

# Pharmakoigilanz

für Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von  
Tierarzneimitteln

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Abteilung Tierarzneimittel, Mauerstraße 39–42, 10117 Berlin, Tel. (0 30) 18 44 4-3 04 44, Fax (0 30) 18 44 4-3 04 09, www.bvl.bund.de

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Dr. Klaus Cuißler, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel. (0 61 03) 77-18 00, Fax (0 61 03) 77-12 79, www.pei.de

## Besonderheiten bei der Pharmakovigilanz von Lebendimpfstoffen

Klassische Lebendimpfstoffe werden aus Krankheitserregern durch direkte Modifikation oder durch Ausnutzung bestimmter Kulturbedingungen entwickelt. Diese sogenannten attenuierten, also abgeschwächten, Krankheitserreger sind noch vermehrungsfähig. Sie erzeugen eine Infektion, ohne dabei zur Krankheit zu führen. Dies kann sich in einer leichten Fieberreaktion äußern. Wegen der nahen Verwandtschaft mit dem ursprünglichen Erreger schützt die resultierende Immunantwort auch gegen die krankheitserzeugenden Mikroorganismen.

Lebendimpfstoffe bergen allerdings auch besondere Risiken, die bei der Bewertung im Rahmen der Pharmakovigilanz eine wichtige Rolle spielen. So können selbst wenig virulente, attenuierte Erreger im Einzelfall durch starke Vermehrung im nicht immunkompetenten Wirt diesen schädigen. Es sollen zwar stets nur gesunde Tiere geimpft werden, eine Schwächung des Immunsystems zum Zeitpunkt der Impfung ist allerdings ohne spezielle Untersuchungen kaum erkennbar. Medikamentöse Behandlungen, klassischerweise mit Kortisonen oder anderen immunsuppressiven Medika-

### Wichtig!

UAW-Meldungen werden immer anonymisiert behandelt. Name und Adresse der/des behandelnden Tierärztin/-arztes werden vom PEI bzw. BLV ausschließlich für Rückfragen genutzt, nicht aber an pharmazeutische Unternehmen oder Dritte weitergegeben.

menten, sowie besondere Immunitätslagen, z. B. während der Trächtigkeit, können das Risiko bei der Anwendung von Lebendimpfstoffen deutlich erhöhen.

Lebendimpfstoffe haben entsprechend der ihnen zugrundeliegenden Vielfalt von Erregern höchst unterschiedliche Eigenschaften. Die Gebrauchsinformation enthält alle Informationen zu wesentlichen Besonderheiten für die sichere Anwendung der einzelnen Lebendimpfstoffe und weist auf die bisher bekannten kritischen Eigenschaften des Impfstammes hin. Häufig gehen Änderungen der Gebrauchsinformation auf Pharmakovigilanzmeldungen zurück.

### Feldinfektion oder Impferkrankung?

Wenn ein Welpen wenige Tage nach der Impfung an der Infektion erkrankt, gegen die er gerade geimpft wurde, stellt sich die Frage, ob sich das Tier zum Zeitpunkt der Impfung bereits in der Inkubationsphase einer Feldinfektion befand. Theoretisch könnte es sich auch um eine Erkrankung durch den Impfstamm handeln. Dies ist anhand der übermittelten Berichte in der Regel nicht zu entscheiden, da weitergehende Untersuchungen zur Abklärung bisher kaum durchgeführt werden. Im Zweifelsfall ist daher bei verstorbenen Tieren stets zu einer Sektion und ggf. weiterführenden Laboruntersuchungen zu raten. Bei bakteriellen Lebendimpfstoffen sollte Probenmaterial naturgemäß vor einer antimikrobiellen Behandlung gewonnen werden. Falls der Verdacht einer Impferkrankung besteht, sollte der Tierarzt oder die Tierärztin die Befunde zusammen mit der Nebenwirkungsmeldung senden.

### Lebendimpfstoffe nur bei zugelassenen Tierarten einsetzen

Eine weitere Problematik bei Lebendimpfstoffen kann auftreten, wenn der Impfstamm auf eine andere Tierart trifft, die empfänglich für den Erreger ist. Diese Problematik ist zum Beispiel beim Staupevirus seit langem bekannt. Daher sollten Staupe-Lebendimpfstoffe für Hunde grundsätzlich nicht bei anderen Tierarten zur Anwendung kommen. Frettchen sind unter den Kleintieren sehr anfällig. Für sie steht deshalb ein spezieller Impfstoff zur Verfügung. Falls es bei der Verabreichung von Impfstoffen an eine nicht zugelassene Tierart zu Nebenwirkungen gekommen ist, sollte dies der Pharmakovigilanz berichtet werden. Gleiches gilt ebenfalls bei unabsichtlicher Exposition anderer Tierarten (z. B. durch Verwechslung) und auch des Menschen durch versehentliche Injektion oder Ansprühen mit Impfstoff bei der intranasalen Gabe (Übersicht bei Ruth, 2003).

