



Open Access

DOI 10.2376/0032-681X-2222 // Republikation in deutscher Übersetzung, Originaltitel: Increase of adverse events after intravenous injection of gentamicin in horses between 2015 and 2017 – from Marketing Authorization Holder’s point of view, Front Vet Sci 16 August 2021, DOI 10.3389/fvets.2021.710571*

CP-Pharma, Burgdorf¹; Institut für Immunologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover²

Peer-reviewed | Eingegangen: 16.05.2021 | Angenommen: 05.07.2021

Anstieg unerwünschter Ereignisse nach intravenöser Injektion von Gentamicin bei Pferden zwischen 2015 und 2017 – aus Sicht eines Zulassungsinhabers

Viola Stammwitz¹, Änne Honnens¹, Dieter Hochhuth¹, Hans-Joachim Schubert²

Korrespondenzadresse: viola.stammwitz@cp-pharma.de

Zusammenfassung Zwischen 2015 und 2017 wurde ein deutlicher Anstieg an unerwünschten Ereignissen, die anaphylaktischen Reaktionen glichen, nach intravenöser Gabe von Gentamicin zunächst bei Pferden und später auch bei Menschen beobachtet. Diese weltweit auftretenden Vorkommnisse führten zu Sicherheitsmaßnahmen wie Produktrückrufen und Risikowarnungen. In diesem Artikel beschreibt der deutsche Zulassungsinhaber eines früh und stark betroffenen Gentamicin-haltigen Tierarzneimittels, wie sein klinischer Ansatz bei der Ursachenforschung zur Identifizierung des auslösenden Agens im Wirkstoff führte. Die Pharmakovigilanzdaten des Zulassungsinhabers werden präsentiert und im betroffenen Zeitraum beobachtete Pharmakovigilanzphänomene beschrieben. Es wird ein Überblick über die weiteren Untersuchungen beim Wirkstoffhersteller und die von allen Beteiligten, einschließlich der zuständigen Behörden, ergriffenen Maßnahmen zur Wiederherstellung der sicheren Verwendung von Gentamicin-Produkten gegeben. Die Verunreinigung von Gentamicin mit Histamin war ein außergewöhnliches Ereignis von globalem Ausmaß, welches nicht nur die Sicherheit von Tierarzneimitteln, sondern auch von Humanarzneimitteln beeinträchtigte. Die Reaktionen beim Pferd erwiesen sich als Indikator für eine Gefährdung auch der menschlichen Gesundheit, was schließlich zu einer Verbesserung der Sicherheit von Human- und Tierarzneimitteln, die fermentativ hergestellte Wirkstoffe enthalten, beitrug. Die extreme Dimension dieses Ereignisses unterstreicht die wichtige Rolle, die praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte für die auf einem Spontanmeldesystem beruhende Pharmakovigilanz und damit für die Arzneimittelsicherheit spielen.

Schlüsselwörter Unerwünschte Arzneimittelwirkung, Pharmakovigilanz, Verunreinigung, Histamin, fermentativ hergestellte Wirkstoffe, Mensch

Increase of adverse events after intravenous injection of gentamicin in horses between 2015 and 2017 – from Marketing Authorization Holder’s point of view

Summary Between 2015 and 2017, a marked increase of anaphylactic-like reactions after intravenous administration of gentamicin was observed first in horses and, later, also in humans. This worldwide issue led to safety measures including product recalls and safety warnings. Here, a German Marketing Authorization Holder (MAH) of an early and intensely affected veterinary product containing gentamicin describes the company’s clinical approach to analyze the root cause and identify the causative agent in the active pharmaceutical ingredient (API). The MAH’s pharmacovigilance data are presented, along with pharmacovigilance phenomena observed during the affected period. An overview is given on further investigations of the API manufacturer and measures taken by all parties involved, including competent authorities to re-establish a safe use of gentamicin products. The histamine-contamination of gentamicin was an exceptional incident of global extent, affecting not only veterinary but also human drug safety. The reactions in horses transpired to also be an indicator of a human health threat, which ultimately contributed to an improvement in the safety of human and veterinary medicinal products containing fermentative APIs. The extreme dimensions of this issue emphasize the important role that veterinary clinicians and practitioners play in spontaneous reporting-based pharmacovigilance systems and, by this, in drug safety.

