS)

ALLE FÄLLE (n=145)

Schweregrad	Fallzahl
asymptomatisch	98
leicht	40
mittelschwer	5
schwer	1
unbekannt	1

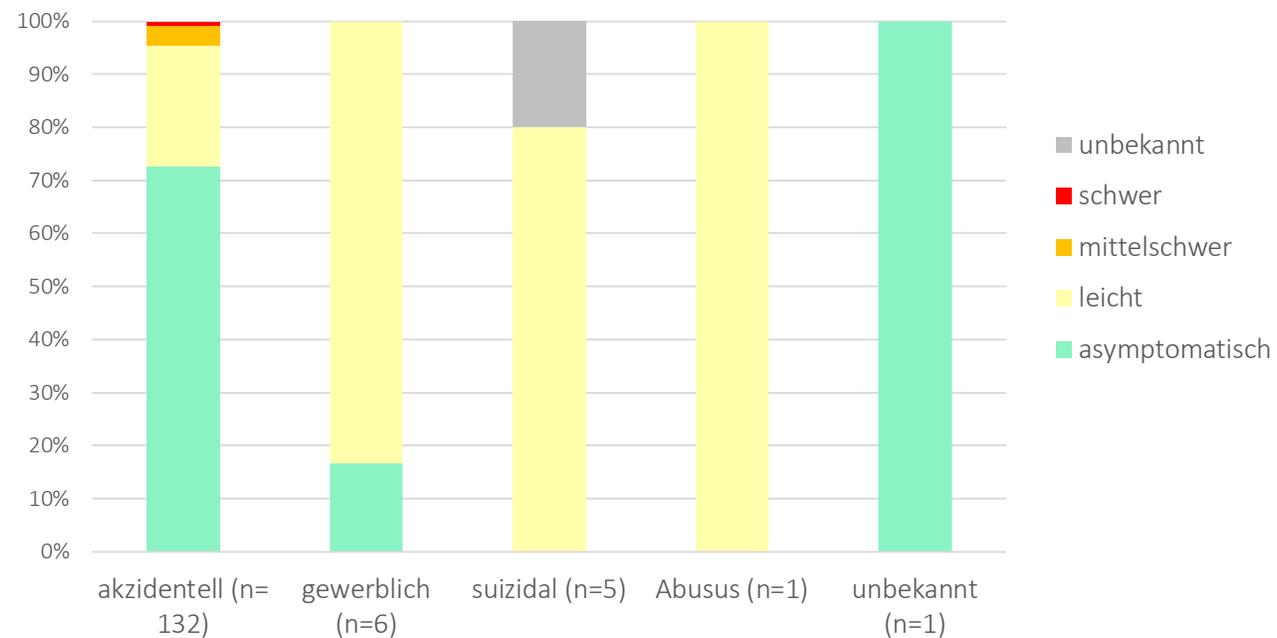


SYMPTOMATISCHE FÄLLE
(n=47)

