

Aus dem Department für Pathobiologie
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Institut für Parasitologie
(Leiterin: Univ.Prof. Dr.med.vet. Anja Joachim)

**Wirkungen und vermutete Nebenwirkungen von Fluralaner (Bravecto®)
und deren Darstellung in den sozialen Medien**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Magdalena Potocnik

Wien, im Dezember 2020

BetreuerIn: Univ.Prof. Dr.med.vet. Anja Joachim
Institut für Parasitologie
Department für Pathobiologie
Veterinärmedizinische Universität Wien

PD Dr. Michael Leschnik
Universitätsklinik für Kleintiere
Klinische Abteilung für Interne Medizin Kleintiere
Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachter: Ao. Univ. -Prof. Dr. med. vet. Reinhard Hirt
Universitätsklinik für Kleintiere
Klinische Abteilung für Interne Medizin Kleintiere
Veterinärmedizinische Universität Wien

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung und Fragestellung.....	1
2.	Material und Methodik.....	3
2.1.	Methodik	3
2.2.	Literatursuchmaschine PubMed®	3
2.3.	Behördliche Informationsseite der EMA	4
2.4.	Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen.....	4
2.5.	Website „isbravectosafe.com“	4
2.6.	Das soziale Netzwerk „Facebook“	5
2.7.	Website „Bravectofacts.com“	5
2.8.	Blogs	5
2.1.1.	Blog „leswauz.com“	5
2.1.2.	Blog „My Dog - Blog“	6
2.1.3.	Blog „fluffology.de“	6
3.	Ergebnisse	7
3.1.	Literatursuchmaschine PubMed®	7
3.2.	Behördliche Informationsseite der EMA	10
3.3.	Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen.....	11
3.4.	Ergebnisse der Website „Isbravectosafe.com“	12
3.5.	„Bravecto wahre Fakten“	17
3.6.	Facebook	19
3.7.	Ergebnisse der Website „bravectofacts.com“	21
3.8.	Blog „leswauz“	22
3.9.	Blog „MyDog-Blog“	23
4.	Diskussion	26
4.1.	Pharmakovigilanz.....	26
4.2.	Evaluierung und Einteilung der Ergebnisse.....	27
4.3.	Website „isbravectosafe.com“	28
4.1.1.	Gastrointestinale Nebenwirkungen.....	28
4.1.2.	Neurologische Nebenwirkungen.....	30
4.1.3.	Nicht eindeutig zuordenbare Nebenwirkungen	31
4.1.4.	Fälle ohne zeitlichen Zusammenhang.....	31
4.1.5.	Fälle ohne Zeitangabe.....	32
4.1.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse von „isbravectosafe.com“	32
4.4.	Facebook	33
4.4.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse von Facebook	33

4.5. Blogs	34
4.6. Publikationen klinischer Studien	35
4.7. Berichte aus den sozialen Medien.....	39
4.8. Conclusio und Empfehlungen.....	41
5. Zusammenfassung	44
6. Summary	45
7. Literaturverzeichnis.....	46
7.1. Fachliteratur	46
7.2. Internetseiten.....	50
8. Tabellenverzeichnis.....	53
9. Anhang: Fachinformationen zu Bravecto®	55

Widmung

Für Luzia, Jursey und Sternchen

Abkürzungen

BZR: Beobachtungszeitraum

BVL: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

CVMP: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

DF: Durchfall

E: Erbrechen

EMA: European Medicines Agency

FDA: U. S. Food and Drug Administration

GABA: Gamma-Aminobuttersäure

NW: Nebenwirkung

SAE: suspected adverse events (vermutete Nebenwirkungen)

UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung

VD: Verdachtsdiagnose

1. Einleitung und Fragestellung

„Ein Arzneimittel, von dem behauptet wird, daß es keine Nebenwirkungen habe, steht im dringenden Verdacht, auch keine Hauptwirkung zu besitzen“ (Gustav Kuschinsky, zitiert in Lüllmann und Mohr 1999).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können grundsätzlich bei der Anwendung von Arzneistoffen auftreten und es ist wichtig, diese zu überwachen. Seit 2019 ermöglicht die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency; EMA) öffentlichen Zugang zu Verdachtsfällen, die in Zusammenhang mit der Anwendung von in der EU zugelassenen Tierarzneimitteln gemeldet wurden. Diese Meldungen sind öffentlich in der Europäischen Datenbank für Pharmakovigilanz der EMA einsehbar (www.adrreports.eu/vet/de/index.html). Wichtig ist jedoch, dass die gemeldeten Fälle nicht falsch interpretiert werden. Nicht jeder eingetragene Fall ist auch mit Sicherheit auf ein Medikament zurück zu führen, da unter Nebenwirkungen im Folgenden sowohl vermutete oder beobachtete Nebenwirkungen wie auch tatsächliche Nebenwirkungen (i.S. von unerwünschten Arzneimittelwirkungen) gemeint sein können (Anon. 2020). Die Funktion der EMA-Datenbank dient lediglich dazu, ein so umfassendes Bild wie möglich über alle möglichen Nebenwirkungen zu schaffen (<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>).

Da die Nachfrage der TierbesitzerInnen und TierärztInnen nach leicht dosierbaren, leicht anwendbaren und für die Umwelt sicheren Antiparasitika steigt und - insbesondere in der Nutztierhaltung - die Sorge um Resistenzen gegenüber Antiparasitika zunimmt, wurde eine neue Klasse von Antiparasitika entwickelt und zugelassen (Woods 2010).

Isoxazoline sind Stoffe mit systemischer Wirkung, die erst seit einigen Jahren zur Bekämpfung von Flöhen und Zecken eingesetzt werden (Löscher und Richter 2016).

Ähnlich wie bisherige gängige Insektizide wie Fipronil und Avermectine wirken sie an Gamma-Aminobuttersäure (GABA) gesteuerten Chloridkanälen, jedoch hemmen Isoxazoline im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen die GABA- und L-Glutamat gesteuerten Chloridkanäle (Gassel et al. 2014, Löscher und Richter 2016). Isoxazoline binden an Arthropoden spezifische GABA gesteuerte Chloridkanäle, die die Übertragung der neuronalen Signale an Nerven- und Muskelzellen inhibieren. Diese Chloridkanäle sind bei Arthropoden weit verbreitet, bei Säugern jedoch auf bestimmte Gewebe beschränkt, in denen keine hohen Konzentrationen der Wirkstoffe erreicht werden sollen. Somit gilt die Wirkung von Isoxazolinen (ebenso wie die anderer insektizid/akarizid wirksamer Stoffe, die an GABA-gesteuerte Chloridkanäle binden)

als Arthropoden-spezifisch und hat eine genügend große therapeutische Breite für die Verwendung als Antiparasitika für Hunde und Katzen (Palmieri et al. 2020).

Zur Klasse der Isoxazoline zählen vier Wirkstoffe, die derzeit als Antiparasitika für Kleintiere im Handel sind: Afoxolaner (NexGard[®], erste Zulassung: 2014), Fluralaner (Bravecto[®], erste Zulassung: 2014), Sarolaner (Simparica[®], erste Zulassung: 2016) und Lotilaner (Credelio[®], erste Zulassung: 2018) (Emmerich, 2015, 2017, 2019).

Seit 2016 scheinen im Internet und den sozialen Medien vermehrt Berichte über schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen bis hin zum Tod bei Hunden und Katzen durch Präparate mit Wirkstoffen der Klasse Isoxazoline, im Speziellen Bravecto[®], auf. Dies erzeugte weitreichendes, weltweites Interesse, da die TierbesitzerInnen aufgrund der Berichte von den Nebenwirkungen sehr betroffen waren und ihre Erfahrungen dank der sozialen Medien schnell und einfach mit einer großen Anzahl von Menschen teilen konnten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der wissenschaftlichen Korrektheit dieser Meinungen und Meldungen in den sozialen Medien und stellt zu diesem Zweck folgende Hypothese auf: „Isoxazoline sind gefährlich, teilweise sogar tödlich für Hunde und Katzen, wie aus der allgemein vorherrschenden Meinung auf Plattformen der sozialen Medien geschlossen werden kann“.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Fluralaner trotz internationaler Prüfungen durch die zuständigen Behörden ein erhöhtes Potential für das Auslösen von Nebenwirkungen besitzt, was durch Berichte in den sozialen Medien vermutet werden kann. In dieser Arbeit sollte diese Hypothese widerlegt werden.

Dazu wurden bestehende Berichte über Nebenwirkungen (NW) von Bravecto[®] aus den sozialen Medien mit wissenschaftlicher Literatur zu Studien über Sicherheit und Wirkungsweise von Bravecto[®] vergleichend dargestellt. Das daraus resultierende Ergebnis ist aktuell von besonders großer Relevanz, da viele TierbesitzerInnen durch negative Berichte über Bravecto[®] sehr verunsichert werden, und dieses oder andere Antiparasitika in der Folge von ihren TierärztInnen eventuell nicht mehr annehmen wollen.

Dies kann zur Folge haben, dass ihre Tiere nicht mehr vor potentiell gefährlichen Parasitosen und vor vektorübertragbaren Krankheiten geschützt sind.

2. Material und Methodik

2.1. Methodik

In dieser Arbeit wurden die in der Fachliteratur beschriebenen Wirkungen und Nebenwirkungen von Isoxazolinen dargestellt. Dies wurde den Meinungen in den sozialen Medien gegenübergestellt. Grundlage waren Recherchen im Internet. Es wurden Datenbanken für wissenschaftliche Veröffentlichungen aus dem naturwissenschaftlich-medizinischen Bereich (PubMed[®]), behördliche Informationsseiten (European Medicines Agency EMA u.a.) und Internet-Seiten der Herstellerfirma sowie privater BetreiberInnen (zufällig einschließlich Facebook-Gruppen und Blogs, ausgewählt nach der Anzahl der Einträge zum Thema), die sich mit Bravecto[®] und seinen Nebenwirkungen beschäftigen, ausgewählt.

2.2. Literatursuchmaschine PubMed[®]

PubMed[®] (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) ist die Suchmaschine für biomedizinische Literatur des National Institutes of Health der USA. Die Plattform ist frei verfügbar und enthält >30 Millionen Einträge, z. T., mit Links zu Volltexten. Sie wird vom National Center for Biotechnology Information (NCBI; Bethesda, MD, USA) der U.S. National Library of Medicine (NLM) betreut. Neben „PubMed Central“ und „Medline“ enthält sie auch Einträge aus „Bookshelf“ (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>). Es wurden folgende Stichwörter in Literatursuchmaschinen verwendet: „fluralaner dog“, „Bravecto“ und „Isoxazoline dog“. In PubMed[®]-Central ergab die Suche 81 Resultate für „Fluralaner dog“, 135 Resultate für „Bravecto“ und 103 Resultate für „Isoxazoline dog“. Ausgewählt wurden Publikationen über die Anwendung von Fluralaner an Hunden oder Katzen, in denen eindeutig beschrieben wurde, ob Nebenwirkungen auftraten oder nicht. Somit standen 63 Publikationen zur Auswahl. Diese Anzahl an Publikationen kommt dadurch zustande, dass zum Teil dieselben Publikationen für unterschiedliche Suchbegriffe gelistet werden und nicht alle Publikationen den oben genannten Kriterien entsprechen. Es wurden zum Beispiel auch Publikationen über die molekulare Wirkungsweise von Fluralaner oder die Anwendung bei Legehennen gefunden, welche aber nicht zur Widerlegung der Hypothese dieser Arbeit verwendet werden konnten. Auf einen geringen Anteil der Publikationen konnte zudem nicht zugegriffen werden. Von den übrigen Ergebnissen wurden in 56 Publikationen keine Nebenwirkungen oder deren Fehlen beschrieben, und in sieben Publikationen traten Nebenwirkungen auf. Schlussendlich wurden alle 26 Publikationen, in denen keine Nebenwirkungen auftraten, obwohl dies als Parameter

untersucht wurde, sowie alle sieben Publikationen, in denen Nebenwirkungen auftraten, ausgewählt. Diese 33 Publikationen wurden in dieser Arbeit verwendet und stammen aus dem Zeitraum von 2014 bis 2019.

2.3. Behördliche Informationsseite der EMA

Die EMA (<https://www.ema.europa.eu>) ist für die Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln innerhalb der Europäischen Union und des europäischen Wirtschaftsraumes zuständig. Auf der Website der EMA wurde im Suchfeld „Bravecto“ eingegeben und es wurden 68 Resultate angezeigt. Es wurden die Fachinformationen zu Bravecto® Kautabletten, Bravecto® Spot-on und Bravecto® Plus Spot-on gefunden. Im Anhang ist die Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten beigefügt. Die wichtigsten Angaben in den jeweiligen Fachinformationen, wie Indikation, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung wurden in einer Tabelle dargestellt.

2.4. Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen

Diese Website (<http://www.adrreports.eu/vet/de/index.html>) wurde 2012 von der europäischen Arzneimittelagentur erstellt, um Zugriff zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Gabe von Humanarzneimitteln zu gewähren. Im Jahre 2019 wurde die Website erweitert und es wird nun auch Zugang zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Verabreichung von Veterinärarzneimitteln gewährt. Es wurden die gemeldeten Verdachtsfälle von Bravecto® und anderen Präparaten der Klasse der Isoxazoline in der EU im Zeitraum von 2014-2020 gefunden.

2.5. Website „isbravectosafe.com“

Die Website „isbravectosafe.com“ (<https://www.isbravectosafe.com>) wurde 2016 von einem aus den Niederlanden stammenden Herrn gegründet nachdem sein Hund schwere Nebenwirkungen nach der Einnahme von Bravecto® zeigte und innerhalb von vier Wochen verstarb. Die Webseite gibt es in deutscher, englischer und niederländischer Sprache. Auf der Webseite gibt es derzeit (Stand August 2020) 118 Berichte über Nebenwirkungen, die TierbesitzerInnen an ihren Hunden nach der Gabe von Bravecto® beobachtet haben. Diese Berichte sind in Deutsch, Englisch oder Niederländisch verfasst. Davon wurden nur die deutschen und englischen Berichte ausgewertet und diskutiert. Wichtige Punkte die in die

Tabelle aufgenommen wurden, waren: Die Rassen, wieviel Zeit nach der Gabe von Bravecto® bis zum Erscheinen erster Symptome vergangen war, welche Nebenwirkungen beschrieben wurden und ob eventuell eine pathologische Sektion durchgeführt wurde. Es waren nicht immer alle Informationen vorhanden, weshalb die Tabelle teilweise unvollständig ist. Es wurde auch eine Tabelle mit dem Titel „Bravecto wahre Fakten“ gefunden, in dem nach Meinung der EigentümerInnen der Website richtige Angaben zu Bravecto® dargestellt werden.

2.6. Das soziale Netzwerk „Facebook“

Die deutsche Facebook-Gruppe „Ist Bravecto sicher“ (<https://www.facebook.com/groups/bravecto>) umfasst derzeit (August 2020) über 19 200 Mitglieder. Aus dieser Facebook-Gruppe wurden 20 berichtete Fälle ausgewählt und eingeteilt in Tierart, Alter, Rasse, und den Zeitraum, der nach der Gabe von Bravecto® vergangen ist bis sich die ersten Nebenwirkungen bemerkbar gemacht haben, sowie welche Nebenwirkungen aufgetreten sind und eventuell angeführte zusätzliche Informationen. Es wurden in den Daten nicht immer Rasse oder Alter des Tieres angegeben, weshalb die Informationen in den Tabellen teilweise nicht vollständig sind.

2.7. Website „Bravectofacts.com“

Die Website Bravectofacts.com (<http://bravectofacts.com>) wird von MSD Tiergesundheit betreut, mit dem Zweck, gegen falsche Behauptungen in den sozialen Medien bezüglich Bravecto® vorzugehen und diese richtig zustellen. Diese Website ist in 15 Sprachen verfügbar.

2.8. Blogs

Über die Suchmaschine „Google“ wurde mit dem Stichwort „Bravecto Hund“ nach Blogs oder Artikeln über Bravecto® gesucht und drei Blogs gefunden.

2.8.1. Blog „leswauz.com“

Der Blog „leswauz.com“ (<https://leswauz.com>) wird von Rebecca Noeh geschrieben. Eine Tierosteopathin und Physiotherapeutin namens „Kathrin“ schrieb einen Artikel auf ihrem Blog über Floh- und Zeckenschutzmittel für Hunde und wie schädlich die Nervengifte darin seien. Zu diesem Artikel gibt es 137 Kommentare, wovon elf ausgewertet wurden. Diese elf Kommentare wurden ausgewählt, da die AutorInnen der Kommentare ihre Meinung und

Erfahrung kundtaten und diese klar eingeteilt werden konnten, in positive, negative oder den chemischen Mitteln gegenüber skeptischer Meinung bzw. Einstellung.

2.1.2. Blog „My Dog - Blog“

Der Hundeblog „My Dog“ (<https://www.mydog-blog.de>) wird von Stefanie Heins und Anna Roggmann betreut. Dort wurde ein neutraler Artikel über Bravecto® gefunden. „Steffi“ schrieb einen neutral gehaltenen Erfahrungsbericht über Antiparasitika und Naturheilmittel und, dass sie ihrer Hündin schließlich Bravecto® gegeben hat. Bei diesem Artikel wurden aus 85 Kommentaren 52 Kommentare ausgewertet und wieder in positive, negative und skeptische Einstellung der TierbesitzerInnen eingeteilt. Die 52 Kommentare wurden wiederum ausgewählt durch eine klare Aussage der VerfasserInnen der Kommentare bezüglich positiver, negativer oder skeptischer Erfahrung oder Meinung.

2.8.3. Blog „fluffology.de“

Der Blog „Fluffology“ (<https://fluffology.de>) ist ein Hundeblog von Anna Pietschmann. Sie schrieb den Artikel „Schlimm, schlimmer Bravecto®“. Von diesem Artikel wurden von den 22 Kommentaren, sieben ausgewertet und wieder unterteilt in positive, negative und skeptische Kommentare bzw. Einstellungen. Diese sieben Kommentare wurden wiederum ausgewählt aufgrund der klaren Aussagen der AutorInnen der Kommentare bezüglich positiver, negativer oder skeptischer Erfahrung oder Meinung.

3. Ergebnisse

3.1. Literatursuchmaschine PubMed®

Aus PubMed® wurden 33 wissenschaftliche Publikationen zur Anwendung von Bravecto® bei Hunden (und Katzen) ausgewählt, in denen eindeutig über aufgetretene bzw. nicht aufgetretene Nebenwirkungen berichtet wurde (vgl. Kap. 2.2.). Nebenwirkungen wurden in 26 Studien nicht beschrieben (Tab. 1). In sechs Studien und in einem Fallbericht wurden Nebenwirkungen nachgewiesen (Tab. 2).

Tabelle 1: Publikationen über Studien, in denen keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet und dokumentiert wurden. Beobachtungszeiträume (BZR): T.: Tage, W.: Wochen, M.: Monate. Anzahl Tiere: Hd.: Hunde, Kz: Katzen, *: AutorInnen sind Mitarbeiter von MSD oder die Studie wurde lt. Angaben in der Arbeit von MSD finanziert.