Keywords adverse drug reaction, pharmacovigilance, impurity, histamine, fermentative API, human



Einleitung

Das Aminoglykosid Gentamicin ist ein beim Pferd häufig eingesetztes Antibiotikum. Wie beim Menschen ist auch beim Pferd die intravenöse Gabe die bevorzugte Applikationsart für die systemische Anwendung. In der EU sind die regulatorischen Anforderungen an die Qualität von Tierarzneimitteln und deren Wirkstoffe (Active Pharmaceutical Ingredients: API) vergleichbar mit denen für Humanarzneimittel. Das bedeutet, dass die Standards der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice: GMP) in vollem Umfang gelten, einschließlich der Kontrolle von Rohstoffen und Herstellungsschritten sowie der Analyse jeder Fertigproduktcharge vor Marktfreigabe. Infolge dieser strengen Maßnahmen sind unentdeckte Produktmängel, die zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) führen, sehr selten. Pharmakovigilanz ist die Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach Zulassung eines Produktes. Im Falle von Tierarzneimitteln basiert diese vorwiegend auf Spontanmeldungen von UAW durch praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte. Sie dient hauptsächlich der Erkennung seltener UAW, die nicht häufig genug auftreten, um in klinischen Zulassungsstudien zuverlässig entdeckt zu werden. Selten dient sie, so wie im vorliegenden Fall, der Erkennung von Produktmängeln, die im Rahmen der regulären Qualitätskontrollen unentdeckt geblieben sind. Im Folgenden wird ein solch seltener Fall aus der Sicht eines Zulassungsinhabers (Marketing Authorization Holder: MAH) geschildert, als zwischen 2015 und 2017 eine deutliche Zunahme von UAW bei Pferden nach intravenöser Gabe von Gentamicin beobachtet wurde. Dieser Artikel zeigt die Pharmakovigilanzdaten des MAH und beschreibt die wissenschaftliche Aufarbeitung der Ereignisse sowie die Untersuchungen zur Ursachenanalyse und Maßnahmen zur Wiederherstellung der Produktsicherheit. Die zeitliche Abfolge der Ereignisse, beginnend mit den ersten UAW-Meldungen 2015 bis hin zu den Sicherheitsmaßnahmen, die bis 2019 implementiert wurden, sind ► Abbildung 1 zu entnehmen.

Die Ereignisse

Im November und Dezember 2015 erhielt der diesen Artikel verfassende MAH fünf Meldungen zu UAW bei insgesamt 33 Pferden nach intravenöser Injektion einer zu diesem Zeitpunkt im Vertrieb befindlichen Charge seiner 10%igen Gentamicin-Injektionslösung (Genta 100 mg/ml, CP-Pharma, D). Die berichteten Symptome glichen denen anaphylaktoider Reaktionen. Drei der fünf Meldungen, 22 Pferde betreffend, gingen alle am selben Tag ein und veranlassten den MAH zu einem sofortigen Rückruf der betroffenen Charge. Als Vorsichtsmaßnahme wurde eine weitere Charge, die zeitgleich mit der betroffenen Charge hergestellt worden war, ebenfalls zurückgerufen. Getriggert durch den Rückruf gingen beim MAH vier weitere Meldungen zu UAW bei insgesamt sechs Pferden ein. Umfangreiche pharmazeutische Untersuchungen, die eine Überprüfung der Herstellungsprozesse sowie analytische Untersuchungen des API, Gentamicinsulfat, und des Fertigproduktes, 10%ige Gentamicin-Injektionslösung, umfassten, ergaben keine Hinweise auf mögliche Ursachen. Die Analysen des API wurden nach den Vorgaben des Europäischen Arzneibuches (Pharm. Eur.) durchgeführt. Der Wirkstoffhersteller gab an, keine Änderungen am Herstellungsprozess vorgenommen zu haben. Die Routineanalytik am Fertigprodukt umfasste folgende Parameter: Sterilität, Klarheit und Farbe der Lösung, sichtbare Partikel, pH, relative Dichte, Identifikation und Quantifizierung des Wirkstoffes und sonstiger Bestandteile, Quantifizierung