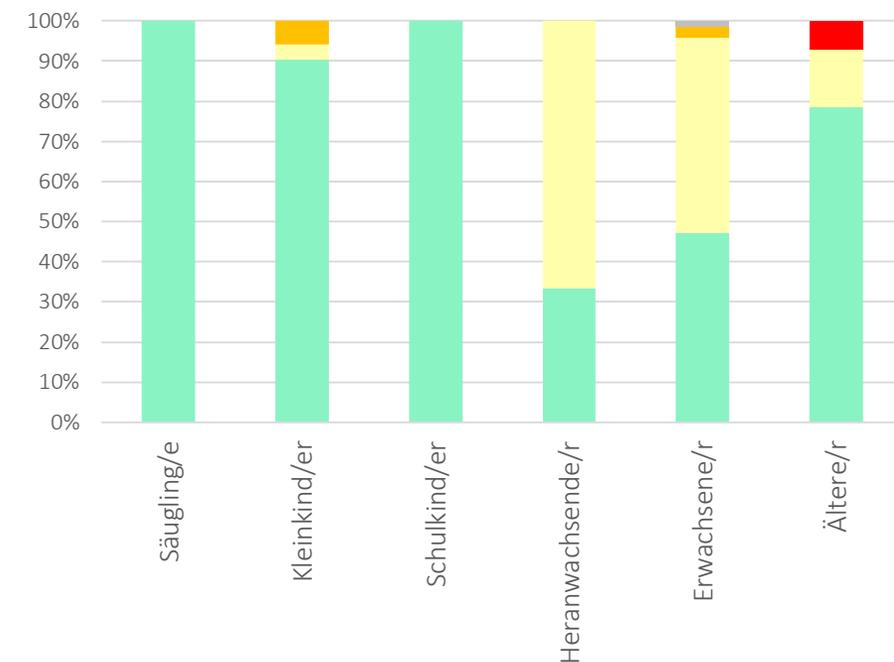


Max. Schweregrad (PSS) - differenziert

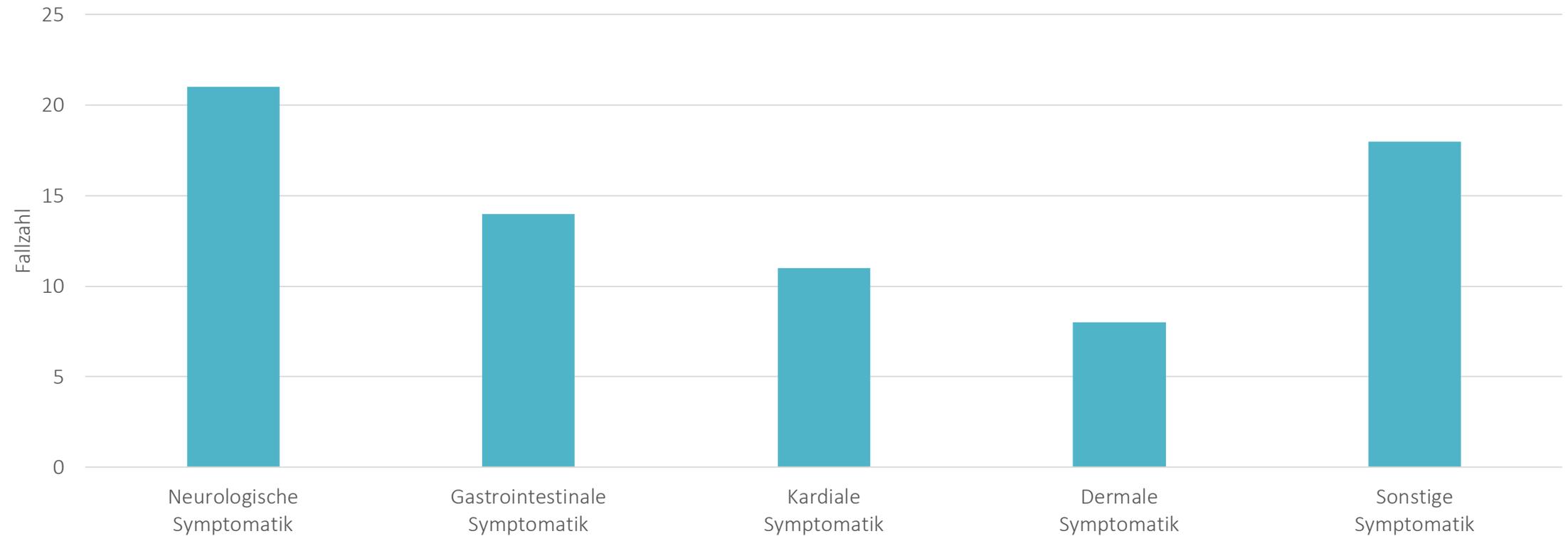
ÄTIOLOGIE x PSS MAX (n=145)



ALTERSGRUPPE x PSS MAX (n=145)



Symptomatik



Gegenüberstellung Schweregrad

Fälle mit FUP (n=45)

Schweregrad	Initial (Fallzahl)	Im Verlauf (Fallzahl)
asymptomatisch	33	26
leicht	12	15
mittelschwer	0	3
schwer	0	1

The diagram illustrates the progression of cases from initial severity to follow-up (FUP) severity. The initial severity levels are: asymptomatic (33), light (12), medium (0), and severe (0). The follow-up severity levels are: asymptomatic (26), light (15), medium (3), and severe (1). The transitions are: 6x from asymptomatic to light, 1x from asymptomatic to medium, 2x from light to medium, 1x from light to severe, and 1x from medium to severe.