Publikationen	BZR	N Tiere
*Crosaz O et al. 2016. Open field study on the efficacy of oral fluralaner for long-term control of flea allergy dermatitis in client owned dogs in Ile-de-France region. <i>Parasit Vectors</i> 9, 174.	168 T.	26 Hd.
Djuric M et al. 2019. Efficacy of oral fluralaner for the treatment of canine generalized demodicosis: a molecular-level confirmation. <i>Parasit Vectors</i> 12, 270.	112 T.	2 Hd.
*Dryden MW et al. 2015. Efficacy of fluralaner flavored chews (Bravecto®) administered to dogs against the adult cat flea, <i>Ctenocephalides felis felis</i> and egg production. <i>Parasit Vectors</i> 8, 364.	122 T.	6 Hd.
*Fisara P et al. 2015. A small-scale open-label study of the treatment of canine flea allergy dermatitis with fluralaner. <i>Vet Dermatol</i> , 26:417.	12 W.	20 Hd.
*Fourie JJ et al. 2015. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/ moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. <i>Parasit Vectors</i> 8, 187.	12 W.	8 Hd.
*Fourie JJ et al. 2019. Efficacy of topically administered fluralaner or imidacloprid/moxidectin on dogs with generalized demodicosis. <i>Parasit Vectors</i> 12, 59.	84 T.	8 Hd.
Gomez SA et al. 2018. A randomized, blinded, controlled trial to assess sand fly mortality of fluralaner administered orally in dogs. <i>Parasit Vectors</i> 11, 627.	73 T.	5 Hd.
Jongejan F et al. 2016. Comparative efficacy of oral administrated afoxolaner (NexGard®) and fluralaner (Bravecto®) with topically applied permethrin/imidacloprid (Advantix®) against transmission of <i>Ehrlichia canis</i> by infected <i>Rhipicephalus sanguineus</i> ticks to dogs. <i>Parasit Vectors</i> 9, 348.	84 T.	8 Hd.
Karas-Tecza J, Dawisowicz J. 2015. Efficacy of fluralaner for the treatment of canine demodicosis. <i>Vet Dermatol</i> , 26:307.	180 T.	163 Hd.
*Kohler-Aanesen H et al. 2017. Efficacy of fluralaner (Bravecto™ chewable tablets) for the treatment naturally acquired <i>Linognathus setosus</i> infestations. <i>Parasit Vectors</i> , 10:426.	84 T.	14 Hd. Fluralaner, 10 Hd. Permethrin
Laiño et al. 2019. An oral dose of Fluralaner administered to dogs kills pyrethroid-resistant and susceptible Chagas disease vectors for at least four months. <i>Veterinary Parasitology</i> , 268: 98–104.	7 M.	10 Hd.

Publikationen	BZR	N Tiere
Ohmes et al. 2015 Comparative Efficacy of an Imidacloprid/ Flumethrin Collar (Seresto®) and an Oral Fluralaner Chewable Tablet (Bravecto®) against Tick (<i>Dermacentor variabilis</i> and <i>Amblyomma americanum</i>) Infestations on Dogs: a randomised controlled trial. Parasitol Res, 114:95–108.	84 T.	10 Hd.
*Ranjan et al. 2018. A single topical fluralaner application to cats and to dogs' controls fleas for 12 weeks in a simulated home environment. Parasit Vectors 11, 385.	12 W.	10 Hd., 10 Kz.
Han et al. 2016. Efficacy and duration of action of oral fluralaner and spot-on moxidectin/imidacloprid in cats infested with <i>Lynxacarus radovskyi</i> . Vet Dermatol, 27: 474.	98 T.	10 Kz.
*Taenzler et al. 2014. Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against <i>Ctenocephalides felis</i> on dogs. Parasit Vectors 7, 567.	12 W.	48 Hd.
*Taenzler et al. 2015. Prevention of transmission of <i>Babesia canis</i> by <i>Dermacentor reticulatus</i> ticks to dogs treated orally with fluralaner chewable tablets (Bravecto). Parasit Vectors 8,305.	12 W.	8 Hd.
*Taenzler et al. 2016. Efficacy of fluralaner administered either orally or topically for the treatment of naturally acquired <i>Sarcoptes scabiei var. canis</i> infestation in dogs. Parasit Vectors 9, 392.	4 W.	20 Hd.
*Taenzler et al. 2017. Efficacy of fluralaner against <i>Otodectes cynotis</i> infestations in dogs and cats. Parasit Vectors 10, 30.	28 T.	16 Hd., 8 Kz.
*Taenzler et al. 2018. Efficacy of fluralaner plus moxidectin (Bravecto® Plus spot-on solution for cats) against <i>Otodectes cynotis</i> infestations in cats. Parasit Vectors 11, 595.	28 T.	8 Kz.
*Toyota et al. 2019. Efficacy of orally administered fluralaner in dogs against laboratory challenge with <i>Haemaphysalis longicornis</i> ticks. Parasit Vectors 12, 43.	114 T.	18 Hd.
*Walther et al. 2014. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. Parasit Vectors 7,87.	24 W.	24 Hd.
*Walther et al. 2014. Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(–/–) Collies after oral administration. Parasit Vectors 7, 86.	28 T.	8 Hd. (Collies)
*Walther et al. 2014. Safety of the concurrent treatment of dogs with Bravecto™ (fluralaner) and Scalibor™ protectorband (deltamethrin). Parasit Vectors 7, 105.	24 W.	10 Hd.
*Walther et al. 2014. The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. Parasit Vectors 7, 84.	91 T.	12 Hd.
*Wengenmayer et al. 2014. The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against <i>Ixodes ricinus</i> ticks on dogs. Parasit Vectors 7, 525.	12 W.	24 Hd.
*Williams et al. 2014. Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (<i>Ctenocephalides felis</i>) reproduction in vitro and in a simulated home environment. Parasit Vectors 7, 275.	12 W.	10 Hd.

Tabelle 2: Publikationen, in denen Studien gemacht wurden und unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet und dokumentiert wurden. Abkürzungen.: s. Tabelle 1. Bei "Gaens et al. handelt es sich um einen Fallbericht. *: AutorInnen sind Mitarbeiter von MSD oder die Studie wurde lt. Angaben in der Arbeit von MSD finanziert.

Publikationen	BZR	N Tiere	Beobachtete Nebenwirkungen (NW)
*Dryden et al. 2016. Evaluation of fluralaner and afoxolaner treatments to control flea populations, reduce pruritus and minimize dermatologic lesions in naturally infested dogs in private residences in west central Florida USA. Parasit Vectors 9, 365.	84 T.	34 Hd. Fluralaner, 27 Hd. Afoxolaner	9 NW: Fluralaner-Gruppe: 2 Hd. waren lethargisch, haben sich nach ein paar Tagen wieder erholt. 2 Hd fraßen 27 Tage nach Gabe Gras und erbrachen. 2 Hd.: Hustenepisoden während Studie. Afoxolaner: Ein Hd. hat an Tag 27 nach Gabe erbrochen, war an Tag 29 wieder gesund. 1 Hd. hatte vier Tage weichen Kot. Ein Hd. an Hitzschlag verstorben.
Gaens et al. 2019. Suspected neurological toxicity after oral application of fluralaner (Bravecto®) in a Kooikerhondje dog. BMC Vet Res 15, 283.	-	1 Kooiker-hondje-Hd	24 h nach Gabe von Bravecto®: intermittierendes Unvermögen zu gehen, Gleichgewichtsstörungen. Klinische Symptome wurden innerhalb 1 h schlechter: kontrollierte Bewegungen oder Gehen waren kaum möglich, konnte nicht aufstehen. Breite Gliedmaßenstellung, symmetrische Ataxie an allen vier Extremitäten, gemischte hypometrische und hypermetrische Gliedmaßenbewegungen. In der Nacht: flache Atmung und kaum Reaktion auf vokale oder taktile Stimulierung. Morgens: Orale Dysphagie. Nach 10-11 h waren die Symptome wieder verschwunden.
*Meadows et al. 2014. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner tablets in controlling canine flea infestations. Parasit Vectors 7, 375.	26 W.	294 Hd.	Erbrechen häufigste NW in 16/224 Fluralaner-Hd. und in 10/70 Spinosad-Amitraz-Hd..
*Meadows et al. 2017. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner topical solution in controlling canine flea infestations. Parasit Vectors 10,36.	15W.	221 Hd. Fluralaner, 100 Hd. Fipronil	6,3% (14 Hd.) der Fluralaner-Hd. und 6% (6 Hd) der Fipronil-Hd. erbrachen, 2,7% (6 Hd) der Fluralaner-Hunde und 11% (11 Hd.) der Fipronil-Hunde hatten DF. 4,1% (9 Hd.) der Fluralaner-Hd. und 1,4% (1 Hd.) der Fipronil-Hunde zeigten Alopezie an der Applikationsstelle. 2% (4 Hd.) der Fluralaner-Hd. hatten verminderten Appetit. Lethargie zeigten 2,7% (6 Hd.) der Fluralaner-Hd. und 2% (4 Hd.) der Fipronil-Hd..
*Rohdich et al. 2014. A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. Parasit Vectors 7, 83.	12 W.	325 Hd. Fluralaner, 154 Hd. Fipronil	8 NW: 4 NW in Fluralaner-Gruppe: 2 Hd. mit Erbrechen und Durchfall und 2 Hd. mit Appetitverlust. Alle Hd. haben sich wieder erholt. 4/154 Hd. der Fipronil-Gruppe: 3 Hd. Alopezie und Krusten im dorsalen Lumbosakralbereich und 1 Hd. intensiver Juckreiz. ¾ Hd. haben sich wieder erholt. 1.und hatte andauernde klinische Symptome bis zum Ende der Studie.
*Rohdich et al. 2018. Field effectiveness and safety of fluralaner plus moxidectin (Bravecto Plus) against ticks and fleas: a European randomized, blinded, multicenter field study in naturally-infested client-owned cats. Parasit Vectors 11,598	12 W.	423 Kz. Fluralaner&Moxidectin, 212 Kz. Fipronil	12 NW in Fluralaner-Moxidectin-Gruppe:1 Kz. zeigte Juckreiz an der Applikationsstelle, 1 Kz. zeigte Dyspnoe, weil sie wahrscheinlich die Applikationsstelle abgeschleckt hat. 9 Katzen zeigten Alopezie an der Applikationsstelle. 1 Kz. zeigt Lethargie und Speichelfluss. NW in Fipronil-Gruppe: 1 Kz. zeigte Tremor und Speichelfluss, 3 Kz. zeigten Juckreiz, 2 Kz. hatten Alopezie an der Applikationsstelle und 1 Kz. hatte eine Kruste auf der Applikationsstelle.
*Taenzler et al. 2016. Efficacy of fluralaner spot-on solution against induced infestations with Rhipicephalus sanguineus on dogs. Parasit Vectors 9, 276.	12 W.	56 Hd.	2 NW: 1 Hd. hatte ein Erythem am Applikationsort für 24 Stunden nach dem Auftragen, 1 anderer Hd. entwickelte eine Quaddel 2 Stunden nach dem Auftragen. Beide erholten sich bald darauf.

3.2. Behördliche Informationsseite der EMA

Die vier in der Europäischen Union zugelassenen Bravecto® Präparate, Kautabletten und Spot-Ons (Auftropfpräparate) für Hunde und Katzen, sind zur Bekämpfung/Prophylaxe des Befalls mit verschiedenen Ektoparasiten zugelassen. Ein Kombinationspräparat für Katzen (Bravecto® Plus) enthält neben Fluralaner auch das Endektozid Moxidectin und hat entsprechend erweiterte Anwendungsgebiete (Tab. 3). Im Anhang ist die vollständige Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten für Hunde und eine Tabelle mit allen Bravecto® Präparaten aufgelistet.

Tabelle 3: Alle Bravecto Präparate für Hunde und Katzen im Vergleich.

Präparat	Anwendungsgebiet	Nebenwirkungen	Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aller Bravecto® Präparate
Bravecto® Kautabletten für Hunde	Flöhe (<i>Ctenocephalides felis</i>), Zecken (<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Dermacentor reticulatus</i> , <i>D. variabilis</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i>), Milben (<i>Demodex canis</i> , <i>Sarcoptes scabiei var. canis</i>)	Milde und vorübergehende gastrointestinale Symptome: Durchfall, Erbrechen, Appetitlosigkeit und vermehrter Speichelfluss. Lethargie, Muskelzittern, Ataxie und Krämpfe wurden in sehr seltenen Fällen in Spontanmeldungen berichtet. Die meisten berichteten Nebenwirkungen waren vorübergehend und von kurzer Dauer.	Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren: Bei Hunden mit bekannter Epilepsie mit Vorsicht anwenden. Das Tierarzneimittel sollte nicht bei Welpen im Alter von weniger als 8 Wochen und bei Hunden mit einem Gewicht unter 2 kg angewendet werden, da entsprechende Daten nicht vorliegen. Dieses Tierarzneimittel sollte nicht bei Katzenwelpen im Alter von weniger als 9 Wochen und bei Katzen mit einem Gewicht unter 1,2 kg angewendet werden, da entsprechende Daten nicht vorliegen. Das Tierarzneimittel sollte nicht in Abständen unter 8 Wochen angewendet werden, da die Verträglichkeit bei kürzeren Intervallen nicht geprüft wurde.
Bravecto® Spot-on für Hunde	Flöhe (<i>Ctenocephalides felis</i> , <i>C. canis</i>), Zecken (<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Dermacentor reticulatus</i> , <i>D. variabilis</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i>), Milben (<i>Demodex canis</i> , <i>Sarcoptes scabiei var. canis</i>)	Milde und vorübergehende Hautreaktionen, wie Rötungen oder Haarausfall an der Applikationsstelle. Erbrechen, Lethargie und Anorexie wurden sehr selten in Spontanmeldungen nach der Anwendung dieses Tierarzneimittels berichtet.	Spot-On: Darf nicht mit Augen des Tieres in Kontakt kommen und nicht direkt auf Hautverletzungen aufgetragen werden. Dieses Tierarzneimittel ist zum Auftropfen auf die Haut und darf nicht oral verabreicht werden. Das Belecken kürzlich behandelter Tiere soll vermieden werden.
Bravecto® Spot-on für Katzen	<i>Ctenocephalides felis</i> , <i>Ixodes ricinus</i> , <i>Otodectes cynotis</i>	Milde und vorübergehende Hautreaktionen, wie Rötungen, Juckreiz oder Haarausfall an der Applikationsstelle. Gelegentlich beobachtete Symptome nach Verabreichung: Teilnahmslosigkeit/Tremor/Appetitlosigkeit oder Erbrechen/Speicheln.	Spot-On: Darf nicht mit Augen des Tieres in Kontakt kommen und nicht direkt auf Hautverletzungen aufgetragen werden. Dieses Tierarzneimittel ist zum Auftropfen auf die Haut und darf nicht oral verabreicht werden. Das Belecken kürzlich behandelter Tiere soll vermieden werden.
Bravecto® Plus spot-on für Katzen	<i>Ctenocephalides felis</i> , <i>Ixodes ricinus</i> , <i>Otodectes cynotis</i> , intestinale Spulwürmer (4. Larvalstadium, unreife adulte und adulte Stadien von <i>Toxocara cati</i>) und Hakenwürmer (4. Larvalstadium, unreife adulte und adulte Stadien von <i>Ancylostoma tubaeforme</i>), <i>Dirofilaria immitis</i> .	Milde, vorübergehende Hautreaktionen an der Applikationsstelle (Haarausfall, schuppige Haut, Rötung und Juckreiz). Weitere beobachtete Nebenwirkungen: Atemnot nach Ablecken der Applikationsstelle, vermehrtes Speicheln, Erbrechen, Bluterbrechen, Durchfall, Teilnahmslosigkeit, erhöhte Körpertemperatur, erhöhte Atemfrequenz und Pupillenerweiterung. Tremor und Anorexie wurden sehr selten nach der Anwendung dieses Tierarzneimittels berichtet (Pharmakovigilanz).	Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender: Kontakt mit dem Tierarzneimittel sollte vermieden werden und die am Abgabeort erhaltenen Einweg-Schutzhandschuhe müssen beim Umgang mit dem Tierarzneimittel aus folgenden Gründen getragen werden: Überempfindlichkeitsreaktionen, die möglicherweise schwerwiegend sein können, wurden bei einer geringen Anzahl von Personen berichtet.

3.3. Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen

In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen wurden die gemeldeten Verdachtsfälle für vier Isoxazolinpräparate (Bravecto[®], Nexgard[®], Simparica[®] und Credelio[®]) seit ihrer Markteinführung gefunden und in der untenstehenden Tabelle aufgelistet. Für Bravecto[®] liegt eine Gesamtzahl von 15616 Verdachtsfällen, im Zeitraum von 2014 bis November 2020, vor. (Tab. 4). Diese Zahlen wurden der Website am 26.11.2020 entnommen.

Tabelle 4: Gemeldete Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen von Produkten der Klasse der Isoxazoline (Bravecto[®], Nexgard[®], Simparica[®] und Credelio[®]).

Produkt (Wirkstoff)	Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020 (bis November)
Bravecto [®] (Fluralaner)	Pro Jahr	230	1081	2108	2967	3217	3522	2492
	Kumulativ	230	1311	3419	6386	9602	13124	15616
Nexgard [®] (Afoxolaner)	Pro Jahr	193	413	575	6526	12489	9619	8165
	Kumulativ	193	606	1181	7707	20196	29815	37980
Simparica [®] (Sarolaner)	Pro Jahr	-	-	39	670	1123	1433	1090
	Kumulativ	-	-	39	709	1832	3265	4355
Credelio [®] (Lotilaner)	Pro Jahr	-	-	-	-	73	227	356
	Kumulativ	-	-	-	-	73	300	656

3.4. Ergebnisse der Website „Isbravectosafe.com“

Von den 118 berichteten Nebenwirkungen auf der Website „Isbravectosafe.com“ wurden 56 Berichte ausgewertet. Die Ergebnisse wurden in fünf Kategorien eingeteilt: gastrointestinale Nebenwirkungen (Tab.5), neurologische Nebenwirkungen (Tab. 6), nicht eindeutig zuordenbare Nebenwirkung (Tab. 7), Nebenwirkungen, die später als drei Tage nach Verabreichung von Bravecto® beobachtet wurden (Tab. 8) und beobachtete Nebenwirkungen ohne Zeitangabe (Tab. 9).

Die Annahme zur Auswertung der Ergebnisse war, dass nach mehr als drei Tagen kein Zusammenhang der Nebenwirkungen mit Bravecto® bestehen kann, weil die höchste Plasmakonzentration schon nach einem Tag erreicht wird, und somit der Körper spätestens nach einem Tag unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigen würde (Löscher und Richter 2016). Die meisten Nebenwirkungen wurden von LaiInnen beschrieben und somit lässt sich schwer beurteilen, ob mit den Beobachtungen auch tatsächlich die richtigen Symptome und Erkrankungen beschrieben wurden. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter den gastrointestinalen Erscheinungen waren Erbrechen und Durchfall. Lethargie und Inappetenz wurden auch häufig zusammen mit den gastrointestinalen Symptomen beobachtet (Tab. 5). Bei den neurologischen Nebenwirkungen wurden am häufigsten epileptische Anfälle beobachtet. (Tab. 6). Unter den nicht zuordenbaren Nebenwirkungen (Tab. 7) fiel ein rasches Versterben der Tiere auf. Bei Nebenwirkungen die später als drei Tage nach Verabreichung auftraten wurden häufig Lethargie, Erbrechen, Durchfall, Muskelerkrankungen und auch Anfälle beobachtet. Bei den Fällen ohne Angaben von Zeiträumen (Tab. 9) wurden am häufigsten Nebenwirkungen wie Erbrechen, Durchfall, Lethargie und Polydipsie beobachtet.

Tabelle 5: Gastrointestinale Nebenwirkungen, die innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Bravecto® aufgetreten sind und von den TierbesitzerInnen beobachtet wurden.

Jahr	Rasse	NW	Zeitraum bis NW	Pathologische Untersuchung
2015	Labrador Retriever	Erbrechen (E) für 4 Wochen, Inappetenz, Gewichtsverlust	Innerhalb einer Woche, Tod nach eineinhalb Monaten	-
2016	Schäferhund	Durchfall (DF), Lethargie	Einige Stunden danach	-
2016	Husky	Lethargie, Muskelschwäche, Erbrechen, Hecheln, Inappetenz	Noch am selben Tag, 2 Tage später tot	Leber geschrumpft und zerfallen beim Aufheben, Masse auf der Brust, Ösophagusdilatation
2016	Scottish Terrier	Inappetenz, Erbrechen, DF	Tod nach 4 Tagen Symptomen	Akute Pankreatitis, "Nierenversagen"
2016	Chiweenie	Erbrechen, Lethargie, Speicheln, Blut im Kot	1 Tag	-
2016	Morkie	Erbrechen, DF, Inappetenz, Inkontinenz, Lethargie	2 Tage, Tod nach 2 Monaten	-
2016	Berner Sennenhund	Erbrechen, DF, Lethargie, Inappetenz, Anämie	Innerhalb ein paar Tagen, Tod nach 10 Tagen	-
2016	4 Monate alter Hund	Lethargie, Inappetenz, Dehydratation	Nach 2 Tagen	Leberprobleme, viel Flüssigkeit im Abdomen durch Leber u. Nierenversagen
2016	Katze, Bravecto® spot-on	Vokalisieren, Erbrechen, Inappetenz	1 Tag, nach einem weiteren Tag tot	-

Tabelle 6: Neurologische Nebenwirkungen, die innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Bravecto® aufgetreten sind und von den TierbesitzerInnen beobachtet wurden.