von Gentamicin-Komponenten, unbekanntem Einzelverunreinigungen und Gesamtverunreinigungen. Die pharmazeutischen Untersuchungen am Fertigprodukt zeigten bei keinem dieser Parameter Abweichungen von der Spezifikation. Auch zusätzliche, über die Routineanalytik hinausgehende Untersuchungen (Endotoxine, Test auf abnormale Toxizität) ergaben keine auffälligen Ergebnisse. Dieselbe API-Charge war für ein weiteres Tierarzneimittel eines anderen MAHs (außerhalb Deutschlands) eingesetzt worden, für welches zu diesem Zeitpunkt keine UAW-Meldungen eingegangen waren. Da somit ein Qualitätsmangel nicht festgestellt werden konnte, wurden andere Faktoren wie Wechselwirkungen mit anderen Substanzen oder Tierarzneimitteln als Ursache für die Zunahme von UAW in Erwägung gezogen. In Absprache mit den zuständigen Behörden wurde der Vertrieb neuer Chargen der 10%igen Gentamicin-Injektionslösung im März 2016 wieder aufgenommen. Vier Chargen wurden ohne Eingang weiterer UAW-Meldungen vertrieben. Zwischen Ende September und Mitte Oktober 2016 wurden für die fünfte seit dem Rückruf vermarktete Charge von zwei Praxen wieder UAW bei insgesamt neun Pferden berichtet, die vergleichbar mit denen im Vorjahr waren. Im November 2016 gingen weitere Meldungen zur sechsten Charge ein, sodass der MAH entschied, den Vertrieb des Produktes zu stoppen. Erneut wurde eine umfassende Ursachenforschung betrieben. Neben der Wiederholung vorangegangener pharmazeutischer Untersuchungen an API- und Fertigproduktchargen wurden zusätzliche Reinheitsprüfungen an den API-Chargen durchgeführt. Dabei kam die Mizellare elektrokinetische Kapillarchromatographie (MEKC) zum Einsatz, eine optimierte Methode zur Trennung der Bestandteile von Aminoglykosid-Antibiotika (Wienen und Holzgrabe 2003). Diese Untersuchungen konnten weder wesentliche Unterschiede zwischen API-Chargen und Referenzsubstanz erkennen lassen noch zwischen auffälligen API-Chargen, welche für Fertigproduktchargen mit erhöhtem UAW-Aufkommen eingesetzt wurden, und unauffälligen API-Chargen, welche für Fertigproduktchargen eingesetzt wurden, für die bisher keine UAW gemeldet waren. Da die pharmazeutischen Untersuchungen keine Ursache für die Zunahme von UAW-Meldungen erkennen ließen, wurden meldende Tierärztinnen und Tierärzte bereits seit dem Rückruf 2015 vom MAH nicht nur nach weiteren zeitgleich verabreichten Substanzen gefragt, sondern auch nach Behandlungen, insbesondere Impfungen der reagierenden Pferde innerhalb der letzten zwölf Monate. Damit sollte überprüft werden, ob unbekannte Wechselwirkungen die Reaktionen ausgelöst haben könnten. Es ergab sich allerdings keine entsprechende Evidenz. Eine weitere Überlegung war, ob die Tatsache, dass die Reaktionen erneut im Herbst einsetzten, relevant sein könnte oder ob der Zeitpunkt nur ein Zufall war. Es schien am wahrscheinlichsten, dass eine Verunreinigung des API die Reaktionen verursachte, andererseits hätten andere Zulassungsinhaber dann ähnliche Probleme haben müssen, denn zu diesem Zeitpunkt produzierten weltweit nur zwei API-Hersteller Gentamicin in einer für den europäischen Markt und einige ausländische Märkte akzeptablen Qualität. Im November 2016 kam Bewegung in die Sache, als ein weiteres deutsches veterinärpharmazeutisches Unternehmen den Vertrieb seiner Gentamicin-Injektionslösung einstellte. Zur gleichen Zeit bemerkte der MAH (Autor), dass die englische Tierarzneimittelbehörde, das VMD (Veterinary Medicines Directorate), Informationen veröffentlicht hatte, nach denen eine Charge Gentamicin-Injektionslösung aufgrund schwerwiegender UAW, welche sich als anaphylaktische Reaktionen bei Pferden geäußert hatten, vom britischen Markt genommen wurde. ►



Übersicht: Viola Stammwitz



Abb. 1: Zeitlinie der die Sicherheit von Gentamicin betreffenden Ereignisse zwischen 2015 und 2019. Es ist zu beachten, dass diese Abbildung nicht vollständig ist und lediglich der Orientierung dient.



Da die Kontaktdaten des britischen Pharmaunternehmens öffentlich waren, ergab sich die Möglichkeit eines Informationsaustausches. Mehrere andere betroffene europäische Pharmaunternehmen schlossen sich der Diskussion an. Der Informationsaustausch zwischen diesen unabhängigen Pharmaunternehmen erhärtete den Verdacht, dass eine Verunreinigung des API die Ursache der UAW bei Pferden sein könnte, da alle betroffenen Gentamicin-Injektionslösungen Wirkstoff desselben API-Herstellers enthielten. Der API Gentamicinsulfat wird durch Fermentation gewonnen und besteht aus einem Gemisch verschiedener chemischer Entitäten, vier Hauptkomponenten (C1, C1a, C2 und C2a) sowie mehreren Nebenkomponten, was analytische Untersuchungen schwierig macht. Da weder im Rahmen der Routineanalytik noch der zusätzlich unternommenen analytischen Untersuchungen ungewöhnliche Verunreinigungen gefunden werden konnten, wurde ein Ansatz aus klinischer Sicht verfolgt.