→ Verschlechterung im Verlauf bei 22% der Fälle mit FUP



Bericht eines unerwünschten Ereignisses (UE) aufgenommen vom GIZ Mainz, eingegangen beim BVL am 15.06.2022:

- telefonische Beratung eines Klinikarztes durch GIZ Mainz:
 - Ein männlicher Patient (72 Jahre, 100 kg Körpergewicht) mit einer vorbestehenden Herzerkrankung nahm versehentlich eine Tablette eines Tierarzneimittels für Pferde mit 1 mg Pergolid ein, die er mit seinem eigenen Herzmedikament verwechselte
 - Aufnahme auf eine Intensivstation, beobachtete Symptome: Bradykardie, Hypertonie, Übelkeit, Schläfrigkeit, Würgen (initial), Hypoxie, Rechtsschenkelblock (unbekannt, ob vorbestehend)
 - Ergriffene Notfallmaßnahmen: Pulskontrolle, Blutdruckkontrolle, Sauerstoffsättigung (<90%, mit 3–4l O₂ bei 99%), Verabreichung von Aktivkohle



Follow-up erhalten am 22.07.2022:

- Am frühen Abend (Anm.: des Aufnahmetages) kam es bei dem ansonsten unauffälligen Patienten plötzlich zu einer Asystolie von insgesamt 52 Sekunden Dauer. Der Patient, der zu diesem Zeitpunkt auf der Bettkante saß, kollabierte und wurde sofort ins Bett gelegt und eine kurze Herzdruckmassage durchgeführt. Diese führte sofort und ohne weitere Maßnahmen zur Wiederherstellung des Kreislaufs.
- Der Patient wurde zwei weitere Halbwertszeiten lang am Monitor überwacht
- Entlassung: Patient wach, orientiert, symptomfrei, mit stabilem Sinusrhythmus.



Pergolidhaltige Tabletten für Pferde

- Synthetisches Mutterkornderivat, potenter, lang wirksamer selektiver Dopaminrezeptor–Agonist mit Wirkungen hauptsächlich auf D2– und weniger auf D1–Dopaminrezeptoren.
- Symptomatische Behandlung der durch eine Dysfunktion der Pars intermedia der Hypophyse (PPID) bedingten klinischen Symptome (Equines Cushing–Syndrom).
- Unerwünschte Wirkungen bei der Zieltierart: Inappetenz, vorübergehende Anorexie und Lethargie, leichte Anzeichen zentralnervöser Störung (z. B. leichte Niedergeschlagenheit oder leichte Ataxie), Diarrhö, Kolik, Schwitzen.



©julia_siomuha stock adobe



Übersicht und Meldequellen

- 07/2022 nationales Signal: Häufung klinisch relevanter Fälle von Verwechslung – 4 Fälle seit März 2022 (Zeitraum: 5 Monate) vs. 9 Fälle zwischen 2015 und 2021 (Zeitraum 7 Jahre)
- **Alle Fälle aus 2022 vom GIZ Mainz**
- Auswertung der Daten aus der europäischen UE-Datenbank EVvet:
 - 114 unerwünschte Ereignisse, die seit 2013 beim Menschen gemeldet wurden (Stand: 16.08.2022).
 - Die meisten Fälle wurden aus Frankreich (44), Belgien (27), den Vereinigten Staaten (17), Deutschland (13) und dem Vereinigten Königreich (8) gemeldet.
 - FR: seit 09/2017 werden durch das Netzwerk der CAPTVs (Centres antipoison et de toxicovigilance) UE bei Menschen über das CPVL (Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon) an das Pharmakovigilanzsystem der ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) gemeldet¹
 - Auch Fälle aus BE und USA stammen laut Fallberichten weit überwiegend aus GIZ

1. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2019, Cas d'expositions humaines à des médicaments vétérinaires, Étude rétrospective des cas d'événements indésirables de médicaments vétérinaires survenus chez l'homme, enregistrés dans la base de pharmacovigilance vétérinaire, en 2018



Expositionswege – Ursachen – Altersgruppen – Dosen

- Exposition meist oral (95 Fälle), andere Wege sind dermal oder vermutlich inhalative Exposition oder beides.
- Ursachen für die orale Aufnahme: Verwechslung mit der eigenen Medikation (34), versehentliche Aufnahme (22) (z. B. Aufnahme von Lebensmitteln, die für die Medikation von Pferden zubereitet wurden), versehentliche Aufnahme durch Kinder (8), (para)suizidal (2).
- Gemeldete Altersgruppen: Erwachsene (61), ältere Menschen (22), Kinder (8), Jugendliche (2).
- Aufgenommene Mengen: Spuren bis 10 mg. In den meisten Fällen wurden 1 mg (52) oder weniger (26) eingenommen.
- Größere Mengen (3–10 mg), wurden entweder unbeabsichtigt von Kindern oder von Jugendlichen in (para)suizidaler Absicht eingenommen



