

Mit Pharmakovigilanz um die Welt

Von Berlin bis nach Chennai

von Cornelia Ibrahim

Am 21./22. Februar 2013 fand in Chennai im Madras Veterinary College ein internationaler Workshop zur Pharmakovigilanz mit dem Titel „Veterinary Pharmacovigilance for Global Food Security“ statt, über den hier berichtet wird.

Chennai, bis 1996 als Madras bekannt, ist die Hauptstadt des Bundesstaates Tamil Nadu in Südindien. Das Madras Veterinary College ist Teil der Tamil Nadu Veterinary and Animal Sciences (TANUVAS) University. Es ist historisch die älteste Bildungsstätte für Veterinärmedizin in Indien. Schon 1876 begann die damalige „Agricultural School“ Diplome und Zertifikate für Veterinär- und Zoologiestudien zu vergeben. 1903 erhielt das Institut den Status als College und wurde 1935 als erste veterinärmedizinische Bildungsstätte in Indien einer Universität, nämlich der University of Madras, zugeordnet. Ein weiterer wichtiger Schritt erfolgte 1989 mit der Gründung der ersten Veterinär- und Tierwissenschaftlichen Universität in Asien (TANUVAS) und der Zuordnung des Madras Veterinary College zu dieser Einrichtung.

Hinweis

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

UAW 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 UAW 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 UAW kommen kann.



Abb. 1: Internationale Teilnehmer vor dem Eingang des Madras Veterinary College (v. r.): Dr. Giles Davis (UK), Dr. Cornelia Ibrahim (D), Dr. Ana Batalha (P), Dr. Remedios Ezquerra (E), Dr. Heather Aitken (CAN), Dr. Cedric Colmar (F).
Foto: C. Ibrahim

Die Idee für den Workshop in Chennai entstand im Dezember 2010 in Berlin. Zu diesem Zeitpunkt fand hier das vom BVL organisierte 3. Internationale Symposium zur Veterinärpharmakovigilanz statt. Einer der 150 Teilnehmer war Prof. Ghadevaru Sarath Chandra von der TANUVAS Universität. Bis zu dem Zeitpunkt war er v. a. als Leiter des „Pharmacovigilance Laboratory for Animal Feed and Food Safety“ aktiv, einem Rückstandsprüflabor, das der TANUVAS Universität angegliedert ist. Dieses Labor verfügt über modernste Technologie und Geräte, um Rückstände von Tierarzneimitteln, Pestiziden, Mykotoxinen oder genetisch veränderten Lebens- und Futtermitteln nachzuweisen und ist der besondere Stolz der indischen Kollegen. Er war gerade dabei, im Auftrag des Ministeriums für Science and Technology in Neu Delhi an seiner Universität im Rahmen eines Pilotprojektes die Veterinärpharmakovigilanz zu etablieren. Inspiriert von der Veranstaltung in Berlin, plante Prof. Sarath Chandra selbst einen internationalen Workshop an seiner Universität durchzuführen.

Seit Dezember 2010 bin ich mit Prof. Sarath Chandra in Kontakt, berate ihn in Fragen zur Pharmakovigilanz und habe durch Vorschläge

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

und Kontakte zu Referenten auch geholfen, das Programm des Workshops in Chennai zu gestalten. Dank der fünf Referenten aus den EU-Mitgliedstaaten und Kanada (Abb. 1) sowie den indischen Referenten aus diversen Institutionen und Regionen des Landes, gelang es, eine zweitägige internationale Veranstaltung zu organisieren.

Ein international besetzter Workshop

Die Veranstaltung war für die Kollegen in Indien von besonderer Bedeutung, was sich v. a. anhand der sehr festlichen Begrüßungszeremonie im großen Hörsaal der Universität zeigte. Die Eröffnungsfeier wurde im Beisein aller Professoren und Studenten sowie vielen Persönlichkeiten aus Wissenschaft, Politik und Medien durchgeführt, insgesamt etwa 600 Teilnehmer. Als Festredner und Ehrengast war Dr. A.P.G. Abdul Kalam eingeladen, der von 2002 bis 2007 Indiens Präsident war. Aufgrund meiner Unterstützung bei der Vorbereitung der Veranstaltung, durfte ich auch mit auf der Ehrentribüne sitzen (Abb. 2). Der offizielle Charakter der Zeremonie wurde noch durch das feierliche Singen der indischen Nationalhymne nach den Festvorträgen unterstützt.