Art der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Den UAW-Meldungen zufolge zeigten die betroffenen Pferde Symptome generalisierter Überempfindlichkeitsreaktionen, die teilweise schon während der Injektion auftraten, zumeist aber unmittelbar nach der Injektion. In leichten Fällen zeigten die Pferde lediglich Anzeichen wie Zittern, Tachykardie, erhöhte Atemfrequenz und Unruhe. Bemerkenswerterweise zeigte eine Mehrheit der betroffenen Pferde Kolikanzeichen unterschiedlicher Intensität wie Scharren, Hinlegen bis hin zum sich Niederwerfen, Wälzen, Flehmen und Schwitzen. Eine Zusammenfassung der klinischen Symptome, kodiert nach VeDDRA-Liste (EMA 2009), einer international abgestimmten klinischen Standardterminologie, ist in ► Tabelle 1 in nicht-offizieller deutscher Übersetzung dargestellt. Weitere Beobachtungen umfassten verschiedene Lautäußerungen wie Schnauben oder Stöhnen sowie gelegentlich vermehrter Kotabsatz. Husten wurde in drei Fällen berichtet. Einige Pferde hatten Kreislaufstörungen, aber nur ein Pferd kollabierte. In den meisten Fällen dauerten die Symptome wenige Minuten (bis zu 10–15 Minuten) und verschwanden ohne Behandlung. Bei 29 von 115 Pferden, die nach

der Verabreichung auffälliger Chargen reagierten, hielt die Reaktion länger als 15 Minuten an. Mindestens 18 dieser 115 Pferde wurden mit Dexamethason behandelt; zudem wurde es als notwendig erachtet, Koliksymptome bei sechs Pferden zu behandeln; in zwei Fällen wurde Flüssigkeit infundiert. Ein Pferd in Allgemeinanästhesie entwickelte unmittelbar nach der Gentamicin-Injektion als alleiniges Symptom eine Tachykardie von 120 Schlägen pro Minute, die für zwei bis drei Minuten anhält. Anschließend normalisierte sich die Herzfrequenz wieder ohne jegliche Behandlung. Dieser Fall deutete auf eine direkte Herz-Kreislauf-Wirkung hin, da die Herzfrequenz nicht durch Schmerz oder Angst beeinflusst worden sein konnte. Der MAH erhielt Berichte, insbesondere von größeren Pferdekliniken, dass nicht alle Pferde, die mit der gleichen auffälligen Charge behandelt wurden, unerwünschte Symptome zeigten. Auch zeigten einige der reagierenden Pferde erst am zweiten oder dritten Behandlungstag klinische Anzeichen einer UAW. Es blieb unklar, ob in all diesen Fällen dieselbe Charge auch an den Behandlungstagen vor Auftreten der Reaktionen verabreicht wurde. Allerdings erhielt mindestens ein Pferd unzweifelhaft drei Behandlungen mit einer auffälligen Charge, ohne Reaktionen zu zeigen, bevor es nach der vierten Dosis reagierte. Bei allen reagierenden Pferden wurde die 10%ige Gentamicin-Injektionslösung intravenös als Bolus verabreicht. Dabei gaben mehrere berichtende Tierärztinnen und Tierärzte an, dass die Injektion langsam durchgeführt worden war. Für andere Tierarten gingen keine Berichte über anaphylaktoide Reaktionen ein. Das Produkt ist nicht nur fürs Pferd, sondern auch für Rinder, Schweine und Kleintiere zugelassen. Doch aufgrund sehr langer Wartezeiten oder besserer Alternativen für andere Tierarten wird dieses Produkt hauptsächlich bei Pferden eingesetzt. Außerdem sind bei anderen Tierarten andere Verabreichungswege, wie subkutane und intramuskuläre Injektion, möglich. Durch sorgfältiges Nachfragen bei der Aufnahme der UAW-Meldungen konnten die meisten Fälle den entsprechenden Fertigproduktchargen zugeordnet werden. ► Abbildung 2 zeigt, dass bei einigen Chargen der 10%igen Gentamicin-Injektionslösung Überempfindlichkeitsreaktionen ähnelnde UAW mit erhöhter Inzidenz auftraten (hier als „auffällige Chargen“ bezeichnet). Für diese Chargen wur- ►