### Impfvirus-Nachweis bei ungeimpften Tieren

Je nach Virusart und Attenuierungsgrad können Impfviren auch länger im Tier persistieren und somit ausgeschieden werden. Hierauf weisen die in der entsprechenden Gebrauchsinformation aufgelisteten Vorichtsmaßnahmen und Warnhinweise detailliert hin. Besonders ausgeprägt ist dieses Persistenz- und Ausscheidungsverhalten bei Lebendimpfstoffen gegen PRRS. Hier kann sich das Impfvirus bis zu mehrere Wochen nach der Impfung auf Schweine durch Kontakt mit geimpften Tieren ausbreiten. Beim Auftreten von PRRS-Viren in bisher nicht betroffenen Betrieben wird daher neben der Abklärung des Erregertyps auch immer häufiger untersucht, ob es sich eventuell um einen Erreger handelt, der von einem Impfstamm herrühren könnte. In Fällen, die eine Beteiligung von Impfvirus beim Eintrag von PRRS-Viren in bisher unverdächtige Bestände vermuten lassen, sollte eine Pharmakovigilanzmeldung unter Beifügung der Befunde erfolgen.

### Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) nur zum Teil erfassen.

UAWs werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAWs zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich.

Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAWs kommen kann.

# Behandlung der schweren Anaphylaxie

## Vorsicht bei der Verwendung von Glukokortikoid-Präparaten

von Caroline Matthey  
und Fanny Saalschmidt

Arzneimittel können in seltenen Fällen, insbesondere wenn sie intravasal verabreicht werden, schwere anaphylaktische Reaktionen beim Tier hervorrufen. Diese Reaktionen gehören zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die über das Pharmakovigilanzsystem gemeldet werden.

Im Falle des anaphylaktischen Schocks ist neben dem Freihalten der Atemwege die Gabe von Adrenalin angezeigt (zur Broncholyse und Hemmung der Histaminfreisetzung aus Mastzellen), begleitet von Kreislaufstabilisation (mittels Sympathomimetika und Volumensubstitution). Zusätzlich sollte eine Behandlung mit Glukokortikoiden erfolgen. Dabei sind sowohl die galenische Formulierung eines Präparats als auch der Applikationsweg für den Behandlungserfolg entscheidend. In einer Notfallsituation wie dem anaphylaktischen Schock ist ein sofortiger Wirkungseintritt erforderlich, was durch intravenöse Gabe einer wässrigen Lösung eines Glukokortikoidesters (z. B. Dihydrogenphosphat, Hydrogensuccinat) erreicht wird.

Für die Veterinärmedizin zugelassene Injektionspräparate liegen als Lösungen oder Suspensionen vor. Bei Suspensionen erfolgt die Freisetzung des Arzneistoffs und damit der Wirkungseintritt grundsätzlich langsamer als bei wässrigen Lösungen, die den Arzneistoff bereits in gelöster Form enthalten. Aus diesem Grund sind Suspensionen für die subkutane bzw. intramuskuläre Anwendung, nicht jedoch für eine intravenöse Applikation geeignet.

### Ein Fall aus der Praxis

Die intravenöse Applikation von Dexamethason-Suspension (off-label-use) im Rahmen einer antiphlogistischen Therapie löste bei einem Islandpony einen anaphylaktischen Schock mit Todesfolge aus. Bei diesem Pony setzte die allergische Reaktion ein, bevor die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Suspension erfolgen konnte.

Wird eine Suspension intravenös zur Therapie einer Anaphylaxie eingesetzt, kann es möglicherweise sogar zu einer Verschlimmerung

Anzeige

des Zustandes durch zusätzliche Reaktion des Tieres kommen, bevor der Arzneistoff verfügbar ist und im Organismus in der beabsichtigten Weise wirken kann.

#### Pharmakokinetik beachten

Wenn Glukokortikoide in Form schwer abbaubarer Ester (z. B. Acetate) eingesetzt werden, muss aufgrund der schweren Löslichkeit dieser Verbindungen mit einer Verzögerung des Wirkungseintritts gerechnet werden. Entsprechende Präparate haben eine ausgewiesene Depotwirkung, sind intramuskulär oder subkutan zu applizieren und für die Notfalltherapie aufgrund der langsamen Wirkstoffre-

sorption (über zwei bis 14 Tage) wenig zweckmäßig.

Einzelfallberichte (s. o.) aus dem Pharmakovigilanzmeldesystem zeigen, dass Glukokortikoid-Suspensionen im Rahmen der Notfalltherapie nicht selten und offenbar anstelle der pharmakokinetisch günstigeren Injektionslösungen eingesetzt werden.