Abb. 2: Ehrentribüne bei der Eröffnungsfeier, in der Mitte Dr. APG Abdul Kalam, früherer indischer Präsident

Foto: C. Ibrahim

Der eigentliche Workshop zur Pharmakovigilanz fand dann in kleinerem Rahmen mit etwa 60 Teilnehmern statt. Das Programm umfasste Schwerpunkte zu diversen Themen wie den Vergleich zwischen Pharmakovigilanz in der Humanmedizin und in der Veterinärmedizin, bis hin zu Themen wie Pharmakogenomik/Pharmakogenetik, die bei Rassedispositionen in der Veterinärmedizin eine große Rolle spielen können und besondere Beachtung verdienen.

Von den europäischen Vertretern wurden die verschiedenen nationalen Systeme aus Frankreich, England und Spanien vorgestellt und die Zusammenarbeit auf EU-Ebene z. B. im Rahmen der Signaldetektion bei Nebenwirkungen in der gemeinsamen Datenbank bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in London erklärt. Der Beitrag der Kollegin aus Kanada zeigte, dass trotz nationaler Besonderheiten, eine starke Angleichung der Systeme in Nordamerika und Europa stattgefunden hat, was eine verbesserte Kooperation und den Austausch von Informationen erlaubt, mit dem Ziel der verbesserten Sicherheit von Tierarzneimitteln.

Von besonderem Interesse für die indischen Kollegen waren Beiträge über die internationale Zusammenarbeit durch VICH (= Veterinary International Conference on Harmonisation of Technical Requirements) sowie über die OIE (Office International des Epizooties – Weltorganisation für Tiergesundheit). Diese Organisationen bieten für Drittstaaten wie Indien sog. Guidelines und andere Arten von Unterstützung und Kooperationen an, die zu einer weitestgehenden Harmonisierung beitragen und so den Austausch von Informationen im Hinblick auf Probleme der Arzneimittelsicherheit weltweit ermöglichen.

Von Seiten der indischen Redner gab es ausführliche Beiträge zu Nebenwirkungen von Vakzinen und zu Antibiotikaresistenzen

bei Zoonoseerregern wie Salmonellen und *Campylobacter jejuni*.

Es folgte die Vorstellung verschiedener Fallberichte zu unterschiedlichen Themen, wie der Chlorpyrifos-Vergiftung bei Ziegen, zur Inzidenz des Befalls mit *Echinococcus granulosus*-Hydatiden bei Schafen und Ziegen im Schlachthof von Chennai sowie zu Resistenzen gegen Anthelmintika bei Schafen und gegen Kokzidiostatika bei Geflügel in Tamil Nadu.

Weil der Workshop auch einen Fokus auf das Monitoring von Tierarzneimittelrückständen setzte, gab es zusätzlich Vorträge zu verschiedenen Rückstandsnachweisverfahren mit Relevanz in der Überwachung.

In Indien spielt der Einsatz von Phytopharmaka nach der Siddha-Tradition schon seit Jahrhunderten in Human- und Veterinärmedizin eine große Rolle, weshalb in einem weiteren Vortrag Wirkungen und Nebenwirkungen derartiger Zubereitungen bei unterschiedlichen Spezies in der Veterinärmedizin dargestellt wurden.

Ein besonders interessanter Beitrag war der Vortrag von Prof. Sarath Chandra zum

zwölfmonatigen Pilotprojekt zur Pharmakovigilanz im Bundesstaat Tamil Nadu, an dem 172 praktizierende Tierärzte aus unterschiedlichen Regionen des Bundesstaates teilnahmen. Ähnlich wie in Deutschland über die letzten Jahre zu beobachten, gab es zwei Hauptgruppen von Arzneimitteln, bei denen verstärkt Nebenwirkungen beobachtet wurden, nämlich Antibiotika mit 37 Prozent der Fälle und Antiparasitika mit 19 Prozent. Dies hängt sicherlich, wie auch in Europa, mit der besonders häufigen Anwendung dieser Präparategruppen in der Veterinärmedizin zusammen und ist nicht als Zeichen eines erhöhten Risikos zu interpretieren. Dazwischen liegen zahlenmäßig an zweiter Stelle Vitamine mit 26 Prozent der Fälle, v. a. Vitamin E/Selen und Multivitamin-Injektionspräparate, wobei hier ähnlich wie in Deutschland anaphylaktische Reaktionen z. T. mit Todesfolge bei Rindern und Schafen beobachtet wurden. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) folgen mit 9 Prozent Nebenwirkungen, unerwünschte Wirkungen zu Vakzinen und Antihistaminika wurden in dieser Studie nur in Einzelfällen gemeldet (Abb. 3).

