

## Kexxtone® in der Diskussion

### Verantwortungsvoll einsetzen und Missbrauch vorbeugen!

vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Im Januar 2013 wurde Monensin als verschreibungspflichtiges Tierarzneimittel Kexxtone® zugelassen. Da Monensin ein Antibiotikum ist und bis 2006 als Futterzusatzstoff zugelassen war, wird im Berufsstand und in den Medien über dessen Einsatz heftig diskutiert. Daher bat die Bundestierärztekammer das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) gebeten, einige Hintergrundinformationen zum Zulassungsprozess zusammenzustellen.

Foto

Nach den zahlreichen, fachlich oft nicht zutreffenden Berichterstattungen zum Präparat Kexxtone® in verschiedenen Medien und aufgrund der Diskussionen hinsichtlich der möglichen leistungsfördernden Wirkung von Monensin innerhalb der Tierärzteschaft nimmt das BVL seine Verantwortung wahr, zu diesem Produkt folgende Informationen zu geben und die praktizierenden Tierärzte auf den sorgsamsten Umgang und den verantwortungsbewusstesten Einsatz des Produktes hinzuweisen.

Kexxtone wurde am 28. Januar 2013 durch die Europäische Kommission nach Bewertung durch den wissenschaftlichen Ausschuss für Tierarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use – CVMP) für alle Mitgliedstaaten zugelassen [1]. In den zur Zulassung vorgelegten Unterlagen und Studien wurden die Kriterien zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels geprüft und Kexxtone aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von der Europäischen Kommission zugelassen. Auch die Bewertung der gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher und die Umwelt ergaben keine toxikologische Gefährdung. Die Wartezeit wurde deshalb mit 0 Tagen festgesetzt.

Das Arzneimittel enthält den Wirkstoff Monensin, ein Antibiotikum, das zur Prävention der Ketose eingesetzt wird. Die Wirkung des

intraruminal zu verabreichenden Bolus (Freisetzung des Wirkstoffs über 95 Tage) besteht darin, die mikrobielle Population im Pansen zu verändern und so den Energiestoffwechsel des Tieres zu stabilisieren.

Neben einer angemessenen Fütterung von Milchkühen, die eine übermäßige Fetteinlagerung in der Zeit vor dem Abkalben vermeiden soll, werden derzeit zur Ketoseprophylaxe Pansenstimulantien vor und nach dem Abkalben eingesetzt. Die positiven Wirkungen von Monensin bei Milchkühen in der peripartalen Phase umfassen eine Reduktion der Ketone im Blut, eine Zunahme der Glukose im Serum und als Folge eine reduzierte Ketoseinzidenz. Als Tierarzneimittel zur Senkung der Häufigkeit von Ketose ist einzig das Präparat Kexxtone, für „Milchkühe und Färsen in der peripartalen Phase, bei denen davon auszugehen ist, dass sie eine Ketose entwickeln werden“, zugelassen. Als zulassungskonforme Anwendung ist lediglich der Einsatz bei Einzeltieren, die ein erhöhtes Ketoserisiko haben, erlaubt. Der Tierarzt selbst entscheidet über ein mögliches Risiko und präventive Maßnahmen. Es existiert keine Zulassung für einen flächendeckenden Einsatz des Produktes in Milchviehherden. Entscheidungskriterien für eine Behandlung sind bestehende Risikofaktoren beim Tier wie Erkrankungen im Zusammenhang mit Ener-

### 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.

giemangel, ein hoher Body-Condition-Score und die Anzahl der bisherigen Abkalbungen.

Die durchschnittliche Ketoseinzidenz in Milchviehherden liegt bei ca. fünf Prozent. Für die Bewertung der Umweltverträglichkeit wurde in den Unterlagen zur Zulassung von Kexxtone von einer Ketoseinzidenz von maximal 26 Prozent in der Milchviehherde als „worst-case-Szenario“ ausgegangen.

Ein besonderes Missbrauchspotenzial für Kexxtone wird aus verschiedenen Gründen vom BVL nicht gesehen. Erstens besteht eine Verschreibungspflicht für das Präparat, sodass die Arzneimittelsicherheit gewährleistet ist. Zweitens schließen sowohl das Indikationsgebiet (Ketose) und die Zielpopulation (Milchkühe/Färsen) als auch das Anwendungsverbot bei Tieren unter 300 kg einen Einsatz in der Bullenmast nach der Kaskade aus. Eine Anwendung in der Bullenmast ist somit verboten und entsprechend arzneimittelrechtlich zu verfolgen. Drittens ist die Applikationsart des Arzneimittels relativ aufwendig und teuer, da der Bolus nicht über das Futter verabreicht wird, sondern jedem Tier einzeln eingegeben werden muss. Im Übrigen wurde in den klinischen Studien zur Zulassung mit 1312 Milchkühen zwischen einer unbehandelten Kontrollgruppe und mit Kexxtone behandelten Tieren kein Unterschied in der Gewichtsentwicklung festgestellt, und auch in der Milchleistung wurden bei der zugelassenen Dosierung keine relevanten Unterschiede festgestellt.