Änderungen der Fachinformation

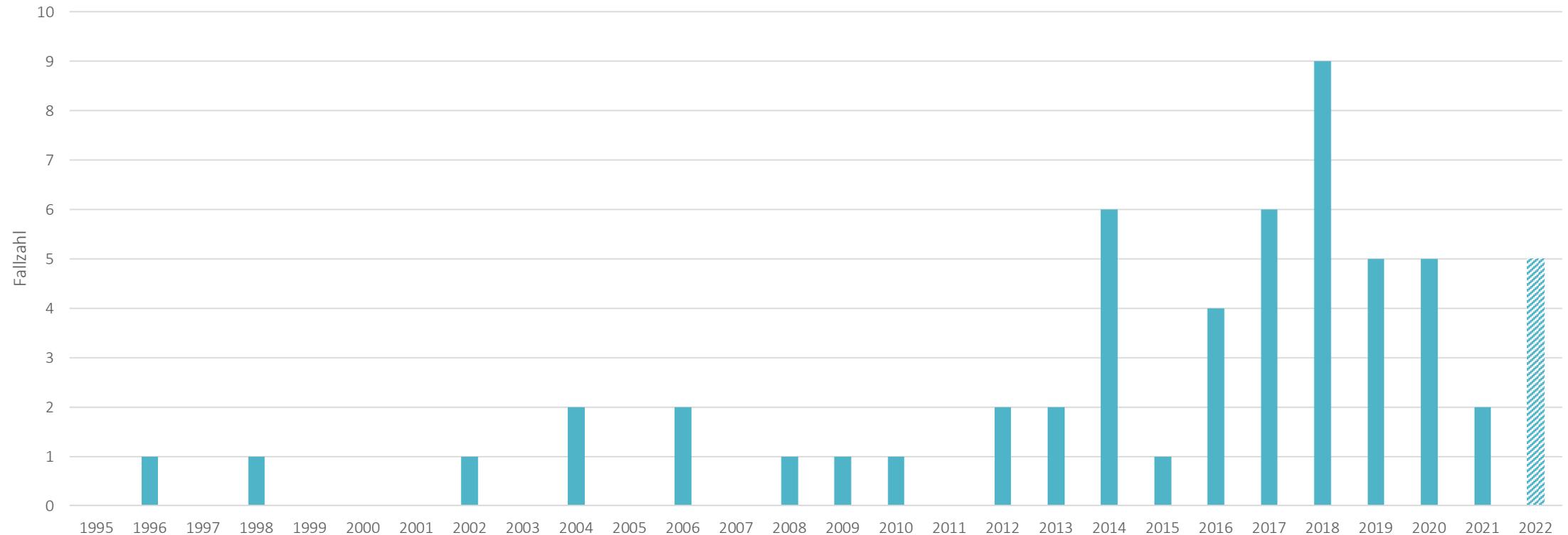
SPC 4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Person, die das TAM verabreicht

- Pergolid kann wie andere Mutterkornderivate zu Erbrechen, Schwindel, Lethargie oder niedrigen Blutdruck führen*.
- Das Tierarzneimittel nicht einnehmen.*
- Bewahren Sie das Tierarzneimittel separat von Humanarzneimitteln auf und handhaben Sie es mit großer Sorgfalt, um eine versehentliche Einnahme zu vermeiden.*
- Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.
- Nach Einnahme des Tierarzneimittels setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs oder bedienen Sie keine Maschinen.*
- Kinder sollten nicht mit dem Tierarzneimittel in Berührung kommen. Versehentliche Einnahme, insbesondere bei Kindern, kann unerwünschte Wirkungen verursachen.
- Zusätzlich auf der Außenverpackung: Versehentliche Einnahme durch den Menschen vermeiden. Siehe Packungsbeilage für Warnhinweise für den Benutzer.*