Tab. 1: Im Rahmen von UAW-Meldungen zu auffälligen Chargen registrierte klinische Symptome, kodiert nach VeDDRA-Terminologie (EMA 2009)

Tierart	Klinische Symptome VeDDRA SOC	Klinische Symptome VeDDRA PT	Klinische Symptome VeDDRA LLT	Anzahl Meldungen	Anzahl betroffener Tiere	
Pferd	Verhaltensstörung	Verhaltensstörung NOS	Wälzen	8	10	
		Hyperaktivität	Agitation	2	4	
			Unruhe	21	39	
		Vokalisation	Stöhnen	7	8	
			SOC gesamt	31	54	
	Störungen des Herz-Kreislauf-Systems	Kreislaufstörung NOS	Kreislaufstörung NOS	1	8	
		Hypotonie	Verlängerte kapilläre Füllungszeit	1	7	
			Tachykardie	Erhöhte Herzfrequenz	6	16
				Schnelle Pulsfrequenz	1	1
				Tachykardie	10	32
		SOC gesamt	17	49		
	Störungen des Verdauungstraktes	Abdominale Schmerzen	Kolik	27	46	
			Angespannter Bauch	1	3	
		Störungen des Verdauungstraktes NOS	Störungen des Verdauungstraktes NOS	5	5	
			SOC gesamt	30	51	
	Neurologische Störungen	Ataxie	Ataxie	2	6	
			Hinfallen	1	1	
			Schwanken	2	2	
			Unsicherer Gang	1	1	
		Krampfen	Krampfen	1	1	
		Muskelzittern	Schluckauf	1	1	
			Muskelzittern	5	10	
			Zittern (Shivering)	17	38	
			Zittern (Trembling)	1	6	
		Sensorische Abnormität	Flehmen	9	16	
			SOC gesamt	30	61	
	Störungen der Atemwege	Husten	Husten	3	3	
		Dyspnoe	Dyspnoe	2	8	
			Hyperventilation	1	1	
		Tachypnoe	Erhöhte Atemfrequenz	7	18	
			Tachypnoe	5	24	
			SOC gesamt	17	49	
	Systemische Störungen	Anorexie	Inappetenz	3	3	
Unwohlsein NOS		Scharren	24	41		
Lethargie		Reduzierte Reaktion	2	2		
		Schwäche	1	1		
Blaße Schleimhäute		Blaße Schleimhäute	1	1		
Liegen		Seitenlage	3	8		
		Liegen	3	3		
Systemische Störung NOS		Sterno-abdominale Liegeposition	1	3		
	Zittern, Schütteln (Shaking)	3	6			
		SOC gesamt	29	46		
Störungen der Haut und Anhangsorgane	Hyperhidrose	Übermäßiges Schwitzen	1	1		
		Starkes Schwitzen	4	7		
		Vermehrtes Schwitzen	13	27		
			SOC gesamt	18	35	
Störungen des Immunsystems	Anaphylaxie	Anaphylaktischer Schock	1	3		
	Urtikaria	Urtikaria	2	2		
		SOC gesamt	3	5		
Störungen an der Applikationsstelle	Blutung an der Einstichstelle	Blutung an der Injektionsstelle	1	1		
		Hämatom an der Injektionsstelle	1	1		
			SOC gesamt	1	1	
Unkodierte Symptome	Uncoded sign	Uncoded sign*	2	16		
			SOC gesamt	2	16	

* Unkodierte Symptome waren: Hinlegen/Hinschmeißen (zehn Pferde), Sägebockstellung (sechs Pferde)

SOC: System organ class, Organsystem-Level; PT: Preferred term, bevorzugter Begriff-Level; LLT: Low level term, niedriger Begriff-Level; NOS: not otherwise specified, nicht näher bezeichnet



den Sicherheitsmaßnahmen im Markt (Rückruf, Vertriebsstopp) für notwendig erachtet. Bei unauffälligen Chargen wurde dieser deutliche Anstieg an UAW-Meldungen nicht beobachtet und Sicherheitsmaßnahmen waren für diese nicht erforderlich. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass anaphylaktische Reaktionen zum üblichen Sicherheitsprofil von Gentamicin-Injektionslösungen gehören. Allein anhand der Art der Reaktion konnte daher nicht sicher unterschieden werden, ob es sich um eine bekannte, erwartbare Reaktion handelte oder um eine Reaktion, die aus einem zusätzlichen, ungewöhnlichen Faktor resultierte. Somit spielen die Anzahl der Berichte und die sorgfältige Zuordnung zu den Chargen eine wichtige Rolle bei der Interpretation der Daten. ► Abbildung 2 spiegelt die zwischen Januar 2013 und Dezember 2020 für das Produkt eingegangenen Meldungen zu reagierenden Pferden rückblickend wider, aber natürlich waren die verfügbaren Daten zu früheren Zeitpunkten nicht so umfassend.