Wird eine Dexamethason-Suspension intravenös zur Therapie der Anaphylaxie eingesetzt, kann es möglicherweise sogar zu einer Verschlimmerung des Zustandes durch Reaktion des Patienten auf die unverträgliche Formulierung kommen (s. o.).

Eine verzögerte Wirkstofffreisetzung ist von Vorteil, wenn Wirkstoffspiegel ohne häufiges Nachdosieren aufrecht erhalten werden sollen, z. B. bei der Behandlung von nicht infektiösen, traumatischen oder degenerativen Entzündungen und nicht infektiösen Hauterkrankungen. Bei Pferden ist insbesondere bei längerer Therapiedauer als besonders gefürchtete Nebenwirkung das Auslösen einer Hufrehe durch Glukokortikoide zu beachten.

Im Idealfall sollte nach jeder parenteralen Medikamentenapplikation die Reaktion des Patienten wiederholt kontrolliert werden, um eine eventuell auftretende Anaphylaxie sofort effektiv behandeln zu können.

## Symposium zur Pharmakovigilanz

### Experten diskutierten auf internationalem BVL-Symposium zur Pharmakovigilanz in der Veterinärmedizin

Experten und Wissenschaftler aus vielen Mitgliedstaaten der EU, der Schweiz, den USA, aus Kanada, Japan und Indien haben sich bei dem internationalen Symposium des BVL im Dezember 2010 in Berlin über die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz bei Tierarzneimitteln ausgetauscht.

Die Pharmakovigilanz – die fortlaufende Nutzen-Risiko-Bewertung von zugelassenen Arzneimitteln – hat im Veterinärbereich in den vergangenen zehn Jahren einen weiten Weg zurückgelegt. Tierarzneimittel werden mittlerweile oftmals zeitgleich in

Europa und in anderen Staaten der Welt zugelassen. Umso wichtiger ist für die Arzneimittelsicherheit ein gut funktionierendes Pharmakovigilanz-Netzwerk zwischen den Anwendern von Medikamenten und Impfstoffen, der pharmazeutischen Industrie und den Behörden auf nationaler, europäischer und globaler Ebene.

Durch eine gemeinsame europäische Datenbank zu Nebenwirkungen, die bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in London geführt wird, und durch die 2005 eingeführte elektronische Übermittlung von Pharmakovigilanzdaten zwischen Behörden und Industrie wurde die Zusammenarbeit im europäischen Netzwerk erleichtert. Praktizierende Tierärzte sind dabei die wichtigste Informationsquelle für beobachtete Nebenwirkungen und können diese in Deutschland und vielen anderen Ländern auch

elektronisch den Zulassungsbehörden melden.

Durch den VICH-Prozess (Veterinary International Conference on Harmonisation on Technical Requirements) wurde die Übermittlung von Meldungen über Nebenwirkungen von Tierarzneimitteln international weitgehend angeglichen. Dies gilt nicht nur für die EU-Mitgliedstaaten, sondern auch für die VICH-Partnerländer USA und Japan. Eine Bereitschaft, diese VICH-Standards zu übernehmen, kommt aus Kanada, Australien und Neuseeland.

Auf dem Symposium wurden auch neue Wege der Kooperation mit Universitäten im Bereich der Pharmakovigilanz in Deutschland vorgestellt. So etwa das Arzneimittelinformationssystem VETIDATA, das in enger Zusammenarbeit mit dem BVL entwickelt wurde und für Tierärzte und Veterinärbehörden aktuelle Informationen zur Pharmakologie, Toxikologie, klinischen Anwendung von Tierarzneimitteln und zum Arzneimittelrecht bereitstellt. Eine neue Initiative zur Weiterentwicklung der Pharmakovigilanz, die vom BVL 2009 gestartet und auf dem Symposium vorgestellt wurde, ist die Etablierung von sogenannten Pharmakovigilanzzentren an veterinärmedizinischen Fakultäten in Deutschland.

Vorträge zu aktuellen Problemen der Arzneimittelsicherheit in der veterinärmedizinischen Praxis gaben einen Einblick in klinische Aspekte der Pharmakovigilanz. Mit statistischen Analysemethoden, der sogenannten Signaldetektion, die bisher im Veterinärbereich wenig angewendet wurde, werden bei der Auswertung von Nebenwirkungsmeldungen neue Wege beschritten.

Abschließend wurde über den aktuellen Stand sowie die Entwicklung von international abgestimmten Konzepten und Strategien zur Risikokommunikation und zum Risikomanagement für Tierarzneimittel berichtet.

BVL

Die Präsentationen und die Proceedings der Veranstaltung stehen unter <http://www.bvl.bund.de/pharmakovigilance-symposium> zum Download bereit.



Prof. Dr. Thomas Heberer, Leiter der Abteilung Tierarzneimittel beim BVL, und seine Stellvertreterin, Dr. Cornelia Ibrahim, begrüßten die rund 150 Symposiumsteilnehmer. Foto: BVL