Der potenzielle Missbrauch eines Arzneimittels ist grundsätzlich kein Kriterium beim Zulassungsverfahren, ihm ist durch Kontrollen nach der Zulassung und geeigneten weiteren Restriktionen und Risikomanagementmaßnahmen zu begegnen.

Das Präparat unterliegt wie alle anderen Arzneimittel der Post-Marketing-Überwachung. In den nächsten zwei Jahren müssen alle sechs Monate periodische Berichte zur Unbedenklichkeit vorgelegt werden, danach einmal jährlich, nach vier Jahren alle drei Jahre. Außerdem werden Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), Wechselwirkungen, mangelnder Wirksamkeit, möglichem Missbrauch etc. im Rahmen der Pharmakovigilanz im spontanen Meldesystem erfasst und ausgewertet und falls erforderlich Risikoabwehrmaßnahmen eingeleitet. Auch hierbei leistet der Tierarzt mit regelmäßigen Meldungen einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit!

*Bundesamt für Verbraucherschutz und  
Lebensmittelsicherheit (BVL), Berlin  
Referat „Betreuung und Überwachung nach  
der Zulassung“*

#### Literatur:

- [1] European Medicines Agency (2012): Committee for Medicinal Products for Veterinary Use – CVMP assessment report for Kexxtone (EMA/V/C/002235). [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/veterinary/002235/WC500138707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/002235/WC500138707.pdf)

Anzeige

# Schockreaktionen nach intravenösen Polymyxin-B-Gaben beim Pferd

von Maria Biedermann

Dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) liegen zwei Meldungen über anaphylaktische Reaktionen bei Pferden nach intravenöser Gabe von Polymyxin B vor.

Laut Literatur wird die intravenöse Applikation geringer Dosen von Polymyxin B zur Bindung von Endotoxinen bei Koliken beim Pferd empfohlen [1]. Die Dosierung wird mit 6000 IE/kg verdünnt beispielsweise in 300–500 ml fünfprozentiger Dextrose-Lösung langsam intravenös angegeben [2].

In einem der beiden gemeldeten Fälle einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) wurde ein Pferd zwecks Bindung von Endotoxinen nach einer Kolikoperation mit Polymyxin B behandelt. In der zweiten Meldung wurde kein Behandlungsgrund angegeben. In beiden Fällen wurde ein Polymyxin-B-Pulver für den Humangebrauch über eine Apotheke bezogen und umgewidmet. Da es derzeit zur Endotoxinbindung bei Pferden und auch sonst für die intravenöse Anwendung keine zugelassenen Tierarzneimittel mit Polymyxin B gibt, ist davon auszugehen, dass dieses Prozedere mit Polymyxin B als Infusionslösung häufiger zu diesem Zweck eingesetzt wird. Die Pferde zeigten Zittern und Tachykardie, in einem Fall unmittelbar nach der Applikation, in dem anderen Fall innerhalb von 30 Minuten. Eines der Pferde brach zusammen. Urtikaria trat nicht auf. Nach Anwendung von Methylprednisolon erholten sich die Tiere. In beiden Fällen

besteht der Verdacht einer anaphylaktischen Reaktion.

In der Literatur wird lediglich auf eine nephro- und neurotoxische Wirkung von Polymyxin B hingewiesen [3,4], die jedoch bei der zur Endotoxinbindung eingesetzten reduzierten Dosis angeblich weniger problematisch ist [2]. Auf das Potenzial von Polymyxin B, Schockreaktionen auszulösen, wird nur in der humanmedizinischen Literatur hingewiesen [5]. Demnach sind Überempfindlichkeitsreaktionen beim Menschen selten, kommen jedoch vor [5].

## Auf der Suche nach der möglichen Ursache

Die Ursache für diese seltene Reaktion ist in der durch Polymyxin B induzierten Histamin-Ausschüttung zu sehen [5]. Allerdings sind beim Menschen zwei unterschiedliche Wege zur Auslösung dieser Reaktion beschrieben: die immunologische, durch Antikörper bedingte Reaktion (Anaphylaxie) und die nicht-immunologische, sogenannte anaphylaktoide Reaktion, wobei hier die auslösende Substanz direkt (ohne Antikörperversmittlung) zur Histaminfreisetzung führt. Die Europäische Akademie für Allergie und klinische Immunologie hat vorgeschlagen, die Begriffe „allergische Anaphylaxie“ bzw. „nicht-allergische Anaphylaxie“ zu verwenden [6].