Jahr	Rasse	NW	Zeit bis NW
2015	Nova Scotia Duck Tolling Retriever	Epileptischer Anfall, Lähmungserscheinungen, Apathie	2 Tage, Euthanasie nach 4 Wochen
2015	Bearded Collie, Treeing Walker Coonhound	B. C.: starb innerhalb 24 Stunden, T.W.C: seit Bravecto neurologische Symptome	-
-	Spitz	Neurologische Symptome, Epilepsie	3 Tage, hat es aber schon 3x bekommen
2014	Malteser	Tremor, neurologische Symptome	2 Stunden
2016	Katze	Epileptische Anfälle auf Frontline®; Bravecto® Spot-on: Rennanfälle, generalisierte Anfälle am nächsten Tag, die nächsten zwei Monate immer wieder Anfälle (Apathie, Herumschlagen, Krampfen, Urinieren), Haarausfall auf Auftragsstelle	Am selben Tag
2016	Australian Labradoodle	Anfälle	1 Tag, nach halbem Jahr Besserung
2016	Husky	hat Vectra 3D®-spot-on bekommen; Anfälle, Nystagmus, Inappetenz	12 Stunden, Besserung nach 10 Monaten
2016	Hund	Anfälle (schon bekannter Epileptiker)	1 Tag
2017	Hund	Anfall	Am selben Tag

Tabelle 7: Nicht eindeutig zuordenbare Nebenwirkungen, die innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Bravecto® aufgetreten sind, aber weder in gastrointestinale noch neurologische Nebenwirkungen einzuordnen sind.

Jahr	Rasse	NW	Zeit bis NW
-	Standard Poodle	-	2 Tage später mit einem lauten Schrei tot umgefallen
-	Collie	Inappetenz, gelähmte Hinterextremitäten, Urin dunkel	1 Tag und am gleichen Tag gestorben
2016	Australian Cattle Dog	Nach einem Tag tot aufgefunden, war davor träge	1 Tag
2016	Springer Spaniel x Cavalier King Charles	Juckreiz, Fieber, blutige Wunden, Polyurie/Polydipsie	3 Tage, Tod nach einem Monat
2017	Husky - Schäfer Mischling	Lethargie, Inappetenz, instabiles Gehen bis gar nicht mehr	Bald darauf, 2 Monate später euthanasiert

Tabelle 8: Nebenwirkungen, die später als drei Tage nach der Verabreichung von Bravecto® von TierbesitzerInnen beobachtet wurden. VD: Verdachtsdiagnose.

Jahr	Rasse	NW	Zeit bis NW
-	Cavalier King Charles Spaniel	Weicher Kot, Inappetenz, Lethargie, blutiger DF Pathol. US: Pankreasversagen, Nierenkrebs (gestreut)	9 Tage, ein paar Wochen später verstorben
2015	Collie	Anämie, Leukozytose, Ikterus, blutige Stellen am Unterbauch	1 Woche, Tod nach 6 Wochen
-	Weißer Schäferhund	Wollte alles essen und kauen, Kollaps, Anämie, blutiger DF, Lethargie	Ein paar Wochen später
2015	Dackel	Muskelprobleme, E, Inappetenz, Lethargie, Ikterus, Juckreiz	ein Monat, Besserung nach 3 Monaten
-	Boerboel	Erbrechen, Enteritis u. Pankreatitis nach Laparotomie → Sepsis, Tod	Nach 3 Wochen, Tod nach 17 Stunden
-	Labrador Retriever, 3 Mon. alt	Erbrechen, DF, Lethargie. VD: Fremdkörper im Dünndarm → negativ	6 Tage
2016	Chihuahua	Inappetenz nach einem Tag, Tremor, Tachypnoe VD: hämorrhagische Gastroenteritis, hatte am Ende Leberschaden	5 Tage
2015- 2016	Hund	Gastroenteritis	2 Wochen, Tod nach einem Jahr
-	Hund	Ödeme, Herzgeräusche, Gehschwierigkeiten, Hautprobleme, Pankreatitis, Leberversagen	Tod nach 2 Wochen
2016	Pitbull-Mischling	Erbrechen mit Blut, DF, PU/PD, Inappetenz, Lethargie, interne Blutungen, Anämie, konnte nicht aufstehen, niedrige WBC, RBC u. Thrombozyten.	21 Tage, Tod nach 4 Wochen
2016	Chihuahua	Krampfanfälle, erhöhte Leberwerte, Juckreiz an Gliedmaßen	2-3 Monate
2016	Yorkshire Terrier	DF, Erbrechen mit Blut, Dehydrierung	6 Tagen, 2 Tage später tot
2016	Dackel	Erbrechen, Inappetenz, Lethargie	1 Monat
2016	Hund	Ein Monat danach Kastration, danach Erbrechen, nach 3 Tagen verstorben	Leberversagen, Geschwür im Darm
2016	Hund (schon 2x Bravecto® bekommen)	Muskelabbau, Erbrechen, Anämie, Nierenversagen	Ein paar Wochen, nach 16 Tagen euthanasiert
2017	MDR-1 negativer Hund	Lethargie, Anfälle	Tot nach ca. einem Jahr
2017	Labrador	Hepatitis	Nach 3 Monaten tot
2017	Malinois - Groenendael Mischling	Anfälle	1 Monat, nach 6 Monaten tot
2017	Französische Bulldogge	Epilepsievorgeschichte; Kopfschiefhaltung	4 Wochen, wurde euthanasiert

Tabelle 9: Beobachtete Nebenwirkungen ohne Angabe, wieviel Zeit vergangen ist, zwischen der Gabe von Bravecto® und dem Auftreten der Nebenwirkungen.

Jahr	Rasse	NW
-	Hund	Lethargie, Inappetenz, PU/PD, isst vermehrt Gras, E, DF, auch mit Blut, exzessives Belecken der Pfoten, Unruhe, Hecheln
2015	Schwarzer Schäfer	Haarverlust, Juckreiz, Polydipsie, vermehrter Appetit, Gewichtsverlust
2016	Husky-Mix	Apathie, schläft viel, Bradykardie, Schilddrüsenprobleme
2016	Hund	Erbrechen, Schüttelfrost, PD, Inappetenz VD: Pankreatitis
2016	Hund	Sepsis nach Darmperforation
2016	Deutscher Schäferhund	Erbrechen, Inappetenz, Lethargie, Juckreiz
2016	Border Collie	Hepatitis, Apathie, Ikterus, DF
2016	Dobermann-Mischling	M: Anfälle, Erbrechen. D: Blutiger DF u. Erbrechen, Inappetenz
-	Katze	Anämie
-	Hund	Nasenbluten, erhöhte Leber u. Nierenwerte
2017	Mops, 3x Bravecto® erh.	Inappetenz, abnormales Verhalten, Leberversagen, Ikterus, Foetor ex ore
2016	Hund	Alopezie und Schwellung an Lefzen Hat 3x Bravecto® bekommen, zwei Mal davon diese NW. VD: Kontaktdermatitis
2016	Zwergschnauzer	Synkope, Anfall, Lethargie, konnte nicht gehen, geschwollenes Abdomen Tod durch Milzruptur

3.5. „Bravecto wahre Fakten“

Auf der Website „isbravectosafe?“ gab es zusätzlich einen Bericht mit dem Titel „Bravecto wahre Fakten“ mit dem Untertitel „was Sie wissen müssen, aber was der Hersteller nicht erzählt...“, der in sieben Sprachen angeboten wird, um möglichst viele TierbesitzerInnen zu erreichen und zu überzeugen, dass Bravecto® schädlich und gefährlich ist. Im Artikel steht, dass Bravecto® mit dem Wirkstoff Fluralaner ein umstrittenes Mittel gegen Zecken und Flöhe ist und viele Menschen weltweit in verschiedenen Facebook-Gruppen von der gefährlichen und tödlichen Wirkung Bravectos® berichten. MSD meint laut dem Autoren bzw. der Autorin des Artikels, dass es sich in den sozialen Medien um irreführende und ungenaue Aussagen handle (Tab. 10). An dieser Stelle sei klargestellt, dass diese Darstellung der Fakten keineswegs objektiv und wissenschaftlich ist und keine Daten zu den Aussagen vorgelegt werden.

Tabelle 10: „Bravecto wahre Fakten“ von der Website „isbravectosafe.com“.

Fakten	Anmerkungen dazu
Nr. 1: Offiziell gemeldete NW	Laut einem EMA-Bericht vom 17.09.2019 wurden 11. 265 NW und 2875 Todesfälle gemeldet. Nur 1% der NW wird gemeldet, somit ist das nur die Spitze des Eisberges. Nexgard® hat laut einem EMA-Bericht von Juni 2019 sogar mehr gemeldete NW als Bravecto®, nämlich 24. 276.
Nr. 2: Nur 1% wird gemeldet	Nur 1% der NW wird gemeldet. Die Besitzer und auch die Tierärzte erkennen sie großteils nicht oder die Tierärzte gehen ihren Meldepflichten nicht nach.
Nr. 3: Der Beipackzettel - viele Anwendungen nicht enthalten, Anwendung bei Welpen.	Es werden nur milde und vorübergehende gastrointestinale Effekte genannt und keine neurologischen Beschwerden. Weiters wird geschrieben, dass Welpen in Europa Bravecto® schon ab 8 Wochen und über 2 kg bekommen dürfen und in den USA erst ab 6 Monaten.
Nr. 4: viele andere NW?	Viele andere Nebenwirkungen sind von Tierbesitzern beobachtet wurden wie z. B. Verhaltensänderungen, Anämie, Leukozytose, Leber- und Nierenwertveränderungen, blutiges Erbrechen und Durchfall, Muskelschwäche, Anfälle bis zum plötzlichen Tod.
Nr. 5: mangelnde Informationen	Tierbesitzer bekommen von den Tierärzten nicht genug Informationen. Meistens wird kein Beipackzettel zu Bravecto® mitgegeben und somit erhalten die Tierbesitzer keine Information bezüglich gründliches Händewaschen nach dem Hantieren mit Bravecto® und, dass es für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden muss.
Nr. 6: Sehr giftig für Wasserorgansimen	Laut MSD Gefahrenkennzeichnung: „R50 sehr giftig für Wasserorganismen“

Fakten	Anmerkungen dazu
Nr. 7: Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart	Die Wirkungsweise von Bravecto® wird kritisiert, und zwar, dass Parasiten zuerst mit der Nahrungsaufnahme beginnen müssen, um gegenüber dem Wirkstoff Fluralaner exponiert zu werden, somit kann das Risiko einer übertragenen Krankheit nicht ausgeschlossen werden.
Nr. 8: Bravecto und Krampfanfälle/Epilepsie	MSD vermerkten auf ihrer Website, dass Bravecto® bei Hunden mit Epilepsie in ihrer Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden sollte und dass auch bei Hunden ohne Epilepsievorgeschichte Anfälle beobachtet wurden. Das wurde damals jedoch nicht im Beipackzettel vermerkt.
Nr. 9A: Giftstoff jetzt auch bei Hühnern	Fluralaner wurde ab Sommer 2017 nun auch für Hühner zugelassen, unter dem Namen Exzolt.
Nr. 9B: Hersteller MSD/Merck bestreitet weiterhin die NW	MSD bestreitet weiterhin die Nebenwirkungen und Tierärzte sehen oft keine Zusammenhänge finden eine andere Diagnose für die Krankheit oder Todesfolge.
Nr. 9C: Dr. Judy Morgan über Bravecto® Plus	Ein Video wird gezeigt, indem Dr. Judy Morgan, eine ganzheitliche Tierärztin über Bravecto® Plus redet, das zu dem Zeitpunkt des Videos gerade neu zugelassen wurde. Sie kritisiert die Kombination von den zwei gefährlichen Wirkstoffen Fluralaner und Moxidectin.
Nr. 10: Kokosöl als natürliche Alternative	Laurinsäure hat eine repellierende Wirkung und macht Hunde und Katzen dadurch uninteressant für Parasiten.
Nr. 11: Anbieten der Anti-Bravecto® Petition in Den Haag, Niederlanden	Das Video zeigt, wie eine Gruppe von Demonstranten eine Petition mit 40.000 Unterschriften der niederländischen Regierung in Den Haag übergibt. Das Ziel ist Bravecto® vom Markt zu nehmen.
Nr. 12: RADAR Broadcast	Video über eine niederländische Fernsehdokumentation über Bravecto®.

3.6. Facebook

Aus der deutschsprachigen Facebook-Gruppe „Ist Bravecto sicher“ wurden 20 berichtete Fälle ausgewertet, und in Tierart, Alter, Rasse, welche Nebenwirkungen beobachtet wurden, nach wie vielen Tagen die Symptome aufgetreten sind und eventuell angeführte zusätzliche Informationen eingeteilt. Da nicht immer das Alter und die Rasse zugleich angegeben waren, ist die Tabelle teilweise unvollständig. Die häufigsten beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren Erbrechen und Durchfall (Tab. 11). Es wurde eine neurologische Nebenwirkung, Tremor, beobachtet (Tab. 12). Nebenwirkungen die später als drei Tage nach Einnahme von Bravecto® aufgetreten sind, waren hauptsächlich epileptische Anfälle (Tab. 13). Die häufigsten Nebenwirkungen ohne Zeitangabe waren Erbrechen, Durchfall und Anfälle (Tab. 14).

Tabelle 11: Gastrointestinale Nebenwirkungen, die innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Bravecto® aufgetreten sind. DF: Durchfall, E: Erbrechen.

Tierart/Alter/Rasse	NW	Zeit bis NW	Zusätzl. Informationen
Hund	DF, E, Juckreiz	3 Tagen	-
Hund, Rhodesian Ridgeback	DF & E mit Blut	Am gleichen Tag	-
Hund, 4 Jahre	Apathie, E & DF mit Blut, Zucken der Hinterextremitäten	Nach wenigen Stunden	-

Tabelle 12: Neurologische Nebenwirkungen, die innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Bravecto® aufgetreten sind.

Tierart/Alter/Rasse	NW	Zeit bis NW	Zusätzliche Informationen
Hund	Tremor	12 Stunden	-

Tabelle 13: Nebenwirkungen, die später als drei Tage nach der Verabreichung von Bravecto® von Tierbesitzern beobachtet wurden.

Tierart/ Alter /Rasse	NW	Zeit bis NW	Zusätzliche Informationen
Hund, 7 Jahre	Epileptischer Anfall	Nach 3 Monaten	verstorben
Hund	Epileptischer Anfall	Nach 1 Jahr	euthanasiert
Katze	Anfälle, Krämpfe, Speicheln	Nach 12 Tagen	-
Hund, Landseer	epileptischer Anfall	7 Wochen später nach 2. Gabe	-
Labrador, 9 Jahre	Nierenversagen	2 Wochen	verstorben
Hund	Unruhe nachts, Kratzen an Tür	Nach 3 Monaten	-
Hund, 5 Jahre	Epileptischer Anfall	1 Woche	-
Golden Retriever, 2,5 Jahre	Epileptischer Anfall	Nach 3 Wochen	TÄ wussten nicht was es ist

Tabelle 14: Beobachtete Nebenwirkungen ohne Angabe, wieviel Zeit vergangen ist, zwischen der Gabe von Bravecto® und dem Auftreten der Nebenwirkungen.

Tierart/ Alter /Rasse	NW	Zusätzliche Informationen
Hund, 7 Jahre	Epileptischer Anfall	VD: Meningoenzephalitis, Anfälle als Spätfolge der Ehrlichiose, beginnende Kortexatrophie, chron. Mittelohrinfection
Hund, 11 Jahre	2 Tage Durchfall	-
Hund, 5 Jahre	intermittierenden DF	-
2 Hunde aus einem Haushalt: Cocker Spaniel	1. Hund: Durchfall u. E, beides mit Blut, 2. Hund: Fieber	Haben sich wieder erholt
Hund	Anfälle, Inappetenz, Hautprobleme	Nach 3 Jahren verstorben
Hund, Affenpinscher	Erbrechen, Anfälle, hämolytische Anämie	-
Hund, Dobermann, 18 Monate	Lymphosarkom	Hat im 1. Lebensjahr Bravecto und Interceptor plus bekommen- Zsh?

3.7. Ergebnisse der Website „bravectofacts.com“

Auf dieser Website, die von MSD Tiergesundheit betreut wird, wird versucht den Behauptungen, die in den sozialen Medien über Bravecto® kursieren, entgegenzutreten.

Tabelle 15: Auflistung der Behauptungen aus den sozialen Medien und der Erwidern von MSD auf der Website „bravectofacts“.

Behauptung	Erwidern von MSD
1) Bravecto® wurde nicht korrekt und ausreichend getestet.	Alle unsere Medikamente – also auch BRAVECTO® – unterliegen einem strengen Zulassungsprozess durch die zuständigen Überwachungsbehörden. Überwachungsbehörden in 85 Länder auf der ganzen Welt haben die Forschungsdaten von mehr als 170 klinischen Studien zu BRAVECTO® begutachtet. Dies war die Grundlage für die Zulassung von BRAVECTO® und damit die Voraussetzung für die sichere Anwendung dieses Produktes entsprechend der Packungsbeilage.
2) MSD Animal Health verheimlicht die „wahren Fakten“ über die Sicherheit von Bravecto®.	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit BRAVECTO® werden den jeweiligen Überwachungsbehörden gemäß den gesetzlichen Vorgaben gemeldet. Unerwünschte Ereignisse müssen den zuständigen Überwachungsbehörden gemeldet werden – selbst, wenn kein ursächlicher Zusammenhang mit der Anwendung des Produktes vermutet wird. Eine Meldung bedeutet nicht automatisch, dass das Präparat für diese unerwünschte Reaktion verantwortlich ist.
3) Die Anzahl der negativen Vorfälle bei der Anwendung von Bravecto® steigt stetig.	Das ist schlicht und einfach falsch. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat nach Beurteilung des periodischen Berichts über die Arzneimittelsicherheit (Periodic Safety Update Report, PSUR) die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in die Kategorie „selten“ eingestuft. Das heißt, dass unerwünschte Ereignisse bei lediglich 1/10.000 (0,01 %) bis 1/1.000 (0,1 %) verabreichten Dosen berichtet werden. Die am häufigsten berichteten Ereignisse sind dabei milde und vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden, die auch in der Packungsbeilage erwähnt sind. Die EMA dokumentiert auch das Auftreten „schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“. Für BRAVECTO® teilt die EMA schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in die Kategorie „sehr selten“ ein. Das heißt, solche Reaktionen werden bei weniger als 1/10.000 (weniger als 0,01 %) verabreichten Dosen berichtet. Zudem kann von einem Bericht einer unerwünschten Reaktion nicht automatisch auf einen ursächlichen Zusammenhang geschlossen werden. Im digitalen Zeitalter können in sozialen Medien leicht irreführende Informationen dargestellt werden. Wir empfehlen Ihnen, Ihren Tierarzt zu konsultieren, um das vollste, genaueste Bild der Gesundheit Ihres Haustiers zu gewinnen.
4) Bravecto® ist nicht sicher bei Anwendung zusammen mit anderen Medikamenten.	BRAVECTO® wurde in der Anwendung mit anderen Medikamenten getestet. In einer aktuellen Feldstudie wurde BRAVECTO® gleichzeitig mit anderen Medikamenten, wie Impfstoffen, Medikamente zur Herzwurmprophylaxe, Antibiotika und Steroiden getestet. Es wurden keine unerwünschten Reaktionen festgestellt.
5) Bravecto® führt zu schwerwiegenden Gesundheitsproblemen einschließlich Krebs sowie Organversagen.	Klinische Forschungsdaten und die Analyse aller unerwünschten Ereignisse bis zum heutigen Datum haben keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen BRAVECTO® und Leber- und Nierenbeschwerden oder gar Krebs nachgewiesen.
6) Ganzheitliche Medizin stellt eine wirksamere Alternative gegen Flöhe und Zecken dar.	Flöhe und Zecken sind nicht nur lästig, sondern bedeuten auch erhebliche Gesundheitsrisiken, weil sie Krankheiten übertragen können (z.B. Borreliose, Babesiose, Bartonellose und sonstige Krankheiten). Alternative Methoden zur Behandlung von Flöhen und Zecken sind verfügbar. Im Gegensatz zu ganzheitlichen Behandlungen wurde BRAVECTO® strengen Testverfahren und Studien unterzogen, die für weltweite Zulassungen durch die Behörden erforderlich waren. Damit unterliegt BRAVECTO® der strengen Überwachung durch die Zulassungsbehörden auf der ganzen Welt.