Die Aufklärung

Wie oben erwähnt, war es aufgrund der heterogenen Beschaffenheit des API schwierig, eine Verunreinigung zu finden, die die unerwünschten Reaktionen verursachen könnte. In den Nullerjahren untersuchte eine Forschungsgruppe die Qualität von Gentamicin-Proben (API), nachdem im Jahre 2000 die Verabreichung von Gentamicin zum Tod von etwa 60 Menschen in den USA geführt hatte (Holzgrave 2007). Diese identifizierte Sisomycin als Markersubstanz für API-Chargen mit einem hohen Gehalt an Verunreinigungen. Der MAH untersuchte auffällige und unauffällige API-Chargen, die für seine 10%ige Gentamicin-Injektionslösung eingesetzt worden waren, mittels mizellarer elektrokinetischer Kapillarchromatographie (MEKC) (Wien und Holzgrave 2003), doch waren in keiner der Proben Sisomycin-Gehalt oder Verunreinigungsprofil auffällig. Da die pharmazeutisch-analytischen Möglichkeiten erschöpft zu sein schienen, entstand die Idee, das Geschehen aus klinischer Perspektive zu betrachten, um besser zu verstehen, was in den reagierenden Pferden passierte. Einige Pferde zeigten klinische Anzeichen und andere nicht, daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Reaktionen Ausdruck allergischer/allergoider Prozesse sind. Um festzustellen, ob Gentamicin-Injektionslösung eine Histaminfreisetzung auslöst, initiierte der MAH Untersuchungen an Blutproben ‚reagierender‘ und ‚nicht reagierender‘ Pferde, die von meldenden Tierärztinnen und Tierärzten zur Verfügung gestellt wurden. Das Institut für Immunologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, untersuchte, ob die Gentamicin-Injektionslösung in vitro immunologische Prozesse (Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten) nach Inkubation mit Blut auslöst. Dazu wurden die Blutproben (reagierender und nicht reagierender Pferde) mit verschiedenen Konzentrationen sowohl auffälliger wie auch unauffälliger Chargen des Fertigarzneimittels (10%ige Gentamicin-Injektionslösung) inkubiert. Parallel dazu wurde Placebo (Injektionslösung entsprechend dem Fertigarzneimittel, aber ohne Gentamicinsulfat) getestet. Nach der Inkubation erfolgte die Histaminmessung im zellfreien Überstand mittels eines Radioimmunoassays (RIA) (Langner et al. 2008, Wagner et al. 2008). Auch sehr niedrige Histaminkonzentrationen von unter 1 ng/ml können mit dieser Methode nachgewiesen werden. Der Test wird zur Allergie-Diagnostik bei Pferden eingesetzt. Hätten die Produktlösungen eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus den Basophilen ausgelöst, wäre im Überstand Histamin nachgewiesen worden. Überraschenderweise zeigten die Ergebnisse dieser Tests, dass einige

Chargen der Gentamicin-Injektionslösung selbst erhebliche Mengen an Histamin enthielten. Diese Chargen waren jene, die auffällig, d. h. mit einer erhöhten Häufigkeit von UAW assoziiert waren. Die getesteten unauffälligen Chargen enthielten ebenfalls Histamin, aber nur in sehr geringen Mengen. Das Placebo (Lösung ohne Gentamicin) enthielt kein Histamin. Damit wurde es sehr wahrscheinlich, dass die Ursache der klinischen Reaktionen eine Kontamination des API entweder mit Histamin selbst war oder mit einer Histamin-ähnlichen Substanz, die mit dem für den RIA (konkret zur Präzipitation von acyliertem Histamin) verwendeten Antikörper kreuzreagierte. Die bei reagierenden Pferden beobachteten klinischen Symptome konnten gut mit den pathophysiologischen Wirkungen von Histamin erklärt werden. Zu dieser gehören Vasodilatation mit daraus folgender systemischer Hypotonie, Erhöhung der Herzfrequenz und Kontraktion der glatten Muskulatur von Atemwegen und Darm (Fink und Voigt 2016). Letzteres hätte die häufig beobachteten Kolikerscheinungen erklärt. In einer Studie an Menschen, in der steigende Dosen von Histamin intravenös infundiert wurden, wurde eine Halbwertszeit von Histamin von drei bis sechs Minuten festgestellt (Pollock et al. 1991). Dies hätte den selbstlimitierenden zeitlichen Verlauf der Reaktionen mit einer Dauer von weniger als zehn Minuten bei den meisten der reagierenden Pferde erklärt. Dieselbe Studie ergab auch, dass atopische Personen mit einer Vorgeschichte von Asthma, Ekzemen oder Rhinitis und Personen mit Urtikaria Histamin schlechter vertrugen und ►