In einem kürzlich erschienenen Editorial [6] und in einem Kongressbericht aus den USA [7] zur Anaphylaxie im Veterinärbereich wird auf diese Thematik ausführlich eingegangen und die besonderen Aspekte bei Tieren hervorgehoben. Erstaunlich ist der Hinweis auf die

geringe Anzahl von klinischen Berichten im Veterinärbereich (weniger als 25 Artikel seit 1950) [6]. Zu der nicht-allergischen Anaphylaxie sind die Informationen selbst in den Handbüchern der Veterinärimmunologie spärlich.

In den beiden vorliegenden Fällen ist eine Sensibilisierung aufgrund der seltenen Anwendung von Polymyxin B beim Pferd nicht anzunehmen. Zur Klärung dieses Sachverhaltes wären mehr aussagekräftige Fallberichte erforderlich. Wir möchten daher die Kollegen in der Praxis nochmals daran erinnern, möglichst alle UAW zu melden, die im Rahmen der tierärztlichen Tätigkeit auffallen. Dies betrifft auch Nebenwirkungen nach Umwidmungen.

Dr. Maria Biedermann  
Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Berlin

## Literatur

- [1] Robinson, N. E. (1997): Current Therapy in Equine Medicine. 4. Auflage, W. B. Saunders, USA, S. 187.
- [2] Colahan, P. T. et al. (1999): Equine Medicine and Surgery. 5. Auflage, Mosby, St. Luis, S. 618.
- [3] Halbmayr, E. (2004): Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Pferden. 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, S. 88f.
- [4] Frey, H.-H. et al. (2010): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. 3. Auflage, Enke, Stuttgart, S. 444.
- [5] Reynolds, J. E. F. (1996): Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 31. Auflage, Royal Pharmaceutical Society, London, S. 264.
- [6] Armitage-Chan E. (2010): Anaphylaxis and anaesthesia. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 37(4): 306–310.
- [7] Hopper K. (2012): Anaphylaxis. In: Proceedings of the 112th Penn Annual Conference, March 7–8, Philadelphia, Pennsylvania, S. 22–25.

## Informationen in Kürze

### EU-weite Anpassung von Wartezeiten und Warnhinweisen für Doramectin-haltige Tierarzneimittel

Der Ausschuss für Veterinärmedizinische Arzneimittel (CVMP) beendete ein Verfahren für alle injizierbaren und Pour-on-Tierarzneimittel, die Doramectin enthalten und zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten bestimmt sind. Die Angelegenheit wurde von den Niederlanden unter Berufung auf Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG aufgrund von Bedenken in Bezug auf Wartezeiten und Maßnahmen zur Risikominderung für die Umwelt eingebracht. Der Ausschuss hat einvernehmlich vorgeschlagen, die Wartezeiten zu harmonisieren und Warnhinweise bezüglich milchproduzierender Tiere und der Verringerung des Umweltrisikos aufzunehmen. Entsprechende Änderungen für die Zulassungsdokumentationen der betroffenen Arzneimittel sind notwendig.

Aus der Pressemitteilung vom 14/06/2013 zur CVMP-Sitzung vom 11. bis 13. Juni 2013, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

### Anaphylaxie bei Hund und Katze

Anaphylaktische Reaktionen treten unmittelbar nach einer Arzneimittelgabe auf und gehören zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen. Dabei gibt es erhebliche tierartliche Unterschiede im Erscheinungsbild. Die Pathophysiologie, Diagnostik und v. a. die therapeutische Vorgehensweise bei Hund und Katze werden in einem Übersichtsartikel aus den USA dargestellt. D. L. Shmuel, Y. Cortes (2013): Anaphylaxis in dogs and cats. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 1–18, doi: 10.1111/vec.12066

### Schwere Ödeme bei der Therapie mit Amlodipin beim Hund

In einem Fallbericht wird auf das Auftreten schwerer generalisierter Ödeme im Zusammenhang mit einer Amlodipin-Therapie bei zwei älteren Hunden hingewiesen. Während die schweren Symptome bei einem Tier nach dem Absetzen des Medikaments wieder verschwanden, sprach der zweite Hund nicht auf die Behandlungsversuche an und musste eingeschläfert werden. K. E. Creevy et al. (2013): Generalised peripheral oedema associated with amlodipine therapy in two Dogs. Journal of Small Animal Practice, 1–4, doi: 10.1111/jsap.12104

# 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: <a href="mailto:geschaeftsstelle@btkberlin.de">geschaeftsstelle@btkberlin.de</a> Internet: <a href="http://www.bundestieraerztekammer.de">www.bundestieraerztekammer.de</a>	<b>VERTRAULICH</b> 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
<b>Handelsname des verabreichten Tierarzneimittels</b>			
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"/>

<b>UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNG</b>  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)