3.8. Blog „leswauz“

Aus dem Artikel „Floh- und Zecken-Schutzmittel für Hunde: Wie schädlich sind die Nervengifte darin?“ wurden elf Kommentare ausgewertet und in positive, negative oder skeptischer Erfahrung gegenüber Bravecto® eingeteilt, wobei einige andere Arzneimittel hier zusätzlich genannt wurden. Alle Beiträge enthielten ausschließlich negative Erfahrungen (Tab. 16).

Tabelle 16: Ergebnisse des Blogs „leswauz“.

Person	Positive Erfahrung	Negative Erfahrung	Nebenwirkungen
1		+	Immunmedierte Anämie nach Vectra 3D®
2		+	2 Tage starkes Hecheln, Speicheln, Zittern
3		+	Apathie, neurologische Ausfallserscheinungen
4		+ (Nexgard®)	Konnte nicht mehr laufen, E, DF
5		+ (Vectra 3D®)	Vermehrter Juckreiz, muskuläre Übererregbarkeit, Apathie, neurologische Ausfallserscheinungen
6		+ (Bravecto®-spot-on)	Hecheln, nicht mehr so aktiv, schläft unruhig
7		+	Frisst kaum, 3 Wochen nach Vectra 3D®
8		+	Epileptischer Anfall 48 Stunden nach Bravecto®
9		+ (Frontline®)	2-3 Tage DF, E, abwesendes Verhalten
10		+ (Frontline®)	Kater fast gestorben
11		+ (Frontline®)	Zittern, Schaum vor Mund, E, eine Woche später verstorben

3.9. Blog „MyDog-Blog“

Aus dem Artikel „Bravecto - wir haben keine Skandale für euch“ wurden 52 Kommentare zu Bravecto® ausgewertet und in positiver, negativer oder skeptischer Einstellung gegenüber Bravecto® eingeteilt. Die Erfahrungen der Personen waren hier gemischt (Tab. 17).

Tabelle 17: Ergebnisse des Blogs „MyDog-Blog“. E.: Erfahrung

Person	Positive E.	Negative E.	Skepsis	Nebenwirkungen
1	+			
2			+	
3	+			Hund an Babesiose verstorben, seitdem „pro Bravecto®“
4		+		1 von 3 Hunden hatte einen Anfall.
5	+			
6		+		Nach 2 Jahren Bravecto® blind geworden, 1 Woche nach Verabreichung
7		+		Erblinden
8	+			
9				Schickt FDA-Artikel (FDA 2018)
10				verwendet natürliche Mittel
11	+			
12	+			
13	+			

Person	Positive E.	Negative E.	Skepsis	Nebenwirkungen
14	+			
15	+			
16		+		Lethargie, Erbrechen, geschwollene Augen, Bluten aus After
17	+			
18	+			
19		+		Hund geht es schlecht
20	+			
21	+			
22	+			
23				skeptisch wegen Wirkung
24	+			
25				schickt Liste m. NW
26	+			
27	+			
28	+			
29	+			

Person	Positive E.	Negative E.	Skepsis	Nebenwirkungen
30	+			
31			+	
32			+	
33	+			
34	+			
35	+			
36		+		Epilepsie
37	+			
38		+		
39	+			
40	+			
41		+		Epilepsie
42		+		Epilepsie

Person	Positive E.	Negative E.	Skepsis	Nebenwirkungen
43	+			
44	+			
45	+			
46	+			
47				Skeptisch wegen Wirkung
48			+	
49	+			
50	+ (zusätzl. Frontline®)			
51		+		Lähmungen der HE
52	+			Inappetenz

3.10. Blog „Fluffology“

Aus dem Artikel „schlimm, schlimmer, Bravecto®“ wurden sieben Kommentare ausgewertet und in positiver, negativer oder skeptischer Einstellung gegenüber Bravecto® eingeteilt. Vier Beiträge berichteten von positiven Erfahrungen, drei waren skeptisch (Tab. 18).

Tabelle 18: Ergebnisse des Blogs „Fluffology“.

Person	Positive Erfahrung	Negative Erfahrung	Nebenwirkungen	Skepsis
1	+			
2	+			
3	+			
4	+			
5				+
6				+
7				+

4. Diskussion

Im Folgenden wird anhand von Berichten aus den sozialen Medien sowie wissenschaftlichen Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von Bravecto® diskutiert und analysiert, ob Bravecto® tatsächlich „Hunde und Katzen tötet“, wie es in den sozialen Medien behauptet wird. Zu Beginn wird angenommen, dass sich eine so große Anzahl besorgter TierbesitzerInnen im Internet nicht irren kann und Bravecto® doch schädlicher ist, als es der Hersteller zugibt, und eigentlich gar nicht verkauft werden dürfte. In der folgenden Diskussion wird dann versucht, diese Aussage auf ihren Wahrheitsgehalt zu prüfen und anschließend die aufgestellte Hypothese zu widerlegen.

4.1. Pharmakovigilanz

Die Pharmakovigilanz stellt eine wesentliche Aufgabe der EMA dar. Sie erstellt jährliche Übersichten zu diesem Thema für VeterinärmedizinerInnen und die Öffentlichkeit, in der auch Empfehlungen und Sicherheitswarnungen sowie die derzeitigen Überwachungsaktivitäten zusammengefasst sind (<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/public-bulletins-veterinary-pharmacovigilance>). Der letzte Bericht für das Jahr 2019 wurde am 11.05.2020 veröffentlicht und beschreibt unter „Ergebnisse und Empfehlungen“ (Findings and Recommendations) die Empfehlungen, dass in der Fachinformation die Informationen zu den möglichen Nebenwirkungen bezüglich der Fluralaner-Tabletten zu erweitern sind: „Lethargy, muscle tremor, ataxia and convulsion have been reported very rarely in spontaneous reports. Most reported adverse reactions were self-limiting and of short duration.“ Als „anzunehmende Nebenwirkungen“ (suspected adverse events; SAE), deren weitere Überwachung für 2020 empfohlen wurde, sind neurologische Störungen, Hepatopathien, Todesfälle, angeborene Augenveränderungen, andere mögliche angeborene Defekte bei nachkommenden Generationen, sowie Ataxie bei Katzen und hämorrhagische Diarrhoe, letztere begründet durch das Vorkommen von Fällen mit hämorrhagischer Diarrhoe mit tödlichem Ausgang bei Hunden, gelistet. Als SAEs für das Spot-on-Produkt werden Verhaltensstörungen, Dyspnoe, Hepatopathie und Krämpfe/Anfälle bei Katzen und Krämpfe/Anfälle und Tremor bei Hunden gelistet. Für das Spot-on-Produkt in Kombination mit Moxidectin (nur für Katzen) wurde empfohlen, die Fachinformationen um Tremor und Anorexie als sehr seltene Nebenwirkungen zu ergänzen. Als SAE wurden Verhaltensstörungen, Dyspnoe, Hepatopathie sowie Krämpfe/Anfälle bei Katzen genannt.

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/newsletter/public-bulletin-veterinary-pharmacovigilance-2019_en.pdf).

Diese Angaben und Verweise machen deutlich, dass die EMA den Meldungen in der Pharmakovigilanz genügend Bedeutung beimisst, um darauf einem offiziellen, allgemein zugänglichen Bericht in sachlicher Weise aufmerksam zu machen. Es ist dazu anzumerken, dass eine Reihe von Veterinärarzneimitteln in dem Bericht genannt werden, auch weitere Antiparasitika. Die große Anzahl von Applikationen dieser Gruppe macht es wahrscheinlich, dass Nebenwirkungen auftreten. Allerdings wird dabei nicht explizit zwischen einer kausal mit der Applikation zusammenhängenden Nebenwirkung und einer Koinzidenz unterschieden. Die EMA bezieht sich daher auf die gemeldeten Beobachtungen ohne den Anspruch von Kausalität.

4.2. Evaluierung und Einteilung der Ergebnisse

Bei der Evaluierung der Ergebnisse wurden bereits im Sinne der Widerlegung der oben getroffenen Annahme, die Ergebnisse in Fälle mit Nebenwirkungen in den ersten drei Tagen sowie mit Nebenwirkungen nach mehr als drei Tagen eingeteilt. Diese Einteilung liegt der Tatsache zugrunde, dass die höchste Plasmakonzentration einer Bravecto® Kautablette schon nach einem Tag erreicht wird und somit unerwünschte Arzneimittelwirkungen die eine direkte schädliche Wirkung entfalten, spätestens einen Tag nach Verabreichung auftreten sollten (Löscher et al., 2014; Löscher und Richter 2016). Unter der Annahme, dass der Wirkstoff, dessen Plasmakonzentration steil ansteigt, aber sehr langsam wieder abfällt nicht dosisabhängig, sondern zeitabhängig schädigt (Akkumulation, Abba verzögerung, sekundäre Kumulation oder Mangel anderer Substanzen oder Transmitter auf zellulärer Ebene) können sich die Symptome aber auch erst später manifestieren.

Ein generelles Problem bei der Auswertung von Berichten aus dem Internet war, dass die meisten Nebenwirkungen von LaiInnen beschrieben wurden und sich somit schwer einschätzen lässt, ob mit den Beobachtungen auch tatsächlich die richtigen Symptome und Erkrankungen beschrieben wurden. Das erschwerte die Beurteilung der Fälle. Neben direkter Toxizität können chemische Stoffe, sowie auch Arzneimittel, angeborene selten auch schwer verlaufende Überempfindlichkeiten (Idiosynkrasien) beim ersten Kontakt verursachen. Diese werden im Gegensatz zur echten Allergie, nicht durch eine Immunreaktion, sondern z.B. durch Fehlfunktionen oder Mangel von Enzymen hervorgerufen (Utrecht, 2007). Ein Beispiel dafür ist die Überempfindlichkeit von Hunden mit MDR1-Defekt gegenüber makrozyklischen

Laktonen, die bei bestimmten Rassen, v.a. Hütehunden, gehäuft auftreten kann (Geyer et al. 2005).

Die Ergebnisse von beobachteten Nebenwirkungen aus den sozialen Medien umfassen 56 Berichte von der Website „isbravectosafe.com“ und 20 Berichte aus der Facebook-Gruppe „Ist Bravecto sicher“. Aus drei Blogs wurden die Ergebnisse in positive, negative sowie skeptische Erfahrungen oder Einstellung gegenüber Bravecto® (oder anderen Antiparasitika) eingeteilt, wovon 37 Kommentare positiv waren, 21 negativ und zwölf skeptisch.

4.3. Website „isbravectosafe.com“

Die Ergebnisse der Website „isbravectosafe?“ zu den Nebenwirkungen von Bravecto® wurden in vier Gruppen eingeteilt: einerseits gastrointestinale, neurologische, nicht eindeutig zuordenbare Fälle, welche alle drei innerhalb der ersten drei Tage nach Einnahme auftraten. Auf der anderen Seite gibt es noch die vierte Gruppe, welche aus Fällen ohne Zusammenhang besteht, in denen die Nebenwirkungen von Bravecto® mehr als drei Tage nach Einnahme beobachtet wurden und die fünfte Gruppe mit Fällen ohne Zeitangabe.

4.1.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von den neun beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren Erbrechen, Durchfall und Inappetenz. Diese Nebenwirkungen sind auch in der Packungsbeilage von Bravecto® zu finden (Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten im Anhang, EMA 2014). Von neun auf der Website beschriebenen Tieren sind sieben verstorben und es gab lediglich zwei Fälle mit milden Nebenwirkungen, die sich wieder erholten. Nur zu dreien der verstorbenen Hunde waren pathologische Untersuchungen gemacht worden, um die Todesursache festzustellen und diese sind teilweise auch nur indirekt über die Beschreibung der TierbesitzerInnen vorhanden. Daher ist bei diesen neun gastrointestinalen Fällen die Datenlage nicht aussagekräftig und ein Zusammenhang mit einer Behandlung mit Bravecto® kann nicht bestätigt oder ausgeschlossen werden.

An dieser Stelle wird kurz auf die drei vorhandenen pathologischen Untersuchungen eingegangen. Ein Husky, der noch am selben Tag Nebenwirkungen zeigte wie Lethargie, Muskelschwäche, Erbrechen, Hecheln und Inappetenz, verstarb zwei Tage später und es ergaben sich folgende pathologische Untersuchungen: Die Leber war geschrumpft und zerfiel beim Aufheben, es wurde eine nicht näher erläuterte Masse auf der Brust gefunden und die Verdachtsdiagnose war Ösophagusdilatation. Jedoch liegt hier der genaue pathologische

Befund nicht vor, sondern nur die Beschreibung von LaiInnen. Somit ist es nicht möglich, einen wissenschaftlich belegten Zusammenhang mit Bravecto® herzustellen. Für die Entwicklung „einer Masse auf der Brust“, wie vom Tierbesitzer/der TierbesitzerIn beschrieben“, erscheint außerdem der Zeitraum von zwei Tagen nach der Einnahme von Bravecto® sehr kurz, für solch einen Befund würde man normalerweise einen deutlich längeren Krankheitsverlauf erwarten. Die zweite pathologische Untersuchung war bei einem Scottish Terrier, der innerhalb von vier Tagen nach Einnahme von Bravecto® verstarb. Die pathologische Untersuchung ergab eine akute Pankreatitis und „Nierenversagen“ (dies ist keine pathologische, sondern eine funktionelle Diagnose, es ist unklar, wie der korrekte pathologische Befund lautete). Die gastrointestinalen Symptome, die in der Packungsbeilage von Bravecto® beschrieben sind, wie Erbrechen und Durchfall (Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten im Anhang, EMA 2014), ähneln sehr stark den Symptomen einer Pankreatitis (Bostrom 2013). Es könnte sein, dass der Hund unter einer subklinischen Pankreatitis litt und diese nach Gabe von Bravecto® klinisch auffällig wurde; was nahelegen würde, dass kein Zusammenhang der Erkrankung mit der Verabreichung des Medikaments existiert. Diese These wird noch zusätzlich unterstützt durch die Tatsache, dass Terrier ein höheres Risiko haben an einer akuten Pankreatitis zu erkranken (Cook et al. 1993).

Für TierbesitzerInnen stellt das Verabreichen von Medikamenten, einschließlich eines Antiparasitikums, oftmals eine „Manipulation“ des Hundes dar, weshalb es für sie folgerichtig erscheint, anzunehmen, dies sei der Auslöser für eine darauffolgende Veränderung.

Die dritte pathologische Untersuchung wurde bei einem vier Monate alten Hund gemacht und ergab Aszites durch Leber- und Nierenversagen. Bei einem so jungen Hund deutet dies auf ein infektiöses Geschehen, evtl. eine Leptospirose, hin (Kohn und Schwarz, 2017). Er verstarb zwei Tage nach Einnahme von Bravecto®. Es liegen keine Daten vor, ob der Hund vor Einnahme von Bravecto® schon unter Leber oder Nierenerkrankungen litt und zwei Tage erscheinen sehr kurz, um dies auszulösen. Die Katze zeigte einen Tag nach Auftragen des Bravecto® Spot-on für Katzen Vokalisieren, Erbrechen und Inappetenz und starb einen Tag darauf. Gelegentliche Nebenwirkungen in Studien zu Bravecto® Spot-on für Katzen, waren Teilnahmslosigkeit, Tremor, Appetitlosigkeit oder Erbrechen und Speicheln. Fluralaner wird über die Applikationsstelle systemisch aufgenommen und die maximale Plasmakonzentration für diese Tier- und Applikationsart wird nach drei bis 21 Tagen erreicht (EMA 2014). Deswegen erscheint es unwahrscheinlich, dass Bravecto® beteiligt war am Tod der Katze, da eventuelle Nebenwirkungen erst ab dem dritten Tag aufgetreten wären.

4.1.2. Neurologische Nebenwirkungen

In zehn Berichten der Website „isbravectosafe?“ wurde von neurologischen Nebenwirkungen berichtet, die bis drei Tage nach Gabe von Bravecto® auftraten. Von den zehn berichteten Fällen verstarben zwei Hunde mit neurologischen Symptomen, ein Nova Scotia Duck Tolling Retriever und ein Bearded Collie. Es besteht keine bekannte Prädisposition dieser beiden Rassen für eine neurologische Erkrankung (Kohn und Schwarz 2017) und somit ist es möglich, dass Anfälle durch Bravecto® ausgelöst wurden. Weiters fanden sich zwei schon bekannte Epileptiker unter den Patienten, eine Katze, die schon einmal epileptische Anfälle auf Frontline® zeigte und ein Hund. Ein Husky zeigte Nebenwirkungen auf Vectra 3D®, sonst bekamen alle anderen Hunde die Bravecto® Kautablette. Die anderen Rassen waren ein Treeing Walker Coonhound, ein Spitz, ein Malteser, ein Australian Labradoodle und ein Husky. Somit lässt sich keine typisch betroffene Rasse ausfindig machen. Für den Malteser besteht eine Prädisposition für Erkrankungen des Nervensystems - es besteht ein höheres Risiko zur Ausbildung eines Tremorsyndroms oder einer nekrotisierenden Meningoenzephalitis und beides kann auch Anfälle auslösen (Kohn und Schwarz 2017). Der beschriebene Malteser zeigte Tremor und nicht näher definierte neurologische Symptome zwei Stunden nach Einnahme von Bravecto®. Es wäre möglich, dass die neurologischen Symptome durch Bravecto® ausgelöst wurden, es könnte sich aber auch um einen unglücklichen Zufall handeln, bei dem die Gabe von Bravecto® und eine andere Erkrankung zu diesem Zeitpunkt zusammenfielen. Ein Spitz zeigte drei Tage nach Einnahme von Bravecto® neurologische Symptome. Es wurde jedoch berichtet, dass dies bereits das dritte Mal war, dass er Bravecto® bekam. Somit ist dieser Fall zu vernachlässigen, da anzunehmen ist, dass bereits nach der ersten Einnahme von Bravecto® Nebenwirkungen aufgetreten wären, wenn Bravecto® der Auslöser dafür war.

Im Juli 2017 forderte das Committee of Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) der EMA den Hersteller von Bravecto®, MSD Tiergesundheit, auf, die Nebenwirkungen Lethargie, Muskelzittern, Ataxie und Krämpfe im Beipackzettel zu ergänzen, wie auch den Hinweis, dass Bravecto® bei Hunden mit Epilepsie mit Vorsicht anzuwenden ist. Die erwähnten zehn Fälle traten bis auf einen (2017) alle im Zeitraum von 2015-2016 auf. Die Fälle des Hundes bzw. der Katze mit vorab bekannter Epilepsie bzw. Unverträglichkeit gegenüber Frontline® wurden vor 2017 beschrieben, als diese zusätzliche Information im Beipackzettel von Bravecto® noch nicht vermerkt war.