Bei den Antibiotika (Abb. 4) wurden insbesondere Fälle von anaphylaktischen Reaktionen bis hin zum Exitus bei Rindern und Ziegen nach der Anwendung von Oxytetracyclin, Penicillin/Streptomycin, Procain-Penicillin, Amoxicillin und Enrofloxacin gemeldet. Es ist anzumerken, dass in Indien einige Antibiotika, die in Europa nicht in der Tiermedizin zur Verfügung stehen, für die veterinärmedizinische Anwendung zugelassen sind. Dazu gehören Ciprofloxacin, Cefrioxone und sogar Chloramphenicol. Aus europäischer Sicht erscheint der leichte Zugang zu derartigen Arzneimitteln in Indien ohne Verschreibungspflicht und tierärztliche Kontrolle gerade im Hinblick auf die aktuell geführte Debatte zu steigenden Antibiotikaresistenzraten als sehr problematisch.

Neue Erkenntnisse und Eindrücke

Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es in Indien noch kein offizielles System, um Nebenwirkungen von Tierarzneimitteln zu erfassen und zu bewerten. Es bleibt zu hoffen, dass angeregt

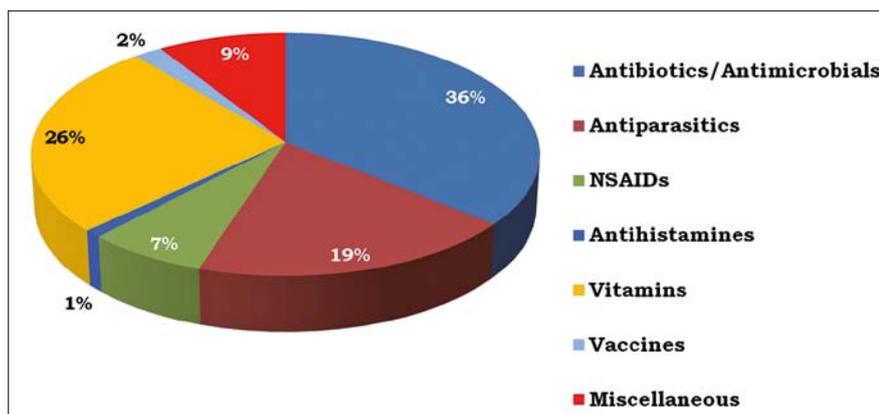


Abb. 3: Arzneimittelgruppen mit Nebenwirkungen in Tamil Nadu 2011 bis 2012.

Grafik: Ghadevaru Sarath Chandra

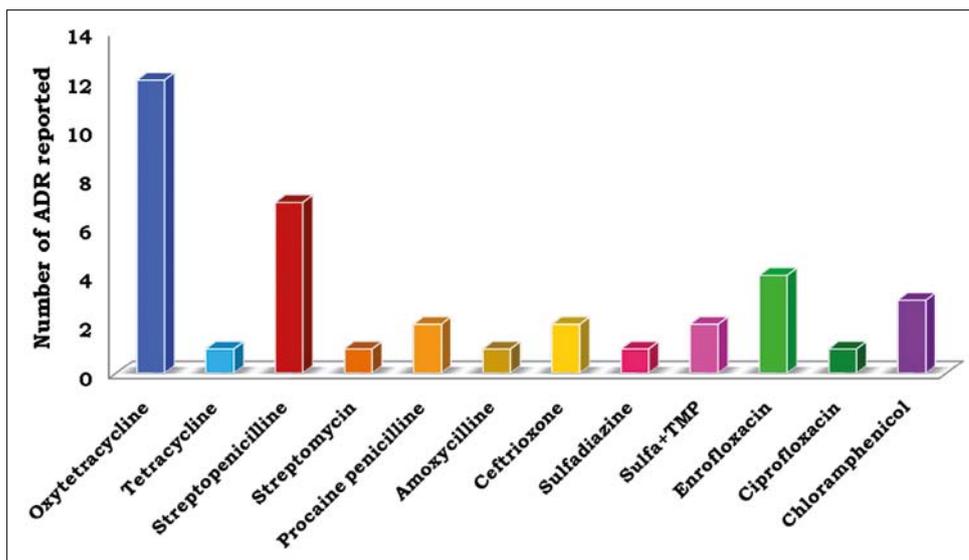


Abb. 4 Antibiotika in Verbindung mit gemeldeten Nebenwirkungen in Tamil Nadu 2011 bis 2012

Grafik: Ghadevaru Sarath Chandra

von Prof. Sarath Chandras Initiative und den Ergebnissen der Pilotstudie das Gesundheitsministerium in Neu Delhi, das auch für die Zulassung von Tierarzneimitteln zuständig ist, die Notwendigkeit einer Kontrolle und Überwachung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tierarzneimitteln nach der Zulassung in einem neuen Licht sieht und endlich eine gesetzliche Basis für die Pharmakovigilanz schafft.