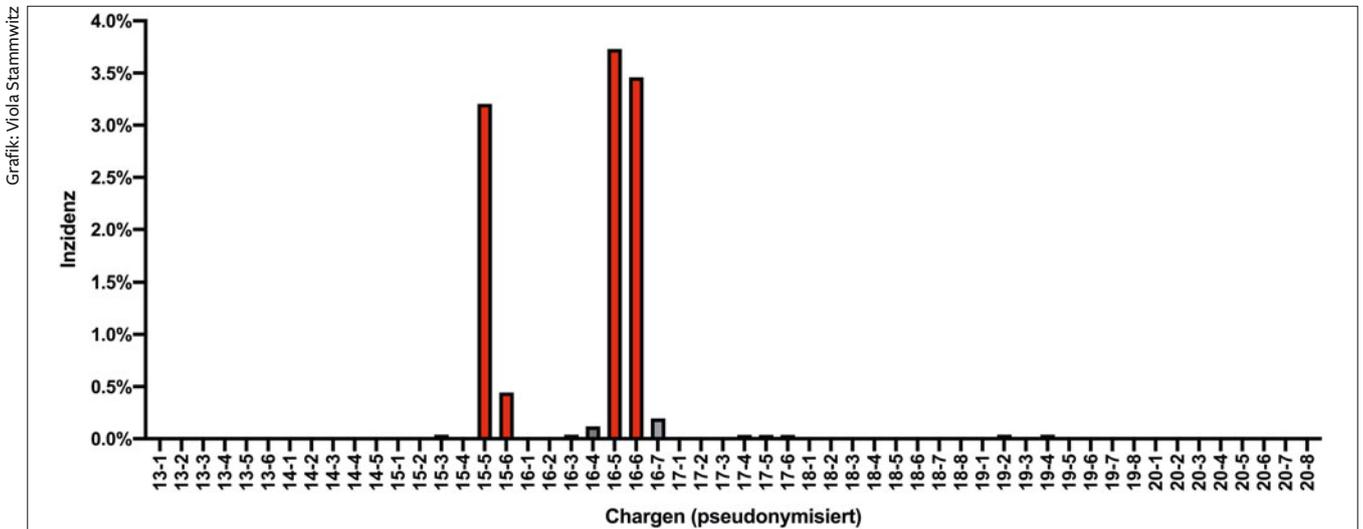


Abb. 2: Inzidenz unerwünschter Ereignisse bei Pferden (Anzahl reagierender Pferde pro kalkulierter Anzahl behandelter Pferde in %), die zwischen 2013 und 2020 gemeldet wurden, dargestellt pro Charge. Chargennummern sind pseudonymisiert. Inzidenzen auffälliger Chargen sind rot hervorgehoben. Die Verkaufsmengen auffälliger Chargen sind aufgrund der Sicherheitsmaßnahmen (Rückruf, Vermarktungsstopp) geringer. Inzidenzen bei unauffälligen Chargen sind blau gekennzeichnet.

Charge 15-6: Die Verkaufsmenge war aufgrund des gemeinsamen Rückrufs mit Charge 15-5 sehr gering. In einer Meldung war die Chargennummer unbekannt, dieser Fall wurde nicht miteinbezogen.

Bei vier UAW-Meldungen zu fünf Pferden war unklar, welche der beiden Chargen (16-5 oder 16-6) verwendet worden war; daher wurden für die Inzidenzberechnung drei Pferden Charge 16-5 und zwei Pferden Charge 16-6 zugeordnet. Chargen 15-3, 16-4 und 16-7: Unklar, ob die angegebene Chargennummer bei jeweils einem Pferd korrekt war. In einer Meldung erhielt das Pferd die Charge 19-2, gemischt mit der Charge 18-4; für die Berechnung der Inzidenz wurde der Fall der Charge 19-2 zugeordnet.