4.1.3. Nicht eindeutig zuordenbare Nebenwirkungen

In die Kategorie der Nebenwirkungen, die nicht eindeutig zuordenbar waren, wurden fünf Nebenwirkungen eingeteilt, die weder eindeutig gastrointestinaler noch neurologischer Natur waren. Es wurde von einem Standard Poodle berichtet, der zwei Tage nach Einnahme von Bravecto® mit einem lauten Schrei tot umfiel. Ein weiterer Fall war ein Collie, der einen Tag nach Einnahme von Bravecto® Inappetenz, gelähmte Hinterextremitäten und einen dunklen Urin zeigte. Dies deutet allerdings eher auf eine andere Erkrankung, etwa mit akuter Hämolyse oder Rhabdomyolyse, hin, als auf eine direkte Auswirkung von Bravecto®. Einen weiteren Tag später war der Hund verstorben. Ein weiterer Hund, dessen Rasse nicht erwähnt wurde, zeigte Alopezie und Schwellung an den Lefzen. Es wurde erwähnt, dass er schon dreimal Bravecto® bekommen hatte und diese Nebenwirkungen auch schon zweimal danach aufgetreten waren. Die Verdachtsdiagnose des Haustierarztes/der Haustierärztin war Kontaktdermatitis. Die Diagnose einer Kontaktdermatitis ist nicht einfach zu stellen, weil sie von vielen Faktoren abhängig ist, wie zum Beispiel genetischen Faktoren, Verbreitung der Läsionen, Stadium der Erkrankung oder sekundären, mikrobiellen Infektionen der Haut. Die Lokalisation der Hautläsionen an den Lefzen würde für eine canine atopische Dermatitis oder eine Futtermittelallergie sprechen (Hensel et al. 2015). Möglicherweise reagierte der Hund auf einen Inhaltsstoff der Bravecto® Kautablette allergisch (vgl. Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten im Anhang, EMA 2014).

4.1.4. Fälle ohne zeitlichen Zusammenhang

Weitere Ergebnisse ergaben 19 Fälle ohne Zusammenhang mit Bravecto®, in denen das Auftreten der Symptome erst später als drei Tage nach Einnahme beobachtet wurde, wovon zwölf Tiere verstarben oder euthanasiert wurden. Bei einem Cavalier King Charles Spaniel kam es neun Tage nach Einnahme von Bravecto® zu weichem Kot und blutigem Durchfall, Inappetenz und Lethargie. Nach seinem Tod ein paar Wochen später wurde eine pathologische Untersuchung durchgeführt und diese ergab ein „Pankreasversagen“ (auch dies ist kein pathologischer Befund, sondern ein funktioneller, s.o.) und ein metastasierendes Nierenkarzinom. Cavalier King Charles Spaniel haben ein erhöhtes Risiko an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken (Watson 2007) und die Symptome Inappetenz, Lethargie und Durchfall deuten auch auf diese Diagnose hin (Bostrom 2013). Es ist extrem unwahrscheinlich, dass sich ein renales Karzinom innerhalb von neun Tagen entwickelt, das auch schon in Lymphknoten metastasiert und letztlich zum Tod führt.

Außerdem wurden sieben Hunde beschrieben, die Symptome zeigten wie Erbrechen, Lethargie, Inappetenz und Durchfall, jedoch ebenfalls wieder erst mehr als drei Tage nach der Einnahme. Dies wären Symptome, wie sie auch in der Packungsbeilage von Bravecto® (Tab. 3, Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten im Anhang, EMA 2014) aufgelistet sind; sie kommen damit für TierbesitzerInnen als Auslöser in Frage. Wissenschaftlich betrachtet können sie aber zeitlich nicht mit der Anwendung von Bravecto® in Verbindung gebracht werden.

Andere Hunde zeigten Anämie, Leukozytose, Ikterus und Leberprobleme, Schilddrüsenprobleme und Haarverlust. Da die Berichte von LaiInnen verfasst wurden, stehen keine genaueren Informationen betreffend der Leber- und Schilddrüsenprobleme zur Verfügung. Da es sich um Einzelfälle handelt und der zeitliche Zusammenhang zur Behandlung auch nicht gegeben ist, ist ein Zusammenhang mit der Gabe von Bravecto® nicht wahrscheinlich. Nebenwirkungen sind im Zusammenhang mit dem höchsten erreichten Plasmaspiegel zu erwarten, der bei der Fluralaner-Kautablette etwa 24 Stunden nach Applikation eintritt (Löscher und Richter 2016, EMA 2014, Kilp et al. 2014). Daher sind sehr viel später auftretende Wirkungen aus pharmakologischer Sicht nicht mit der Applikation in Zusammenhang zu bringen. Bedenkt man jedoch, dass die Wirkdauer von Fluralaner gegen Arthropoden mindestens 3 Monate beträgt (EMA 2014), dann muss davon ausgegangen werden, dass Fluralaner in anderen Geweben länger verteilt ist und Nebenwirkungen daher auch über längere Zeit auftreten können. Dies gilt vor allem bei Tieren mit einem hohen Fettanteil an der Körpermasse, da Fluralaner sich bevorzugt in Fettgewebe verteilt (EMA 2014, Löscher und Richter 2016) Dies sollte weiter untersucht und beobachtet werden.

4.1.5. Fälle ohne Zeitangabe

Es gab Berichte über 13 Hunde und eine Katze ohne eine Zeitangabe, wann die Nebenwirkungen nach Gabe von Bravecto® auftraten. Einige Tiere starben nach Operationen, zum Beispiel nach einer Kastration und einer Laparotomie. Ein weiterer Hund starb an einer Sepsis, bedingt durch eine Darmperforation, und ein anderer an einer Milzruptur. Hier ist es wahrscheinlicher, dass die Hunde an einer Komplikation der Operation starben als an Bravecto®.

4.1.6. Zusammenfassung der Ergebnisse von „isbravectosafe.com“

Insgesamt lassen sich die Ergebnisse der Website „isbravectosafe.com“ auf 24 Fälle eingrenzen, die möglicherweise durch Bravecto® ausgelöst wurden, da die beobachteten Nebenwirkungen im Zeitraum der höchsten Plasmakonzentrationen auftraten (Kilp et al. 2014).

Dennoch kann ein Zusammenhang nicht eindeutig bestätigt werden, da die Beschreibung der Fälle zu ungenau ist. Davon waren neun Fälle mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, zehn mit neurologischen Nebenwirkungen und fünf mit nicht eindeutig zuordenbaren Symptomen. Bei den Fällen ohne Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden, ob Bravecto® für die beschriebenen Nebenwirkungen verantwortlich war, da eine „zeitabhängige Schädigung“ noch nicht erforscht wurde. Bei Fällen ohne Zeitangabe konnte ein Zusammenhang mit Bravecto® widerlegt werden. Alle unerwünschten Ereignisse nach Gabe eines Medikaments sollen, ebenso wie Medikationsfehler, den zuständigen Überwachungsbehörden gemeldet werden, auch wenn kein ursächlicher Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird. Eine Meldung bedeutet aber nicht, dass das Präparat für diese unerwünschte Reaktion verantwortlich ist (Anon. 2020).

4.4. Facebook

Auf der Plattform Facebook gab es verschiedene Gruppen in unterschiedlichen Sprachen, in denen sich die Mitglieder untereinander über Bravecto® und andere chemische Antiparasitika austauschten.

In den Ergebnissen der Facebook-Gruppe „Ist Bravecto sicher“ gab es drei Fälle mit eindeutig gastrointestinalen Symptomen, die innerhalb von drei Tagen nach Einnahme von Bravecto® auftraten.

Es lag nur ein Bericht über einen Hund vor, der zwölf Stunden nach Einnahme von Bravecto® Tremor bekam. Das ist laut der Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten eine sehr seltene Nebenwirkung (Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten im Anhang, EMA 2014).

In den Einträgen dieser Facebook-Gruppe gab es auch neun Fälle ohne direkten zeitlichen Zusammenhang, das heißt Nebenwirkungen traten später als drei Tage nach Gabe von Bravecto® auf. Hier kann man Bravecto® nicht eindeutig als Ursache ausschließen, da die zeitabhängige Schädigung nicht ausgeschlossen werden kann. Neun Berichte enthielten keine Zeitangabe. Es wurde häufig von epileptischen Anfällen berichtet, die eine Woche, drei oder sieben Wochen oder sogar ein Jahr nach Einnahme von Bravecto® auftraten.

4.4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse von Facebook

Zusammenfassend ergaben die Ergebnisse der Facebook-Gruppe „Ist Bravecto sicher“ nur vier Fälle, in denen Bravecto® möglicherweise beteiligt war an der Symptomatik. Warum glauben dennoch so viele TierbesitzerInnen, dass ihre Hunde durch Bravecto® krank geworden sind, obwohl die Einnahme teilweise mehrere Wochen zurück liegt? Wie zuvor schon erwähnt stellt

das Verabreichen von Bravecto® für TierbesitzerInnen häufig eine bisher noch nicht aufgetretene Änderung im Leben ihres Tieres dar, was es einfach macht, Bravecto® als Auslöser für die Erkrankung anzunehmen oder auszuschließen. Eine anschließende Recherche im Internet oder den sozialen Medien kann dann leicht den Verdacht festigen, Bravecto® sei für die beobachteten Veränderungen verantwortlich, wenn der/die TierbesitzerIn auf mehrere Seiten stößt, auf denen bereits zahlreiche andere Personen Negatives über die antiparasitäre Kautablette berichten.

Der Name der genannten Facebook-Gruppe ist inzwischen bereits irreführend, weil sich die Mitglieder die Frage „Ist Bravecto sicher“? gar nicht mehr stellen, sondern davon überzeugt sind, dass dies nicht der Fall sei. Positive Aussagen über Bravecto® erscheinen unerwünscht und es werden nur negative Berichte publiziert. Die Mitglieder der Gruppe haben verschiedene Dokumente erstellt, um neue Mitglieder über Bravecto® und seine schädliche Wirkung zu informieren. Dieses Vorgehen ist von einer objektiven Beurteilung der Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikamentes nach wissenschaftlichen Richtlinien weit entfernt.

4.5. Blogs

Im Blog „leswauz“ wurden elf negative Erfahrungen bezüglich Bravecto® oder anderen chemischen Antiparasitika wie Vectra 3D®, Nexgard® und Frontline® gefunden. Der Artikel war sehr kritisch gegenüber Bravecto® und anderen Antiparasitika, was darauf hindeutet, dass die LeserInnen, die schon einmal schlechte Erfahrungen mit chemischen Antiparasitika gemacht hatten, sich von dem Artikel angezogen fühlten und natürlich auch ihre Meinung und Erfahrung in den Kommentaren hinterließen.

Die Einträge des Blogs „Mydog-Blog“ waren eher positiv, was sich darauf zurückführen lässt, dass der zugrundeliegende Artikel chemische Antiparasitika sehr neutral behandelt. In dem dazugehörigen Erfahrungsbericht zu Bravecto® traten keine Nebenwirkungen auf und der Hund hatte die Medikation gut vertragen.

Von den 52 Kommentaren handelten 33 von positiven Erfahrungen, zehn von negativen Erfahrungen und in neun Kommentaren äußerten sich die AutorInnen skeptisch bezüglich der Wirkungen und Nebenwirkungen. Ein positiver Kommentar berichtete, dass der letzte Hund des Verfassers/der Verfasserin an Babesiose verstorben war, und er seitdem „pro Bravecto®“ sei. Unter den negativen Kommentaren waren Berichte, dass Hunde durch die Applikation erblindet seien oder epileptische Anfälle hätten.

Die Ergebnisse des Blogs „fluffology.com“ ergaben von den sieben ausgewerteten Kommentaren, vier positive und drei skeptische Kommentare, somit ist hier das Gesamtbild ebenfalls differenzierter als bei „leswauz“.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei Blogs sehr viel persönliche Meinungen (und auch Meinungsmache) vorkamen, weshalb es nicht möglich war, wissenschaftlich aussagekräftige bzw. interpretierbare Ergebnisse zu erhalten. Blogs eigneten sich jedoch sehr gut, um einen Überblick über die grundsätzliche Einstellung von TierbesitzerInnen gegenüber Bravecto® zu erhalten. Im Gegensatz zu der Annahme, dass die Meinungen der TierbesitzerInnen im Internet durchwegs negativ seien, war die Einstellung einiger TierbesitzerInnen in den untersuchten Blogs sehr positiv.

4.6. Publikationen klinischer Studien

Die für diese Arbeit ausgewählten Publikationen wurden nach vorab festgelegten Kriterien ausgewählt. Es standen 63 Publikationen zur Auswahl, in denen eindeutig beschrieben wurde ob Nebenwirkungen auftraten oder nicht. Alle sieben Publikationen, in denen Nebenwirkungen auftraten, wurden in diese Arbeit mitaufgenommen. Aus den 56 Publikationen, in denen keine Nebenwirkungen beobachtet wurden, wurden 33 für diese Arbeit ausgewählt, die diese diesbezüglichen Parameter genügend genau beschreiben. Insgesamt 25 dieser Publikationen wurden entweder vom Hersteller von Bravecto®, MSD Tiergesundheit selbst, oder unter Koautorenschaft von MSD-MitarbeiterInnen veröffentlicht. Dies ist einerseits die logische Konsequenz daraus, dass der Hersteller entsprechende Studien durchführt oder im Auftrag durchführen lässt und diese Daten auch publiziert. Andererseits kann dieses Vorgehen von Seiten der „Bravecto®-GegnerInnen“ auch als Manipulation gesehen werden – Daten zu fehlenden oder unerwünschten Wirkungen können damit auch von der Publikation ausgeschlossen werden. Acht Studien ohne Nebenwirkungen waren ohne Beteiligung von MSD-MitarbeiterInnen, und sechs der sieben Studien mit Nebenwirkungen waren unter Beteiligung von MSD Tiergesundheit veröffentlicht worden. Laut EMA gibt es detaillierte Richtlinien für die Anforderungen an die Vorgehensweise für die Prüfung und Zulassung neuer veterinärmedizinischer Arzneimittel (Claassen 2019). Die EU (EMA) und die USA (FDA) verfügt über ein System zur Kontrolle der Antragsteller und Hersteller von Arzneimitteln, das die direkte Überprüfung von relevanten Informationen, einschließlich aller durchgeführten und vorgelegten Studien ermöglicht. Jeder mögliche Betrug wird streng bestraft und es würde zu einer Rufschädigung der Pharmafirmen kommen. Darüber sind sich die Konzerne sehr wohl

bewusst und haben auch ihr eigenes Qualitätskontrollsystem, um der Manipulation von Daten vorzubeugen (Claassen 2019). Eine Beeinflussung der Studien durch die Herstellerfirma ist dadurch kaum anzunehmen und entsprechende Vorwürfe müssen entsprechend begründet sein. In den Publikationen klinischer Studien waren die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen vorwiegend gastrointestinaler Art. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren neben Lethargie Erbrechen, Durchfall, Inappetenz und Hustenepisoden, und es wurde von zwei Hunden berichtet, die 27 Tage nach Einnahme von Bravecto® Gras gefressen und anschließend erbrochen haben. Nebenwirkungen wie Erbrechen, Durchfall und Appetitlosigkeit sind - im Beipackzettel von Bravecto® angeführte - milde und vorübergehende gastrointestinale Symptome, die häufig in klinischen Studien beobachtet wurden (Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten, EMA 2014). Die zwei Hunde, die Gras fraßen und erbrachen, sind eventuell sogar zu vernachlässigen, da es unwahrscheinlich erscheint, dass Bravecto® nach so langer Zeit der Auslöser dafür war. Die maximale Plasmakonzentration einer Bravecto® Kautablette ist nach 24 Stunden erreicht und somit wären Nebenwirkungen schon nach 24 Stunden erwartbar und nicht erst nach 27 Tagen (Klip et al. 2014). Falls man hier die „zeitabhängige Schädigung“ berücksichtigt, könnte Bravecto® möglicherweise die Ursache dafür sein, dass die Hunde Gras gefressen haben. Jedoch gibt es zahlreiche andere Gründe warum Hunde dies tun. Dies zählt als normales Verhalten und sollte nicht per se als problematisch betrachtet werden (Bjone et al. 2007).

In Publikationen über das Bravecto® Spot-on-Präparat für Hunde zeigten neun von 277 Hunden Alopecie an der Applikationsstelle, ein Hund hatte für 24 Stunden nach dem Auftragen des Spot-ons ein Erythem an der Applikationsstelle und ein weiterer Hund entwickelte zwei Stunden nach dem Auftragen eine Quaddel. Diese Hautveränderungen traten mit einer Häufigkeit von 4% auf, was häufig und auch dementsprechend in der Packungsbeilage vermerkt ist: *„Milde und vorübergehende Hautreaktionen, wie Rötungen oder Haarausfall an der Applikationsstelle, wurden häufig in klinischen Studien beobachtet“* (EMA 2014). Vierzehn Hunde (5%) erbrachen, sechs Hunde (2,1%) hatten Durchfall, vier Hunde (1,4%) zeigten Anorexie und sechs Hunde (2,7%) waren lethargisch. Laut Packungsbeilage des Spot-on treten Erbrechen, Lethargie und Anorexie sehr selten in Spontanmeldungen auf. In diesen Studien traten diese Nebenwirkungen jedoch häufig auf, und Durchfall wird in der Packungsbeilage nicht erwähnt (EMA 2014). Die Hunde in der Studie hatten sich kurz darauf wieder erholt. Bravecto® Plus Spot-on wurde, wie in einer Publikation beschrieben, an 423 Katzen topisch angewendet und zwölf Katzen (das entspricht 2,6%) davon zeigten unerwünschte

Arzneimittelwirkungen. Zehn Katzen zeigten milde und vorübergehende Hautreaktionen (2,36%), was einer häufigen Nebenwirkung entspricht. Eine Katze zeigte vermehrtes Speicheln und Lethargie und eine weitere Katze hatte Dyspnoe nachdem sie die Applikationsstelle abgeleckt hatte (0,47%), dies weist auf gelegentliche Nebenwirkungen hin. Dies ist ebenfalls so in der Packungsbeilage des Bravecto® Plus Spot-ons angeführt: *„In klinischen Studien wurden häufig milde und vorübergehende Hautreaktionen an der Applikationsstelle (Haarausfall, schuppenden Haut, Rötung und Juckreiz) beobachtet. Folgende weitere Nebenwirkungen wurden gelegentlich in klinischen Studien kurz nach Verabreichung beobachtet: Atemnot nach Ablecken der Applikationsstelle, vermehrtes Speicheln, Erbrechen, Bluterbrechen, Durchfall, Teilnahmslosigkeit, erhöhte Körpertemperatur, erhöhte Atemfrequenz und Pupillenerweiterung“* (EMA 2018).

In einem Fallbericht wurden neurologische Nebenwirkungen beschrieben. Die Hündin zeigte eine generalisierte Ataxie an allen vier Gliedmaßen, Tremor an Körper und Kopf, Muskelzuckungen und Dysphagie. Außerdem wurden gemischte hypometrische und hypermetrische Gliedmaßenbewegungen beobachtet. Sie konnte sich kaum erheben, und kontrollierte Bewegungen und Gehen waren so gut wie gar nicht möglich. Nach zehn bis elf Stunden waren die Symptome verschwunden und die Hündin erholte sich wieder (Gaens et al. 2019). Fluralaner inhibiert Glutamat und GABA-gesteuerte Chloridkanäle mit einer erhöhten Affinität zu Arthropodenrezeptoren. Trotzdem kann die Wirkung an Rezeptoren in Vertebraten nicht zur Gänze ausgeschlossen werden (Bouzat 2012, Sieghart 2015 beide zitiert in Gaens et al. 2019). Dabei ist anzumerken, dass Fluralaner einen schnellen Anstieg der Plasmakonzentration und aufgrund seiner langsamen Clearance einen hohen Plasmaspiegel über eine relativ lange Zeit (Halbwertszeit: 12-15 Tage) aufweist (Kilp et al. 2014). Solche schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen sollten also länger anhalten als in dem beschriebenen Fall. Unabhängig davon werden solche Nebenwirkungen, die zuvor noch nie aufgetreten waren, im Rahmen der Pharmakovigilanz überwacht und bewertet. Die Pharmakovigilanz ist die strikte Überwachung der Sicherheit eines Tierarzneimittels nach Markteinführung (Comas und Armstrong 2018). In Studien zur Zulassung eines neuen Arzneimittels ist die Anzahl der Tiere begrenzt und es werden nur die Nebenwirkungen in die Gebrauchsinformation aufgenommen, die in diesen Studien beobachtet wurden. Erst nachdem das Tierarzneimittel zugelassen und entsprechend oft verwendet wurde, können anhand der gemeldeten Nebenwirkungen im Rahmen der Pharmakovigilanz bisher noch nicht aufgetretene Nebenwirkungen seltene und sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Alle gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) werden von den

Zulassungsbehörden geprüft und anhand eines wissenschaftlichen Algorithmus dahingehend beurteilt, ob das Arzneimittel tatsächlich der Auslöser der Meldung sein kann (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2017).