Fallauswertung Pergolid

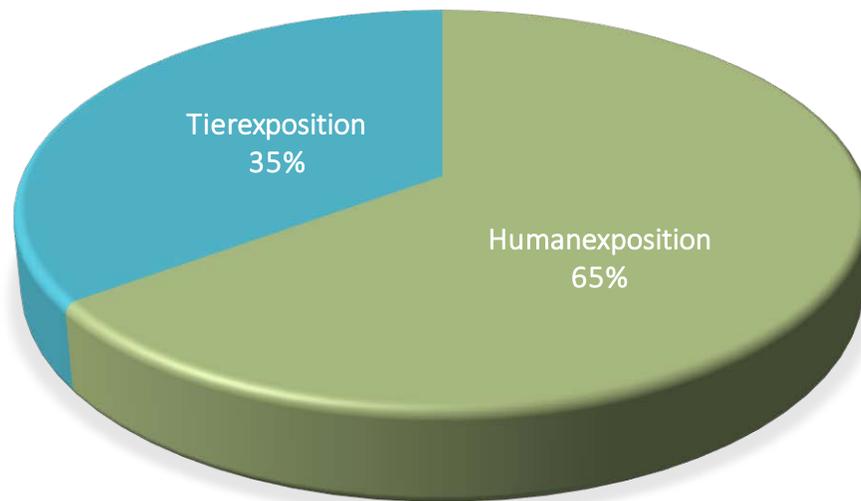
Human- und Tier-Mono-Expositionen

01.01.1995 – 30.09.2022; n=57 (84% von 68 Fällen insgesamt)

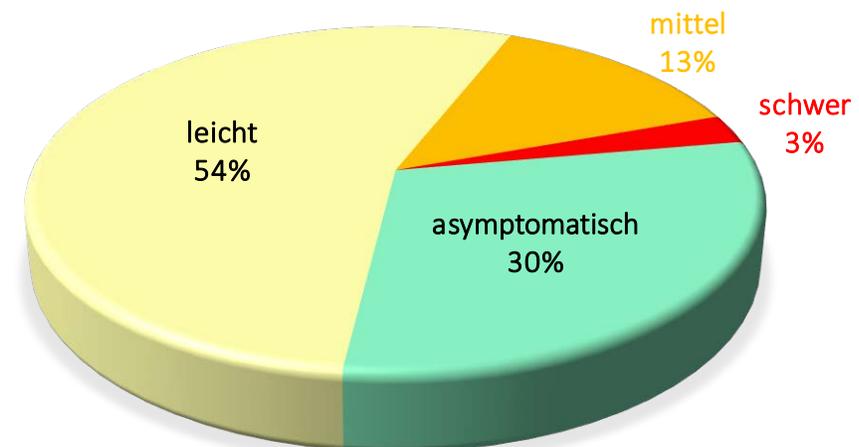


Fallzahl & Max. Schweregrad (PSS)

PERGOLID EXPOSITIONEN (n=57)



HUMANEXPOSITIONEN MAX. SCHWEREGRAD (n=37)



Limitationen – GIZ Mainz

- Grundlage der Fallselektion: Noxen-Liste der TAM aus zwei unterschiedlichen Quellen (BVL & GIZ Mainz) mit Kategorisierung nach ATC Code
- Einige Fälle versehentlich ans BVL gesendet
- Mit 31% geringe FUP-Rate → relevant für die Beurteilung des Fallverlaufs (PSS Verschlechterung in 22% der Fälle) → könnte durch tel. FUP gesteigert werden
- Expositionen mit Tier-Impfstoffen erst im Verlauf konsequent gemeldet (Zuständigkeit PEI)

Fazit – GIZ Mainz

- Der Ablauf der Pilotstudie konnte wie geplant im ersten Studienjahr problemlos erfolgen
- FUPs sehr wichtig (auch bei asymptomatischen Fällen)
→ Geld und Zeit für Personal nötig



GIZ sind eine wichtige Informationsquelle für die Pharmakovigilanz

Ohne die Daten aus den Giftinformationszentren wären die teilweise schwerwiegenden UE beim Menschen der Pharmakovigilanz entgangen

→ Informationsverlust und ggf. Einfluss auf Risikominimierungsmaßnahmen

Giftinformationszentren sind 24/7 erreichbar

→ bieten damit eine niederschwellige Meldemöglichkeit

Daten aus Giftinformationszentren liefern „real life data“

→ Informationsgewinn insbesondere für UEs beim Menschen
→ Anwendersicherheit profitiert von Kooperation



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Wir leben

Verbraucherschutz und

Lebensmittelsicherheit

Kontakt:

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Abt. 3 Tierarzneimittel

Referat 316 Pharmakovigilanz

Mittelstraße 51-54

10117 Berlin

Symptome

(n=98, bei 47 Fällen)

 Patient X