Die Tiergesundheit ist in einem Land wie Indien, in dem die Landwirtschaft einen großen Anteil zum Bruttoinlandsprodukt beiträgt, von besonderer Bedeutung. Die Geflügel- und Milchproduktion sind in Indien in den letzten Jahren stark angestiegen. Es gibt 283 Millionen Rinder in Indien, die derzeit weltweit größte Population. Aufgrund religiöser Restriktionen im Hinduismus werden zwar in einigen Bundesstaaten keine Rinder geschlachtet und kein Rindfleisch konsumiert, umso bedeutender ist aber die Nutzung der Rinder in der

Milchwirtschaft. In Bezug auf die Verbesserung der Tiergesundheit und des Verbraucherschutzes gibt es noch viele Herausforderungen in Indien. Der Bereich „Pharmakovigilanz“ des BVL ist interessiert an der weiteren Zusammenarbeit mit der TANUVAS Universität im Rahmen eines Kooperationsvertrags, denn es wurde bei diesem Besuch klar, dass wir viele Probleme in der Veterinärmedizin teilen und uns durch aktiven Informationsaustausch gegenseitig unterstützen können.

Am Tag nach dem Workshop vor der Rückreise hatten die internationalen Teilnehmer noch Gelegenheit kulturelle Sehenswürdigkeiten, wie die 1300 Jahre alten Tempelanlagen am Meer in Mamallapuram, 55 km südlich von Chennai, zu besichtigen, die zum Unesco Weltkulturerbe gehören.

Als Tierarzt schaut man in anderen Ländern immer mit besonderem Interesse nach den Tieren und auf der Fahrt nach Mammallapuram

habe ich endlich „heilige Kühe“ gesehen, am Straßenrand und manchmal atemberaubend mitten im Verkehr. Es war sehr eindrucksvoll diese Tiere so selbstständig und ohne Angst in komplexen Situationen im Straßenverkehr zu erleben. Akrobatische Ziegen an den Tempelmauern und die omnipräsenten Straßenhunde rundeten das „tierische“ Bild ab.

Insgesamt war der Besuch in Chennai auf jeden Fall ein ganz besonderes Erlebnis.

*Dr. Cornelia Ibrahim,
Bundesamt für Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit (BVL), Berlin*

Literatur:

Ghadevaru Sarath Chandra: Veterinary Pharmacovigilance Survey Conducted in Tamil Nadu State, India – A Status Report. Proceedings of International Workshop on „Veterinary Pharmacovigilance for Global Food Security“ S. 155–171

Informationen in Kürze

Pharmakovigilanz-Jahresbericht der EMA erschienen

Das „Committee for Medicinal Products for Veterinary Use“ (CVMP) hat den Jahresbericht „Public Bulletin on Veterinary Pharmacovigilance for 2012“ verabschiedet. Der jährliche Bericht dient zur Information der praktischen Tierärzte und von veterinärmedizinischen Einrichtungen und beinhaltet Statistiken zu Meldungen des Verdachts unerwünschter Nebenwirkungen. Er bietet außerdem einen Überblick über die während des Jahres 2012 aufgetretenen Problemstellungen und weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Das Dokument ist auf der EMA-Homepage zu finden unter www.ema.europa.eu/ema

EMA

Inzidenz des Felinen Injektionsstellen-assoziierten Sarkoms im Vereinigten Königreich

Nach Berechnungen aus Nordamerika wird die Inzidenz des Felinen Injektionsstellen-assoziierten Sarkoms (FISS) zwischen einem Fall je 1000 bis 10 000 geimpfter Katzen angenommen. In einer jetzt veröffentlichten Studie wurde die Häufigkeit von FISS bezogen auf das Jahr 2007 erstmals im Vereinigten Königreich (UK) untersucht.

Für die Studie wurden Proben von 34 Kleintierpraxen berücksichtigt, bei denen in 14 Fällen ein FISS diagnostiziert wurde. Die Zahl diagnostizierter FISS wurde als Zähler für die berechnete Inzidenz eingesetzt. Als Nenner wurden Daten aus den EDV-Systemen der einzelnen Praxen verwendet. Da eine klare Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen FISS und durchgeführten Impfungen nicht nachweisbar ist, wurden drei unterschiedliche Nenner für die Berechnung angewendet, um die ganze Variationsbreite des Risikopotenzials zu verdeutlichen. Diese Nenner waren die Anzahl der registrierten Katzen, die Zahl der Katzen-Konsultationen und die Anzahl der Impfbesuche in den jeweiligen Praxen. Das Risiko an einem FISS zu erkranken wurde anhand der Anzahl registrierter Katzen auf 1/16 000–50 000, anhand der Konsultationen auf 1/10 000–20 000 und auf 1/5000–12 500 anhand der Impfbesuche geschätzt. Die Autoren weisen hinsichtlich der Interpretation der Befunde darauf hin, dass die Probensammlung aufgrund der ungenauen Datenlage möglicherweise nicht repräsentativ für Tierarztpraxen und FISS-Fälle ist. Trotzdem kann mit einiger Sicherheit daraus gefolgert werden, dass die Inzidenz für FISS in UK sehr niedrig ist.