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA), welche ein neues Arzneimittel über die ersten drei Jahre nach Zulassung sehr genau auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht, machte einige Zeit nach der Markteinführung auf mögliche neurologische Nebenwirkungen durch die Wirkstoffgruppe der Isoxazoline aufmerksam. Es gab gemeldete Einzelfälle bei Hunden, an denen schwere neurologische Nebenwirkungen wie Ataxie, Anfälle und Tremor beobachtet wurden (U.S. Food and Drug Administration 2018).

Der Hinweis über das Auftreten von potentiellen neurologischen Symptomen wurde daraufhin in der Packungsbeilage ergänzt (vgl. Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten im Anhang, EMA 2014) und TierärztInnen erhielten die Anweisung, die medizinische Vorgeschichte der PatientInnen zu beachten und abzuwägen, ob ein Isoxazolinpräparat für das ihnen vorgestellte Tier geeignet sei. Die Nebenwirkungen werden zudem weiterhin überwacht und TierbesitzerInnen und TierärztInnen werden dazu angehalten, die von ihnen beobachteten Nebenwirkungen weiterhin zu melden (U.S. Food and Drug Administration 2018).

Dennoch wird Bravecto® weiterhin von der FDA und EMA als sicher eingestuft, da solche Nebenwirkungen nur in sehr seltenen Fällen auftreten (U.S. Food and Drug Administration 2018, EMA 2017).

Insgesamt wurde Bravecto® in den klinischen Studien, die in den Publikationen beschrieben wurden, an 1349 Hunde verabreicht, wovon 62 Hunde (das entspricht 4,60%) Nebenwirkungen zeigten, was auf ein häufiges Auftreten von Nebenwirkungen hindeutet. Diese Angabe ist ebenfalls in der Packungsbeilage von Bravecto® Kautabletten enthalten. Sowohl in den klinischen Studien wie auch in der Packungsbeilage waren die Nebenwirkungen zwar häufig, aber mild und vorübergehend. Bravecto® Spot-on wurde an 423 Katzen topisch angewendet und zwölf (das entspricht 2,6%) davon zeigten unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Alle Tiere aus den publizierten klinischen Studien wurden über einen ausreichend langen Zeitraum genau beobachtet und untersucht, um auch wirklich alle Nebenwirkungen auszuschließen. Der kürzeste BZR belief sich auf 28 Tage und der längste auf 26 Wochen. Die meisten Studien überwachten die Tiere für eine Dauer von drei Monaten, was der Wirkdauer von Bravecto® entspricht (Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten im Anhang, EMA 2014).

4.7. Berichte aus den sozialen Medien

Die von Tierbesitzern/TierbesitzerInnen zusammengefassten „wahren Fakten“ über Bravecto® wurden in dieser Arbeit aufgelistet. An dieser Stelle sei zunächst vermerkt, dass allein schon der Name „Bravecto wahre Fakten“ auf nicht wissenschaftlich verwendbare Information schließen lässt – ein Fakt kann schließlich nicht wahr oder falsch sein. In den „Fakten“ fand sich zum Beispiel die Behauptung, dass nur 1% aller Nebenwirkungen gemeldet werden, oder TierärztInnen Nebenwirkungen oder den Zusammenhang mit der Gabe von Bravecto® nicht erkennen, ihren Meldepflichten nicht nachkommen oder sogar eine andere Krankheit als Ursache für die beobachteten Veränderungen diagnostizieren. TierärztInnen sind laut EU-Gesetzgebung dazu verpflichtet, aufgetretene Nebenwirkungen den zuständigen Behörden zu melden (Claassen 2019). Allerdings stellt die niedrige Meldedisziplin ein Problem dar und man sollte den TierärztInnen das Melden von beobachteten Nebenwirkungen durch Apps oder spezielle Software erleichtern (De Briyne et al. 2017). Außerdem sollte das Bewusstsein der TierärztInnen im Hinblick auf das Melden von unerwünschten Nebenwirkungen gesteigert werden. Ein wichtiger Punkt in der neuen *Veterinary regulation 2022 (EU VO 2019/6)* wird die Verbesserung der Meldedisziplin der TierärztInnen und TierbesitzerInnen darstellen (Claassen 2019). Es lässt sich nicht feststellen wie viele Fälle mit aufgetretenen Nebenwirkungen es tatsächlich bis dato gegeben hat und nicht gemeldet wurden. Insgesamt wurden 15616 unerwünschte Wirkungen nach Gabe von Bravecto® im Zeitraum von Februar 2014 bis November 2020 gemeldet (Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen 2020). In Relation zu den verkauften Dosen (Dr. R. Roepke, MSD, persönl. Mitteilung an Prof. A. Joachim, 2020) erscheint diese Zahl eher gering, wobei unklar ist, ob Nebenwirkungen immer durchgängig gemeldet werden (De Briyne et al. 2017). Ein weiterer „Fakt“ betrifft die Wirkungsweise von Bravecto®. Viele TierbesitzerInnen sind skeptisch, ob Bravecto® ihre Tiere ausreichend schützt, da in der Packungsbeilage steht, dass das Risiko der Übertragung von Krankheiten durch Parasiten nicht ausgeschlossen werden kann (Fachinformation zu Bravecto® Kautabletten, s. im Anhang, EMA 2014). In Studien wurde jedoch nachgewiesen, dass Bravecto zu 100% vor einer Übertragung von *Babesia canis* durch die Zecke *Dermacentor reticulatus* schützt (Taenzler 2015). Die Übertragung von *Ehrlichia canis* durch die Zecke *Rhipicephalus sanguineus* wird von Bravecto® nur zu 60% verhindert (Jongejan et al. 2016). Durch die schnelle Abtötung der Zecken kann Bravecto® präventiv dazu beitragen, die Übertragung von Erregern wie *Anaplasma phagocytophylum*, *Babesia* spp., *Borrelia burgdorferi* und teilweise *Ehrlichia canis* zu verhindern (Wengenmayer et al. 2014).

In den sozialen Medien wird auch auf einen Bericht der EMA vom 17.09.2019 Bezug genommen indem 11265 gemeldete Verdachtsfälle und 2875 Todesfälle genannt werden. Der/die AutorIn dieser „Fakten“ hat diese Zahlen der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen falsch interpretiert, da er/sie davon ausgeht, dass alle gemeldeten Nebenwirkungen auch tatsächlich mit Bravecto® zusammenhängen. Eine gemeldete Nebenwirkung bedeutet nicht automatisch, dass das genannte Tierarzneimittel der Auslöser war. Zu beachten ist, dass eine bestehende Erkrankung und die gleichzeitige Gabe eines anderen Medikaments mit bisher unbekannter Wechselwirkung, oder ein anderer Grund, der nicht in Zusammenhang mit der Anwendung des Tierarzneimittel steht, eine unerwünschte Arzneimittelwirkung auslösen kann. Außerdem kann aus der Anzahl der gemeldeten Fälle nicht auf die Sicherheit des Medikaments rückgeschlossen werden, da hierfür die Anzahl der Tiere, die das Medikament verabreicht bekommen haben, mit einzubeziehen ist. Die Sicherheit verschiedener Ektoparasitika kann so nicht ohne weiteres anhand der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen miteinander verglichen werden, da die Anzahl der Nebenwirkungen ja auch von der Häufigkeit der Verwendung abhängt. Die Anzahl der gemeldeten und vor allem die der in den sozialen Medien kolportierten Nebenwirkungen kann auch höher sein als erwartet, wenn das Tierarzneimittel noch nicht lange auf dem Markt oder sehr präsent in den Medien ist (Comas und Armstrong 2018). MSD Tiergesundheit hat eine eigene Informationsseite zur Entkräftung dieser so genannten „Fakten“ eingerichtet (MSD Animal Health 2020). In diesen wird erklärt, dass Bravecto® lange und ausreichend getestet wurde und in über 85 Ländern eine Zulassung erhalten hat. MSD stellt auch dar, dass jede unerwünschte Arzneimittelwirkung, bei der ein Zusammenhang mit Bravecto® vermutet wird, den zuständigen Behörden gemeldet werden muss, aber dass eine Meldung nicht unbedingt bedeutet, dass das Tierarzneimittel für die beobachtete Nebenwirkung verantwortlich ist. Diese beiden Gegenargumente wurden schon als Aussagen in anderen Publikationen angeführt (vgl. Comas und Armstrong 2018, Claassen 2019). MSD weist auch darauf hin, TierärztInnen zu konsultieren, da diese ein umfassendes Bild über den Gesundheitszustand ihres Patienten/ihrer Patientin haben und am besten abschätzen können ob ein gewisses Medikament bzw. Präparat für ihr Tier geeignet ist. (MSD Animal Health 2020). Laut MSD ist es auch nicht wahr, dass die gemeldeten Nebenwirkungen kontinuierlich steigen. Die Anzahl der gemeldeten Nebenwirkungen von Bravecto® seit der Markteinführung (Februar 2014) bis November 2020 sind zwar angestiegen, dies könnte aber mit dem Anstieg der Anwendungen zusammenhängen (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2015). Seit 2011 lässt sich allgemein, nicht nur für Bravecto®, ein steigender Trend der gemeldeten Nebenwirkungen in

der EU erkennen (<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/public-bulletins-veterinary-pharmacovigilance>).

In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen sind derzeit 15616 gemeldete Verdachtsfälle für Bravecto® aufgelistet. Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind systemische Erkrankungen, neurologische Erkrankungen und Erkrankungen des Verdauungstraktes (Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen 2020). Im Vergleich mit anderen Isoxazolinpräparaten fällt auf, dass sogar mehr Meldungen über Nexgard® (Wirkstoff Afoxolaner) als über Bravecto® vorhanden sind, für Simparica® (Wirkstoff Sarolaner) und Credelio® (Wirkstoff Lotilaner) weniger, da diese zwei Präparate noch nicht so lange auf dem Markt sind. Warum jedoch mehr Nebenwirkungen für Nexgard® als für Bravecto® vorhanden sind lässt sich nicht beurteilen.

Wenn man die Gesamtzahl verkaufter Dosen von 120 Millionen (Dr. R. Roepke, MSD, persönl. Mitteilung an Prof. A. Joachim, 2020) und die genannten gemeldeten Zahlen (15.616 seit Februar 2014 bis November 2020) für die Berechnung der Häufigkeit von Nebenwirkungen zugrunde legt, ergibt sich eine Rate von 0.012%, was einer Häufigkeit von 1,2 von 10.000 Hunden entspräche. Die EMA stuft bei diesem Wert die Häufigkeit unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Bravecto® als „selten“ ein, was einem Auftreten unerwünschter Ereignisse bei 1 bis 10 von 10.000 Tieren (0.01-0.1%) entspricht (EMA 2014). Schwere unerwünschte Nebenwirkungen treten sogar „sehr selten“ auf, das heißt bei weniger als 1/10.000 Tieren (<0.01%) (EMA 2014). Im Gegensatz dazu lag diese Rate in veröffentlichten klinischen Studien bei 4,60%. Diese Häufigkeit lässt sich somit als „häufig“ beurteilen. Da jedoch eine niedrige Meldedisziplin der TierärztInnen vorliegt (De Briyne 2017), und die Anzahl der beobachteten Nebenwirkungen in den Publikationen bei 4,60% liegt, muss angenommen werden, dass mehr Nebenwirkungen durch Bravecto® auftreten als gemeldet werden.

4.8. Conclusio und Empfehlungen

Derzeit sind über 50 verschiedene Publikationen über Wirkungsweise und Sicherheit von Bravecto® in Literaturdatenbanken zu finden, und es hat in über 70 Ländern weltweit die Anforderungen für die Zulassung als Arzneimittel erfüllt (Comas und Armstrong 2018).

Die Rate der Nebenwirkungen, die bezüglich der gemeldeten Fälle insgesamt auf 0,012% geschätzt wurde, ist als gering anzusehen. Wenn man jedoch die Rate der Nebenwirkungen (4,60%) in den publizierten Studien als Grundlage für eine Schätzung der Anzahl von

Nebenwirkungen heranzieht, liegt diese Zahl (bei einem Verkauf von bisher 120 Millionen Dosen Bravecto®) bei knapp 5,5 Millionen Fällen – sicherlich genügend, um in den sozialen Medien die Aufmerksamkeit von TierbesitzerInnen zu erregen. Als Folge davon entstanden in den sozialen Medien viele Anschuldigungen gegen Bravecto® und negative Behauptungen ohne wissenschaftlichen Kontext. TierbesitzerInnen weltweit betreiben in den sozialen Medien wie Facebook, Blogs oder sogar auf eigenen Websites wahre Hetzkampagnen gegen Bravecto® und sind davon überzeugt, dass Bravecto® ihre Hunde tötet (isbravectosafe.com, <https://www.facebook.com/groups/bravecto>).

Bei näherer Betrachtung der für diese Arbeit ausgewählten berichteten Fälle aus den sozialen Medien haben von 72 Hunden und vier Katzen, 26 Hunde und zwei Katzen möglicherweise Nebenwirkungen durch Bravecto® gezeigt. Beim Vergleich dieser Zahlen mit den Verkaufszahlen für Bravecto® fällt schnell auf, dass in den sozialen Medien offenbar bevorzugt die negativen Fälle mit Nebenwirkungen gepostet werden. Aus den wissenschaftlich fundierten Zahlen der Studien kann man ableiten, dass Nebenwirkungen durch Bravecto® zwar häufig auftraten, es jedoch der behördlichen Bewertung ein relativ sicheres Mittel ist und weiterhin verwendet werden kann, und es auf keinen Fall eine so hohe Todesrate, wie in den sozialen Medien behauptet, hat. Um endgültig festzustellen wie hoch die Rate der Nebenwirkungen tatsächlich ist, ist eine regelmäßige und vollständige Dokumentation von Nebenwirkungen notwendig. Bis zur vollständigen Bewertung der Nebenwirkung von Fluralaner und verwandten Stoffen ist jedoch anzunehmen, dass leichte Nebenwirkungen zwar häufig, schwere Nebenwirkungen jedoch selten vorkommen. Damit kann die anfangs aufgestellte Hypothese widerlegt werden: Bravecto® tötet keine Hunde und Katzen.

Warum aber glauben TierbesitzerInnen, dass Bravecto® so gefährlich sei?

In der heutigen Zeit ist es dank der Digitalisierung sehr einfach, an Informationen, auch falsche und irreführende, zu gelangen. Mittlerweile hat die „Anti-Bravecto® Community“ sehr viele Mitglieder auf Facebook und anderen sozialen Medien, und diese wollen ihre Meinung mit so vielen anderen Menschen wie möglich teilen. TierärztInnen werden in solchen Gruppen bzw. Blogs oft als Marionetten der Pharmaindustrie bezeichnet, die nur Geld machen wollen, und es wird ihnen auch vorgeworfen, dass ihnen das Wohlergehen der Tiere egal sei. Dass dieses Bild von TierärztInnen verbreitet wird, führt dazu, dass viele Menschen nicht mehr auf den Rat ihrer TierärztInnen hören, die allerdings, im Gegensatz zu den meisten TierbesitzerInnen, eine Ausbildung zur gesundheitlichen Beurteilung und Betreuung von Hunden und Katzen vorweisen können. Die Unwissenheit über mögliche Nebenwirkungen sowie die bereits

beschriebene Fehlinterpretation gemeldeter unerwünschten Arzneimittelwirkungen trägt ebenfalls zur Fehleinschätzung der Sicherheit von Bravecto® bei.

Was können TierärztInnen sowie TierbesitzerInnen besser machen?

Es ist selbstverständlich wichtig vor Gabe eines Arzneimittels, das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu beachten und vor jeder Abgabe eines Tierarzneimittels den Tierbesitzer/die TierbesitzerIn über mögliche Nebenwirkungen zu informieren (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2017). Man muss als behandelnde(r) Tierärztin/Tierarzt immer abwägen, für welche Indikation man ein Arzneimittel verabreicht. Für Erkrankungen wie Flohallergie-Dermatitis (Fisara et al. 2015), Demodikose (Fourie et al. 2015, 2019) und Sarcopitesräude (Taenzler 2016), die Hunde gesundheitlich sehr schwer beeinträchtigen können, konnte eine hohe Wirksamkeit von Bravecto® bereits nachgewiesen werden. Auch der indirekte Schutz vor vektorübertragenen Erregern wie Babesien, die schwer verlaufende, sogar tödliche Infektionen verursachen können, konnte für Bravecto® nachgewiesen werden (Wengenmayer et al. 2014). Bei der Abwehr von Schmetterlingsmücken, den Überträgern der Leishmanien, hat Bravecto® allerdings keine Wirkung, da es nicht repellierend wirkt. Hier muss man zu einem repellierenden Antiparasitikum greifen (Walther 2014). Es gibt derzeit kein Antiparasitikum, das alle relevanten Ektoparasiten abtötet und keine Nebenwirkungen am Tier auslöst. Ektoparasitika sind die am häufigsten verkauften Präparate im Bereich der Kleintiermedizin und haben dementsprechend auch die meisten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Pirk 2016). Es ist wichtig, dass TierärztInnen sich einerseits entsprechend informieren, damit die relevanten und richtigen Informationen an die TierbesitzerInnen weitergegeben werden können, und sich andererseits Zeit für ein Gespräch nehmen und ihre PatientenbesitzerInnen gut über Wirkungen und mögliche Nebenwirkungen aufklären. Nicht der Schutz der Tiere, sondern auch der Schutz der BesitzerInnen, ist dabei zu beachten. Man sollte beispielsweise darüber aufklären, wie ein Spot-on verabreicht werden sollte und dass dabei Handschuhe zu tragen sind. Die Scientific Community, und besonders die praktizierenden TierärztInnen sind daher aufgefordert, ihre eigenen Erfahrungen mit der Anwendung von Bravecto®, seiner Wirkung und unerwünschten Wirkung, Verträglichkeit objektiv und wissenschaftlich fundiert öffentlich zu machen.

TierbesitzerInnen seien an dieser Stelle wiederum angehalten, Informationen aus den sozialen Medien genauestens zu hinterfragen und bei Fragen oder Unsicherheit ihre(n) TierärztIn zu kontaktieren.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die in der Fachliteratur beschriebenen Wirkungen und Nebenwirkungen von Isoxazolinen (vor allem Fluralaner) und die Meinungen darüber in den sozialen Medien vergleichend darzustellen und die aufgestellte Hypothese, dass Bravecto® und andere Präparate der Isoxazoline gefährlich sind und sogar Hunde (und Katzen) töten können, zu testen. Dazu wurden 33 Publikationen zu Studien über die Sicherheit und Wirkung von Bravecto® in der Literatursuchmaschine Pubmed®, 56 Berichte über Nebenwirkungen von der Website "isbravectosafe.com", 20 Berichte über Nebenwirkungen aus der Facebook-Gruppe "Ist Bravecto sicher" und 70 Meinungen aus Kommentaren zu drei verschiedenen Blogs gefunden und vergleichend dargestellt. In den 33 Publikationen über Studien erhielten 1349 Hunde und 423 Katzen Bravecto®, wovon 62 Hunde (4,60%) und zwölf Katzen (2,84%) leichte Nebenwirkungen zeigten, und sich bald darauf wieder erholten. Von den Nebenwirkungen aus den 76 Berichten, die aus den sozialen Medien ausgewählt wurden, waren 28 Fälle möglicherweise durch Bravecto® ausgelöst worden. Die Häufigkeit gemeldeter Nebenwirkungen (15616 seit der Zulassung Februar 2014 bis November 2020; dies entspricht 0,012% der bisher verkauften Dosen) ist laut der Zulassungsbehörde „European Medicines Agency“ (EMA) mit Raten von 1/10.000 bis 1/1000 Tieren als "selten" einzustufen. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden als "sehr selten" eingestuft (weniger als 1/10.000 Tieren). Aufgrund der vermutlich niedrigen Meldedisziplin der TierärztInnen liegt die Anzahl der Nebenwirkungen wahrscheinlich höher als die der gemeldeten Fälle. In Anbetracht der großen Anzahl an Hunden aus den Studien, die Bravecto ohne oder mit leichten und vorübergehenden Nebenwirkungen gut vertrugen, sowie der geringen Anzahl von Hunden, die laut EMA-Berichten, publizierten klinischen Studien und auch Internetberichten an schweren Nebenwirkungen litten, ist der Schluss zulässig, dass leichte Nebenwirkungen häufig und schwere Nebenwirkungen selten vorkommen. Die aufgestellte Hypothese konnte somit widerlegt werden. Bravecto® ist nicht gefährlich und tötet keine Hunde oder Katzen. Trotzdem erweckt die absolute Anzahl von Nebenwirkungen, die wohl auch auf den hohen Absatz von Bravecto® seit der Markteinführung zurückzuführen ist, den Eindruck, es handle sich um ein höchst nebenwirkungsbehaftetes Medikament. Bei der Entscheidungsfindung, ob Bravecto® oder ein anderes Ektoparasitikum angewendet werden sollte, muss der womöglich auftretende Schaden (Nebenwirkungen) mit dem Nutzen (Abwendung des Befalls durch Ektoparasiten und den dadurch entstehenden Erkrankungen, insbesondere der Übertragung von Krankheitserregern) abgewogen werden. Konsequente Meldungen von beobachteten Nebenwirkungen bei Medikamenten ermöglicht eine objektive wissenschaftliche Aufarbeitung der Verträglichkeit und Sicherheit von Arzneimitteln, und trägt auch dazu bei, TierärztInnen und TierbesitzerInnen bessere Informationen darüber zur Verfügung zu stellen.

6. Summary

Effects and adverse effects of isoxazolines and their representation on social media

The aim of this study was to compare the described effects and suspected adverse effects of the isoxazolines (especially fluralaner) in the scientific literature with the opinion about them on social media, and to test the hypothesis that Bravecto® and other isoxazoline-based drugs are dangerous and even deadly for dogs and cats. Overall, 33 publications retrieved from the literature search engine Pubmed® describing clinical trials were evaluated regarding safety and efficacy of Bravecto®. From the social media, 56 reports about adverse health effects from the website “isbravectosafe.com”, 20 reports from the Facebook group “Ist Bravecto sicher” (“Is Bravecto safe”) and 70 opinions from three different blogs were included. In the scientific publications about clinical trials, 1,349 dogs and 423 cats received Bravecto® and 62 dogs (4,60%) and twelve cats (2,84%) showed mild symptoms and recovered soon after. Of the adverse health effects described in the 76 selected social media reports, 28 may have been caused by Bravecto®. The incidence of reported adverse health effects (15,616 since the registration of Bravecto® from February 2014 until November 2020, corresponding to 0.012% of the sold treatments) was classified by the European Medicines Agency (EMA) as “rare” with rates of 1/10.000 to 1/1000 cases. Severe side effects appeared in less than 1/10.000 dogs and were classified as “very rare“. Due to suspected the low reporting discipline of veterinarians, the number of side effects is probably higher than the number of reported cases. Based on the large number of dogs that tolerated Bravecto® very well with no or only mild and transient adverse side effects, and the low number of severe cases in EMA reports, clinical studies and social media descriptions it is reasonable to conclude that mild side effects occur commonly, and severe side effects occur rarely. Therefore, the hypothesis of this study could be falsified. Bravecto® is not dangerous and does not kill dogs or cats. Nevertheless, the absolute number of adverse health effects (which may be due to the large number of doses applied since the product has been marketed) implies that this is a medication with a considerable rate of side effects For the decision whether to use Bravecto® or another ectoparasiticide, the potential risk (adverse health effects) should be compared to the benefit (prevention of ectoparasite infestation and the diseases they cause, especially the transmission of pathogens). Systematic reporting of observed side effects allows for objective scientific evaluation of drug tolerability and safety and provides veterinarians and animal owners with better information about this topic.

7. Literaturverzeichnis

7.1. Fachliteratur

- Anonymus. 2020. Europäische Datenbank zu vermuteten Nebenwirkungen von Tierarzneimitteln. Dt. Tierärztebl. 6: 841.
- Bjone S, Brown W, Price I. 2007. Grass eating patterns in the domestic dog, *Canis familiaris*. Recent Adv Nutr Aust, 15: 45–49.
- Bostrom BM, Xenoulis PG, Newman SJ, Pool RR, Fosgate GT, Steiner JM. 2013. Chronic pancreatitis in dogs: A retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. Vet J 195: 73-79. Doi: 10.1016/j.tvjl.2012.06.034.
- Bouzat C. 2012. New insights into the structural bases of activation of Cys-loop receptors. Journal of Physiology Paris 106: 23-33. Doi: 10.1016/j.jphysparis.2011.09.012.
- Comas W, Armstrong R. 2018. Bravecto (fluralaner) chewable tablets have been thoroughly evaluated in multiple countries and are approved as a safe and effective flea, tick and mite treatment for dogs. Int J Environm Agr Res 4: 36-41. DOI: 10.5281/zenodo.1213552.
- Cook AK, Breitschwerdt EB, Levine JF, Bunch SE, Linn LO. 1993. Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990). J Am Vet Med Assoc 203: 673-679.
- Crosaz O, Chapelle E, Cochet-Faivre N, Ka D, Hubinois C, Guillot J. 2016. Open field study on the efficacy of oral fluralaner for long-term control of flea allergy dermatitis in client-owned dogs in Ile-de-France region. Parasit Vectors 9: 174. Doi: 10.1186/s13071-016-1463-z.
- De Briyne N, Gopal R, Diesel G, Iatridou D, O'Rourke D. 2017. Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. Vet Rec Open 4: e000224. Doi: 10.1136/vetreco-2017-000224.
- Djuric M, Milcic Matic N, Davitkov D, Glavinic U, Davitkov D, Vejnovic B, Stanimirovic Z. 2019. Efficacy of oral fluralaner for the treatment of canine generalized demodicosis: a molecular-level confirmation. Parasit Vectors 12: 270. Doi: 10.1186/s13071-019-3521-9.
- Dryden MW, Canfield MS, Kalosy K, Smith A, Crevoiserat L, McGrady JC, Foley KM, Green K, Tebaldi C, Smith V, Bennet T, Heaney K, Math L, Royal C, Sun F. 2016. Evaluation of fluralaner and afoxolaner treatments to control flea populations, reduce pruritus and minimize dermatologic lesions in naturally infested dogs in private residences in west central Florida USA. Parasit Vectors 9: 365. Doi: 10.1186/s13071-016-1654-7.
- Dryden MW, Smith V, Bennett T, Math L, Kallman J, Heaney K, Sun F. 2015. Efficacy of fluralaner flavored chews (Bravecto®) administered to dogs against the adult cat flea, *Ctenocephalides felis felis* and egg production. Parasit Vectors 8: 364. Doi: 0.1186/s13071-015-0965-4.
- Emmerich IU. 2015. Neue Arzneimittel für Kleintiere 2014. Tierärztl Prax 43: 170–180. Doi: 10.15654/TPK-150260.
- Emmerich IU. 2017. Neue Arzneimittel für Kleintiere 2016. Tierärztl Prax 45: 180-185. DOI: 10.15654/TPK-170278.

Emmerich IU. 2019. Neue Arzneimittel für Kleintiere 2018. Tierärztl Prax Ausg 47: 112-118. DOI: 10.1055/a-0858-4261.

Fisara P, Shipstone M, von Berky A, von Berky J. 2015. A small-scale open-label study of the treatment of canine flea allergy dermatitis with fluralaner. *Vet Dermatol* 26: 417–420. DOI: 10.1111/vde.12249.

Fourie J, Liebenberg JE, Horak IG, Taenzler J, Heckerroth AR, Frénais R. 2015. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasit Vectors* 8: 187. Doi 10.1186/s13071-015-0775-8.

Fourie JJ, Meyer L, Thomas E. 2019. Efficacy of topically administered fluralaner or imidacloprid/moxidectin on dogs with generalised demodicosis. *Parasit Vectors* 12, 59. Doi: 10.1186/s13071-018-3230-9.

Gaens D, Rummel C, Schmidt M, Hamann M, Geyer J. 2019. Suspected neurological toxicity after oral application of fluralaner (Bravecto®) in a Kooikerhondje dog. *BMC Vet Res* 15: 283. Doi: 10.1186/s12917-019-2016-4.

Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T. 2014. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod -aminobutyric acid- and -glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem Mol Biol* 45: 111-124. Doi: 10.1016/j.ibmb.2013.11.009.

Geyer J, Döring B, Godoy JR, Leidolf R, Moritz A, Petzinger E. 2005. Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *J Vet Pharmacol Ther* 28: 545-551. Doi: 10.1111/j.1365-2885.2005.00692.x.

Gomez SA, Lucientes J, Castillo JA, Paz Peris M, Delacour S, Ortega P, Oropeza RV, Picado A. 2018. A randomized, blinded, controlled trial to assess sand fly mortality of fluralaner administered orally in dogs. *Parasit Vectors* 11: 627. Doi: 10.1186/s13071-018-3231-8.

Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. 2015. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res* 11: 196. Doi: 10.1186/s12917-015-0515-5.

Jongejan F, Crafford D, Erasmus H, Fourie JJ, Schunack B. 2016. Comparative efficacy of oral administrated afoxolaner (NexGard™) and fluralaner (Bravecto™) with topically applied permethrin/imidacloprid (Advantix®) against transmission of *Ehrlichia canis* by infected *Rhipicephalus sanguineus* ticks to dogs. *Parasit Vectors* 9: 348. Doi: 10.1186/s13071-016-1636-9.

Karas-Tecza J, Dawisowicz J. 2015. Efficacy of fluralaner for the treatment of canine demodicosis. Abstracts of the 28th Annual congress of the ECVD – ESVD, 24-26 September 2015, Krakow Poland. *Vet Dermatol* 26: 207. Doi: 10.1111/vde. 12252.

- Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke RK, Nuernberger MC. 2014. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasit Vectors* 7: 85. Doi: 10.1186/1756-3305-7-85.
- Kohler-Aanesen H, Saari S, Armstrong R, Péré K, Taenzler J, Zschiesche E, Heckerroth AR. 2017. Efficacy of fluralaner (Bravecto™ chewable tablets) for the treatment of naturally acquired *Linognathus setosus* infestations. *Parasit Vectors* 10: 426. Doi 10.1186/s13071-017-2344-9.
- Kohn B, Schwarz G. Hrsg. 2017. *Praktikum der Hundeklinik*. Zwölfte Auflage. Stuttgart: Enke Verlag in Georg Thieme Verlag. DOI: 10.1055/b-004-140269.
- Laiño MA, Cardinal MV, Enriquez GF, Alvedro A, Gaspe MS, Gürtler RE. 2019. An oral dose of Fluralaner administered to dogs kills pyrethroid-resistant and susceptible Chagas disease vectors for at least four months. *Vet Parasitol* 268: 98-104. Doi: 10.1016/j.vetpar.2019.03.005.
- Löscher W, Richter A, Potschka H. Hrsg. 2014. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Neunte, aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Enke Verlag. Doi: 10.1055/b-003-117816.
- Löscher W, Richter A. Hrsg. 2016. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Vierte, vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Enke Verlag. Doi: 10.1055/b-004-129671.
- Lüllmann H, Mohr K. 1999. *Pharmakologie und Toxikologie*. Erste Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Meadows C, Guerino F, Sun F. 2014. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner tablets in controlling canine flea infestations. *Parasit Vectors* 7: 375. Doi: 10.1186/1756-3305-7-375.
- Meadows C, Guerino F, Sun F. 2017. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner topical solution in controlling canine flea infestations. *Parasit Vectors* 10, 36. Doi: 10.1186/s13071-017-1971-5
- Ohmes CM, Hostetler J, Davis WL, Settje T, McMinn A, Everett WR. 2015. Comparative efficacy of an imidacloprid/flumethrin collar (Seresto®) and an oral fluralaner chewable tablet (Bravecto®) against tick (*Dermacentor variabilis* and *Amblyomma americanum*) infestations on dogs: a randomised controlled trial. *Parasitol Res* 114 (Suppl 1): 95-108. Doi: 10.1007/s00436-015-4516-x.
- Palmieri V, Dodds WJ, Morgan J, Carney E, Fritsche HA, Jeffrey J, Bullock R, Kimball JP. 2020. Survey of canine use and safety of isoxazoline parasiticides. *Vet Med Sci*. 00:1-13. Doi: 10.1002/vms3.285.
- Pirk G. 2016. Fokus Antiparasitika. Topische Mittel für Hund und Katze. *Dt Tierärztebl* 5: 700-706.

- Ranjan S, Young D, Sun F. 2018. A single topical fluralaner application to cats and to dogs controls fleas for 12 weeks in a simulated home environment. *Parasit Vectors* 11: 385. Doi: 10.1186/s13071-018-2927-0.
- Rohdich N, Roepke RKA, Zschiesche E. 2014. A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasit Vectors* 7: 83. Doi: 10.1186/1756-3305-7-83.
- Rohdich N, Zschiesche E, Wolf O, Loehlein W, Pobel T, Gil MJ, Roepke RKA. 2018. Field effectiveness and safety of fluralaner plus moxidectin (Bravecto® Plus) against ticks and fleas: a European randomized, blinded, multicenter field study in naturally-infested client-owned cats. *Parasit Vectors* 11:598. doi: 10.1186/s13071-018-3175-z.
- Sieghart W. 2015. Chapter three - Allosteric modulation of GABA_A receptors via multiple drug-binding sites. *Adv Pharmacol* 72: 53-96. Doi: 10.1016/bs.apha.2014.10.002.
- Han HS, Noli C, Cena T. 2016. Efficacy and duration of action of oral fluralaner and spot-on moxidectin/imidacloprid in cats infested with *Lynxacarus radovskyi*. *Vet Dermatol* 27: 474–e127. Doi: 10.1111/vde.12390.
- Taenzler J, Wengenmayer C, Williams H, Fourie J, Zschiesche E, Roepke RKA, Heckerroth AR. 2014. Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against *Ctenocephalides felis* on dogs. *Parasit Vectors* 7: 567. Doi: 10.1186/s13071-014-0567-6.
- Taenzler J, Liebenberg J, Roepke RKA, Heckerroth AR. 2015. Prevention of transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs treated orally with fluralaner chewable tablets (Bravecto®). *Parasit Vectors* 8: 305. Doi: 10.1186/s13071-015-0923-1.
- Taenzler J, Liebenberg J, Roepke RKA, Frénais R, Heckerroth AR. 2016. Efficacy of fluralaner administered either orally or topically for the treatment of naturally acquired *Sarcoptes scabiei* var. *canis* infestation in dogs. *Parasit Vectors* 9: 392. Doi: 10.1186/s13071-016-1670-7.
- Taenzler J, de Vos C, Roepke RKA, Frénais R, Heckerroth AR. 2017. Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. *Parasit Vectors* 10: 30. Doi: 10.1186/s13071-016-1954-y.
- Taenzler J, de Vos C, Roepke RKA, Heckerroth AR. 2018. Efficacy of fluralaner plus moxidectin (Bravecto® Plus spot-on solution for cats) against *Otodectes cynotis* infestations in cats. *Parasit Vectors* 11: 595. Doi: 10.1186/s13071-018-3167-z.
- Taenzler J, Liebenberg J, Mienie M, Everett WR, Young DR, Vihtelic TS, Sun F, Zschiesche E, Roepke RK, Heckerroth AR. 2016. Efficacy of fluralaner spot-on solution against induced infestations with *Rhipicephalus sanguineus* on dogs. *Parasit Vectors* 9:276. Doi: 10.1186/s13071-016-1523-4.
- Toyota M, Hirama K, Suzuki T, Armstrong R, Okinaga T. 2019. Efficacy of orally administered fluralaner in dogs against laboratory challenge with *Haemaphysalis longicornis* ticks. *Parasit Vectors* 12: 43. Doi: 10.1186/s13071-019-3306-1.

- Utrecht J. 2007. Idiosyncratic drug reactions: past, present, and future. *Chem Res Toxicol* 21: 84-92. Doi:10.1021/tx700186p.
- Von Krueger X, Ibrahim C. 2015. Pharmakovigilanzreport Tierarzneimittel 2014. *Dt Tierärztebl* 5: 662–669.
- Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. 2014. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasit Vectors* 7: 87. Doi: 10.1186/1756-3305-7-87.
- Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. 2014. The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasit Vectors* 7: 84. Doi: 10.1186/1756-3305-7-84.
- Walther FM, Fisara P, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger, MC. 2014. Safety of the concurrent treatment of dogs with Bravecto™ (fluralaner) and Scalibor™ protectorband (deltamethrin). *Parasit Vectors* 7: 105. Doi: 10.1186/1756-3305-7-105.
- Walther FM, Paul AJ, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. 2014. Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(-/-) Collies after oral administration. *Parasit Vectors* 7: 86. Doi: 10.1186/1756-3305-7-86.
- Watson PJ, Roulois AJ, Scase T, Johnston PE, Thompson H, Herrtage ME. 2007. Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *J Small Anim Pract* 48: 609-618. Doi: 10.1111/j.1748-5827.2007.00448.x.
- Wengenmayer C, Williams H, Zschiesche E, Moritz A, Langenstein J, Roepke RKA, Heckerroth AR. 2014. The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs. *Parasit Vectors* 7: 525. Doi: 10.1186/s13071-014-0525-3.
- Williams H, Young DR, Qureshi T, Zoller H, Heckerroth AR. 2014. Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction *in vitro* and in a simulated home environment. *Parasit Vectors* 7: 275. Doi: 10.1186/1756-3305-7-275.
- Woods DJ, Knauer CS. 2010. Discovery of veterinary antiparasitic agents in the 21st Century: a view from industry. *Int J Parasitol* 40: 1177-1181.

7.2. Internetseiten

Anna Pietschmann. 2017. Fluffology. <https://fluffology.de>. (Zugriff 24.05.2020).

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. 2017. Information zum Antiparasitikum Bravecto.

https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Fachmeldungen/05_tierarzneimittel/2017/2017_01_24_Fa_Bravecto.html. (Zugriff 09.05.2020).

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. 2015. Fokus Antiparasitika. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Fachmeldungen/05_tierarzneimittel/2015/2015_02_26_Fa_FM_Fokus_Antiparasitika.html. Zugriff (09.05.2020).

Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen. 2020. Online-Zugriff auf Verdachtsfallmeldungen über Nebenwirkungen. <http://www.adrreports.eu/vet/de/index.html>. (Zugriff 31.07.2020, 26.11.2020).

EMA. 1995-2020. About us. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>. (Zugriff 04.08.2020).

EMA. 2014. Update am 18.06.2020. Bravecto: EPAR – Medicine Overview. EMA/783442/2013 EMEA/V/C/002526. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/bravecto>. (Zugriff 30.07.2020).

EMA. 2014. Update am 18.06.2020. Bravecto: EPAR Product Information, Bravecto - EMEA/V/C/002526 - IG/1241/G. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/bravecto>. (Zugriff 05.08.2020).