Dean et al. (2013): The incidence of feline injection site sarcomas in the United Kingdom. BMC Veterinary Research, 9:17, doi:10.1186/1746-6148-9-17 (Open Access)

Formblatt zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Tierarzneimitteln

Formular zu versenden an: Bundestierärztekammer Französische Str. 53 10117 Berlin Fax: (0 30) 2 01 43 38 88 Tel.: (0 30) 2 01 43 38 -0 E-Mail: geschaeftsstelle@btkberlin.de Internet: www.bundestieraerztekammer.de	VERTRAULICH Nur für interne Angaben Ref.-Nr./Eingangsnr:
---	---

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) betrifft	NAME UND ANSCHRIFT DES EINSENDERS	NAME UND ANSCHRIFT DES PATIENTENBESITZERS (fakultativ)
Sicherheit bei Tieren <input type="checkbox"/> Sicherheit bei Menschen <input type="checkbox"/> Wirksamkeit <input type="checkbox"/> Wartezeit <input type="checkbox"/> Umweltprobleme <input type="checkbox"/>	Tierarzt <input type="checkbox"/> Apotheker <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> Tel.: _____ Fax: _____	

PATIENT(EN) Tier Mensch (Wenn Menschen betroffen sind, genügt es Alter und Geschlecht anzugeben.)

Tierart	Rasse	Geschlecht	Status	Alter	Gewicht	Grund der Behandlung
		weiblich <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/>	kastriert <input type="checkbox"/> trächtig <input type="checkbox"/>			

TIERARZNEIMITTEL, DIE VOR DEM AUFTRETEN DER UNERWÜNSCHTEN WIRKUNG VERABREICHT WURDEN
(Falls mehr Mittel gleichzeitig verabreicht werden als Kästchen zur Verfügung stehen, bitte dieses Formular kopieren.)

	1	2	3
Handelsname des verabreichten Tierarzneimittels			
Darreichungsform und Stärke (z. B. 100 mg-Tabletten)			
Zulassungsnummer			
Chargennummer			
Art der Anwendung / Applikationsort			
Dosierung / Dosierungsintervall			
Dauer der Behandlung/Exposition Behandlungsbeginn: Behandlungsende:			
Wer verabreichte das Tierarzneimittel? (Tierarzt, Besitzer, andere Person)			
Meinen Sie, diese Wirkung ist auf das Arzneimittel zurückzuführen?	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>
Wurde der Arzneimittelhersteller informiert?	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> / Nein <input type="checkbox"/>

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNG Aufgetreten am ____ / ____ / ____	Zeit zwischen Verabreichung und Auftreten der unerwünschten Wirkung in Minuten, Stunden oder Tagen	Anzahl behandelter Tiere _____ Anzahl reagierender Tiere _____ Anzahl toter Tiere _____	Dauer der unerwünschten Wirkung in Minuten, Stunden oder Tagen
---	--	---	--

BESCHREIBUNG DES EREIGNISSES

(Sicherheit bei Tieren bzw. Menschen/mangelnde Wirksamkeit/Wartezeit/Umweltprobleme)

Bitte ebenfalls angeben, ob die unerwünschte Wirkung behandelt wurde, wie und womit und mit welchem Ergebnis?

ANDERE RELEVANTE ANGABEN (z. B. Kopien über durchgeführte oder laufende Untersuchungen, Kopie des medizinischen Berichts, wenn Menschen betroffen sind)

REAKTION BEIM MENSCHEN (In diesem Fall bitte unteres Feld komplett ausfüllen.)

- Kontakt mit dem behandelten Tier
- Orale Einnahme
- Hautkontakt
- Augenkontakt
- Selbstinjektion Finger Hand Gelenk andere Stelle
- Sonstiges (absichtlich....)

Höhe der Dosis:

Datum:

Ort:

Name und Unterschrift des Einsenders:

Kontakt-Telefonnr. (falls von der auf Seite 1 angegebenen Nummer abweichend)