EMA. 2017. Tick and flea control agent Bravecto continues to be acceptably safe to use. <https://www.ema.europa.eu/en/news/tick-flea-control-agent-bravecto-continues-be-acceptably-safe-use>. (Zugriff 2.7.2020.)

EMA. 2018. Update am 18.06.2020. Bravecto Plus: EPAR Product information, Bravecto Plus - EMEA/V/C/004440 - IG/1241/G. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/bravecto-plus>. (Zugriff 05.08.2020).

Claassen I. 2019. Responses to questions raised at the Bravecto petition hand over. https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/responses-questions-raised-bravecto-petition-hand-over_en.pdf. (Zugriff 25.11.2020).

EMA. 2020: Veterinary pharmacovigilance 2019. Annual bulletin. https://www.ema.europa.eu/en/documents/newsletter/public-bulletin-veterinary-pharmacovigilance-2019_en.pdf (Zugriff 12.08.2020).

Facebook-Gruppe „Ist Bravecto sicher“. <https://www.facebook.com/groups/bravecto>. (Zugriff 22.05.2020).

Is Bravecto safe? Bravecto files. <https://www.isbravectosafe.com>. (Zugriff 04.05.2020).

MSD Animal Health. 2020. Bravecto. <http://bravectofacts.com>. (Zugriff 31.07.2020).

National Library for Medicine, National Center for Biotechnology Information. Pubmed®. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> (Zugriff: 22.05.2020).

Noeh Rebecca / Gastbloggerin Kathrin. 2015. Les Wauz - der Hundeblog. <https://leswauz.com>. (Zugriff 24.05.2020).

Heins Stefanie, Roggmann Anna 2017. My Dog – Der Hundeblog. <https://www.mydog-blog.de>. (Zugriff 24.05.2020).

U. S. Food and Drug Administration. 2018. Update am 08.08.2019. FDA alerts pet owners and veterinarians about potential for neurologic adverse events associated with certain flea and tick products. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/animal-drug-safety-communication-fda-alerts-pet-owners-and-veterinarians-about-potential-neurologic>). (Zugriff 08.05.2020).

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Publikationen über Studien, in denen keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet und dokumentiert wurden. Beobachtungszeiträume (BZR): T.: Tage, W.: Wochen, M.: Monate. Anzahl Tiere: Hd.: Hunde, Kz: Katzen, *: AutorInnen sind Mitarbeiter von MSD oder die Studie wurde lt. Angaben in der Arbeit von MSD finanziert.	7
Tabelle 2: Publikationen, in denen Studien gemacht wurden und unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet und dokumentiert wurden. Abkürzungen:: s. Tabelle 1. Bei "Gaens et al. handelt es sich um einen Fallbericht. *: AutorInnen sind Mitarbeiter von MSD oder die Studie wurde lt. Angaben in der Arbeit von MSD finanziert.	9
Tabelle 3: Alle Bravecto Präparate für Hunde und Katzen im Vergleich.....	10
Tabelle 4: Gemeldete Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen von Produkten der Klasse der Isoxazoline (Bravecto [®] , Nexgard [®] , Simparica [®] und Credelio).....	11
Tabelle 5: Gastrointestinale Nebenwirkungen, die innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Bravecto [®] aufgetreten sind und von den TierbesitzerInnen beobachtet wurden.	13
Tabelle 6: Neurologische Nebenwirkungen, die innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Bravecto [®] aufgetreten sind und von den TierbesitzerInnen beobachtet wurden.	14
Tabelle 7: Nicht eindeutig zuordenbare Nebenwirkungen, die innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Bravecto [®] aufgetreten sind, aber weder in gastrointestinale noch neurologische Nebenwirkungen einzuordnen sind.	14
Tabelle 8: Nebenwirkungen, die später als drei Tage nach der Verabreichung von Bravecto [®] von TierbesitzerInnen beobachtet wurden. VD: Verdachtsdiagnose.	15
Tabelle 9: Beobachtete Nebenwirkungen ohne Angabe, wieviel Zeit vergangen ist, zwischen der Gabe von Bravecto [®] und dem Auftreten der Nebenwirkungen.....	16
Tabelle 10: „Bravecto wahre Fakten“ von der Website „isbravectosafe.com“.....	17
Tabelle 11: Gastrointestinale Nebenwirkungen, die innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Bravecto [®] aufgetreten sind. DF: Durchfall, E: Erbrechen.....	19
Tabelle 12: Neurologische Nebenwirkungen, die innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Bravecto [®] aufgetreten sind.	19
Tabelle 13: Nebenwirkungen, die später als drei Tage nach der Verabreichung von Bravecto [®] von Tierbesitzern beobachtet wurden.	20

Tabelle 14: Beobachtete Nebenwirkungen ohne Angabe, wieviel Zeit vergangen ist, zwischen der Gabe von Bravecto® und dem Auftreten der Nebenwirkungen.....	20
Tabelle 15: Auflistung der Behauptungen aus den sozialen Medien und der Erwiderungen von MSD auf der Website „bravectofacts“.....	21
Tabelle 16: Ergebnisse des Blogs „leswauz“.....	22
Tabelle 17: Ergebnisse des Blogs „MyDog-Blog“. E.: Erfahrung.....	23
Tabelle 18: Ergebnisse des Blogs „Fluffology“.....	25
Tabelle A1: Bravecto® Kautabletten mit der jeweiligen Dosis Fluralaner pro Gewichtsklasse.	55
Tabelle A2: Bravecto® Kautabletten in unterschiedlichen Dosen je nach Gewichtsklasse.	57
Tabelle A3: Auflistung aller in der EU zugelassenen Bravecto® Präparate in allen erhältlichen Dosen	61

9. Anhang: Fachinformationen zu Bravecto®

(A) Bravecto® Kautabletten für Hunde (EMA 2014)

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Bravecto 112,5 mg Kautabletten für sehr kleine Hunde (2 - 4,5 kg)

Bravecto 250 mg Kautabletten für kleine Hunde (>4,5 - 10 kg)

Bravecto 500 mg Kautabletten für mittelgroße Hunde (>10 - 20 kg)

Bravecto 1000 mg Kautabletten für große Hunde (>20 - 40 kg)

Bravecto 1400 mg Kautabletten für sehr große Hunde (>40 - 56 kg)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Jede Kautablette enthält:

Tabelle A1: Bravecto® Kautabletten mit der jeweiligen Dosis Fluralaner pro Gewichtsklasse.

Bravecto Kautabletten	Fluralaner (mg)
für sehr kleine Hunde (2 - 4,5 kg)	112,5
für kleine Hunde (>4,5 - 10 kg)	250
für mittelgroße Hunde (>10 - 20 kg)	500
für große Hunde (>20 - 40 kg)	1000
für sehr große Hunde (>40 - 56 kg)	1400

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette. Hell- bis dunkelbraune Tablette mit glatter oder leicht rauer Oberfläche und runder Form. Marmorierungen, Sprengelungen oder beides können sichtbar sein.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en): Hund

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Behandlung eines Zecken- und Flohbefalls bei Hunden.

Dieses Tierarzneimittel ist ein systemisches Insektizid und Akarizid und bietet eine

- sofortige und anhaltende abtötende Wirkung gegen Flöhe (*Ctenocephalides felis*) über 12 Wochen,
 - sofortige und anhaltende Zecken-abtötende Wirkung gegen *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* und *D. variabilis* über 12 Wochen,
 - sofortige und anhaltende Zecken-abtötende Wirkung gegen *Rhipicephalus sanguineus* über 8 Wochen.
- Flöhe und Zecken müssen am Wirt anheften und mit der Nahrungsaufnahme beginnen, um dem Wirkstoff ausgesetzt zu werden. Die Wirkung beginnt bei Flöhen (*C. felis*) innerhalb von 8 Stunden, bei Zecken (*I. ricinus*) innerhalb von 12 Stunden nach Anheftung.

Das Tierarzneimittel kann als Teil der Behandlungsstrategie gegen die allergische Flohdermatitis (FAD) eingesetzt werden.

Zur Behandlung der durch *Demodex canis* verursachten Demodikose.

Zur Behandlung eines Sarcoptes-Räude (*Sarcoptes scabiei* var. *canis*) Befalls.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannten Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Parasiten müssen mit der Nahrungsaufnahme auf dem Wirt beginnen, um gegen Fluralaner exponiert zu werden. Deshalb kann ein Risiko der Übertragung von Krankheiten durch Parasiten nicht ausgeschlossen werden.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Bei Hunden mit bekannter Epilepsie mit Vorsicht anwenden.

Das Tierarzneimittel sollte nicht bei Welpen im Alter von weniger als 8 Wochen und bei Hunden mit einem Gewicht unter 2 kg angewendet werden, da entsprechende Daten nicht vorliegen.

Das Tierarzneimittel sollte nicht in Abständen unter 8 Wochen angewendet werden, da die Verträglichkeit bei kürzeren Intervallen nicht geprüft wurde.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Bewahren Sie das Tierarzneimittel bis zur Anwendung in der Originalverpackung auf, um Kindern den direkten Zugriff zu verwehren.

Überempfindlichkeitsreaktionen bei Menschen wurden gemeldet.

Bei der Handhabung des Tierarzneimittels nicht essen, trinken oder rauchen.

Nach der Anwendung des Tierarzneimittels die Hände sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Milde und vorübergehende gastrointestinale Symptome wie Durchfall, Erbrechen, Appetitlosigkeit und vermehrter Speichelfluss wurden häufig in klinischen Studien beobachtet (bei 1,6 % der behandelten Hunde).

Lethargie, Muskelzittern, Ataxie und Krämpfe wurden in sehr seltenen Fällen in Spontanmeldungen berichtet.

Die meisten berichteten Nebenwirkungen waren vorübergehend und von kurzer Dauer.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels bei Zuchttieren sowie trächtigen und laktierenden Hunden wurde belegt. Kann bei Zuchttieren sowie trächtigen und laktierenden Hunden angewendet werden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Fluralaner wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden und kann mit anderen stark bindenden Wirkstoffen, wie nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) oder dem Cumarin-Derivat Warfarin, konkurrieren. Die Inkubation von Fluralaner in Hundeplasma in Gegenwart von Carprofen oder Warfarin in den maximal anzunehmenden Plasmakonzentrationen reduzierte die Proteinbindung von Fluralaner, Carprofen oder Warfarin nicht.

Während der klinischen Feldstudien wurden keine Wechselwirkungen zwischen Bravecto Kautabletten für Hunde und routinemäßig verabreichten Tierarzneimitteln beobachtet.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Eingeben. Bravecto sollte nach der folgenden Tabelle verabreicht werden (entsprechend einer Dosis von 25 - 56 mg Fluralaner/kg Körpergewicht innerhalb einer Gewichtsspanne):

Tabelle A2: Bravecto® Kautabletten in unterschiedlichen Dosen je nach Gewichtsklasse.

Körpergewicht des Hundes (kg)	Stärke und Anzahl der zu verabreichenden Tabletten				
	Bravecto 112,5 mg	Bravecto 250 mg	Bravecto 500 mg	Bravecto 1000 mg	Bravecto 1400 mg
2 - 4,5	1				
>4,5 - 10		1			
>10 - 20			1		
>20 - 40				1	
>40 - 56					1

Die Kautabletten sollten nicht gebrochen oder geteilt werden.

Für Hunde mit einem Körpergewicht über 56 kg eine Kombination von zwei Tabletten verwenden, die das Körpergewicht am besten abdeckt.

Art der Anwendung

Bravecto Kautabletten zum oder um den Zeitpunkt der Fütterung verabreichen.

Bravecto ist eine Kautablette und wird von den meisten Hunden gut angenommen. Wenn die Tablette vom Hund nicht freiwillig aufgenommen wird, kann sie auch mit dem Futter oder direkt ins Maul verabreicht werden. Bei der Anwendung sollte darauf geachtet werden, dass der Hund die Tablette vollständig aufnimmt.

Behandlungsschema

Zur optimalen Kontrolle eines Flohbefalls sollte das Tierarzneimittel in Abständen von 12 Wochen verabreicht werden. Zur optimalen Kontrolle eines Zeckenbefalls hängt der Zeitpunkt der Wiederholungsbehandlung von der Zeckenspezies ab. Siehe Abschnitt 4.2.

Für die Behandlung eines Befalls mit *Demodex canis* Milben sollte eine einmalige Dosis des Tierarzneimittels verabreicht werden. Da die Demodikose eine multifaktorielle Erkrankung ist, ist es empfehlenswert, auch jegliche zugrunde liegende Erkrankung angemessen zu behandeln.

Für die Behandlung eines Befalls mit Sarcoptes-Räude (*Sarcoptes scabiei* var. *canis*) sollte eine einmalige Dosis des Tierarzneimittels verabreicht werden. Die Notwendigkeit und Häufigkeit einer Wiederholungsbehandlung sollte in Übereinstimmung mit dem Rat des verschreibenden Tierarztes erfolgen.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Nach oraler Verabreichung des bis zu 5-Fachen der maximal empfohlenen Dosis (56 mg, 168 mg und 280 mg Fluralaner/kg Körpergewicht) zu 3 Zeitpunkten in kürzeren Abständen als empfohlen (8-Wochen-Intervalle) wurden bei 8 – 9 Wochen alten Welpen mit Körpergewichten von 2,0 – 3,6 kg keine Nebenwirkungen beobachtet.

Bei oraler Verabreichung des bis zu 3-Fachen der maximal empfohlenen Dosis Fluralaner (bis zu 168 mg/kg Körpergewicht) zeigten sich bei Beagle-Hunden keine Effekte auf die Reproduktionsleistung und keine bedenklichen Befunde hinsichtlich der Lebensfähigkeit der Nachkommen.

Das Tierarzneimittel wurde bei Collies mit defektem Multidrug-Resistance-Protein 1 (MDR1 -/-) nach einmaliger oraler Gabe des 3-Fachen der maximal empfohlenen Dosis (168 mg/kg Körpergewicht) gut vertragen. Es wurden keine behandlungsbedingten klinischen Symptome beobachtet.

4.11 Wartezeit(en): Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ektoparasitika zur systemischen Anwendung. ATCvet-Code: QP53BE02

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Fluralaner ist ein Akarizid und Insektizid. Es ist wirksam gegen Zecken (*Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.* und *Rhipicephalus sanguineus*), Flöhe (*Ctenocephalides spp.*), *Demodex canis* Milben und Sarcoptes-Räude (*Sarcoptes scabiei* var. *canis*) beim Hund.

Fluralaner ist ein hoch potentes Mittel gegen Zecken und Flöhe, wenn es von diesen über die Nahrung aufgenommen wird, d. h. es wirkt systemisch gegen die Zielparasiten.

Fluralaner ist ein starker Hemmstoff von Teilen des Nervensystems der Arthropoden, indem es antagonistisch auf Liganden-gesteuerte Chlorid-Kanäle wirkt (GABA-Rezeptor und Glutamat-Rezeptor).

In molekularbiologischen Untersuchungen an der Zielstruktur, den insektiziden GABA-Rezeptoren von Flöhen und Fliegen, wurde Fluralaner von einer Dieldrin-Resistenz nicht beeinflusst.

In *In-vitro*-Bioassays beeinflusst eine nachgewiesene Feldresistenz gegen Amidine (Zecke), Organophosphate (Zecke, Milbe), Cyclodiene (Zecke, Floh, Fliege), macrocyclische Lactone (Meerlaus), Phenylpyrazole (Zecke, Floh), Benzophenylharnstoffe (Zecke), Pyrethroide (Zecke, Milbe) and Carbamate (Milbe) Fluralaner nicht.

Das Tierarzneimittel trägt in Bereichen, zu denen behandelte Hunde Zugang haben, zur Kontrolle der Flohpopulation in der Umwelt bei.

Neu auftretende Flöhe bei Hunden werden abgetötet, bevor lebensfähige Eier produziert werden. Eine *In-vitro*-Studie zeigte ebenfalls, dass sehr niedrige Fluralaner-Konzentrationen die Produktion lebensfähiger Eier bei Flöhen unterbinden. Der Lebenszyklus der Flöhe wird durch den raschen Wirkungseintritt und die lang andauernde Wirkung

gegen adulte Flöhe auf dem Tier sowie durch die Unterdrückung der Produktion lebensfähiger Eier unterbrochen.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Fluralaner schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb eines Tages erreicht. Nahrung verstärkt die Resorption. Fluralaner wird systemisch verteilt und erreicht die höchsten Konzentrationen im Fettgewebe, gefolgt von Leber, Niere und Muskel. Die lange Persistenz und die langsame Elimination aus dem Plasma ($t_{1/2} = 12$ Tage) sowie das Fehlen einer umfassenden Verstoffwechslung gewährleisten wirksame Fluralaner-Konzentrationen für die Dauer der Dosierungsintervalle. Bei C_{max} und $t_{1/2}$ wurden individuelle Schwankungen beobachtet. Der Hauptausscheidungsweg ist die Ausscheidung von unverändertem Fluralaner mit den Faeces (~90% der Dosis). Die renale Ausscheidung ist von untergeordneter Bedeutung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Schweineleberaroma, Sucrose, Maisstärke, Natriumdodecylsulfat, Dinatriumembonat-Monohydrat, Magnesiumstearat, Aspartam, Glycerol, Sojabohnenöl, Macrogol, 3350

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Faltschachtel mit einem Blisterstreifen aus Aluminiumfolie versiegelt mit einer PET/Aluminiumfolien-Abdeckung mit einer Kautablette, 2 oder 4 Kautabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Intervet International B. V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer

Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/13/158/001-015

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 11/02/2014 Datum der letzten Verlängerung: 05/02/2019

10. STAND DER INFORMATION

<{MM/JJJ}>

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/>.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

(B) Alle Bravecto® Präparate

(EMA 2014, 2018)

Tabelle A3: Auflistung aller in der EU zugelassenen Bravecto® Präparate in allen erhältlichen Dosen

Bravecto 112,5 mg Kautabletten für sehr kleine Hunde (2-4,5 kg)

Bravecto 250 mg Kautabletten für kleine Hunde (>4,5-10 kg)

Bravecto 500 mg Kautabletten für mittelgroße Hunde (>10-20 kg)

Bravecto 1000 mg Kautabletten für große Hunde (>20-40 kg)

Bravecto 1400 mg Kautabletten für sehr große Hunde (>40-56 kg)

Bravecto 112,5 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für sehr kleine Hunde (2-4,5 kg)

Bravecto 250 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für kleine Hunde (>4,5-10 kg)

Bravecto 500 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für mittelgroße Hunde (>10-20 kg)

Bravecto 1000 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für große Hunde (>20-40 kg)

Bravecto 1400 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für sehr große Hunde (>40-56 kg)

Bravecto 112,5 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für kleine Katzen (1,2-2,8 kg)

Bravecto 250 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für mittelgroße Katzen (>2,8-6,25 kg)

Bravecto 500 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für große Katzen (>6,25-12,5 kg)

Bravecto Plus 112,5 mg/5,6 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für kleine Katzen (1,2-2,8 kg)

Bravecto Plus 250 mg/12,5 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für mittelgroße Katzen (>2,8-6,25 kg)

Bravecto Plus 500 mg/25 mg Lösung zum Auftropfen auf die Haut für große Katzen (>6,25-12,5 kg)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich möchte mich bei Frau Univ. Prof. Dr. med. vet. Anja Joachim für die Betreuung dieser Arbeit, ebenso für die konstruktive Kritik, die vielen hilfreichen Anregungen und Geduld, ganz herzlich bedanken.

Ich möchte mich auch bei Herrn Priv.-Doz. Dr.med.vet. Michael Leschnik, für die Einwilligung zur Zweitbetreuung meiner Arbeit und für die ergänzenden Anmerkungen, herzlichst bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich auch bei dem Managing Director von MSD AH Innovation GmbH, Dr. Rainer Roepke, herzlichst für die ergänzenden und hilfreichen Anmerkungen bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern, Silvia und Heribert, die mich immer unterstützt und motiviert haben, egal was ich mir in den Kopf gesetzt habe.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Freund Lukas bedanken, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite steht.