bei niedrigeren Dosen klinische Symptome entwickelten als Personen der Kontrollgruppe (Pollock et al. 1991). Eine variable Toleranz einer Histamin-Exposition wurde auch in einer Studie an Ponys gesehen, die zeigte, dass Ponys mit einer Vorgeschichte von equinem Asthma während der akuten Phase der Erkrankung hyperreagibel gegenüber intravenös verabreichtem Histamin waren (Derksen et al. 1985). Die Inhalation von Histamin wurde als Methode zur Diagnose bronchialer Hyperreagibilität bei menschlichem und equinem Asthma eingesetzt (Klein und Deegen 1986, Lindemann 1991). All dies hätte die Variabilität der Reaktionen bei Pferden erklärt, die von ausbleibenden bis hin zu schweren, eine Behandlung erforderlich machenden Reaktionen reichte. Um festzustellen, ob die gefundene Substanz Histamin selbst oder eine andere Histamin-ähnliche Substanz war, und um eine validierte Analyseverfahren zu etablieren, initiierte der MAH die Entwicklung einer HPLC-FLD-Methode (Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit Fluoreszenzdetektion) für den Nachweis und die Quantifizierung von Histamin im API. Dies war aufgrund des heterogenen Charakters des Wirkstoffs und des sehr geringen Gehalts an Histamin (oder einer Histamin-ähnlichen Substanz) nicht einfach. Dennoch gelang letztlich die Methodenentwicklung und Histamin selbst wurde im API identifiziert. Der mit dieser validierten HPLC-FLD-Methode nachgewiesene Histamingehalt korrelierte gut mit den Ergebnissen des RIA und es wurde bestätigt, dass der Histamingehalt auffälliger Chargen erheblich höher war als der unauffälliger Chargen. Basierend auf den Messungen mit dieser HPLC-FLD-Methode und den eigenen Pharmakovigilanzdaten legte der MAH einen internen Grenzwert von 18 ppm (parts per million) Histamin für den API fest, der für die weitere Produktion des Fertigarzneimittels (10%ige Gentamicin-Injektionslösung) eingesetzt wurde. Mit dieser kurzfristigen

risikominimierenden Maßnahme wurde sichergestellt, dass nur Produkte mit niedrigem Histamingehalt in den Verkehr gebracht und damit eine sichere Anwendung bei Pferden wiederhergestellt wurde. API, der für auffällige Fertigprodukt-Chargen eingesetzt worden war, enthielt mehr als 60 ppm Histamin. Die berechnete Dosis, die Pferden verabreicht worden war (basierend auf einer Dosis von 6,6 mg Gentamicin/kg Körpergewicht), betrug bei auffälligen Chargen 0,5 µg Histamin/kg Körpergewicht oder mehr. Die Erkenntnisse zum ursächlichen Agens wurden mit dem API-Hersteller, den zuständigen Behörden und anderen betroffenen Pharmaunternehmen geteilt.

Ein weltweites Problem

Der API-Hersteller des Gentamicinsulfats begann mit Untersuchungen zur Ursache der Verunreinigung des API, sobald klar wurde, dass Histamin oder eine Histamin-ähnliche Substanz Auslöser der Häufung von UAW sein könnte. Das Herstellungsverfahren von Gentamicinsulfat umfasst die Vermehrung Gentamicin-produzierender Bakterien mithilfe von nährstoffreichem Wachstumsmedium in einer Fermentationsbouillon, gefolgt von Filtrations-, Trennungs- und Reinigungsschritten. Als mögliche Histaminquellen wurden der Eintrag über Rohstoffe sowie die Bildung und Anreicherung von Histamin bei der Fermentation oder in nachgelagerten Herstellungsprozessen in Betracht gezogen. Die Untersuchungen ergaben, dass das Fischpepton, welches als Nährstoff für das Wachstumsmedium dient, die Histaminquelle darstellte. Der API-Hersteller hatte 2014 seinen Lieferanten für Fischpepton gewechselt, welcher den Fisch vor der Herstellung des Fischpeptons nicht adäquat gelagert hatte, was zu Abbauvorgängen im Fisch führte. Beim Abbau von Fisch katalysieren bakterielle Decarboxylasen die Bildung von Histamin aus der Aminosäure Histidin, die



natürlicherweise in Fischen vorkommt. Die erhöhten Histaminwerte im Gentamicin waren also Folge der schlechten Qualität des Fischpeptons, verursacht durch unsachgemäße Behandlung und Lagerbedingungen. Der API-Hersteller wechselte ab Juni 2017 wieder zu seinem früheren Lieferanten von Fischpepton zurück und etablierte Verfahren zur Kontrolle des Histamingehalts, mit dem Ergebnis, dass ein Großteil der bis Mitte 2018 hergestellten API-Chargen einen Histamingehalt zwischen 3 und 8 ppm zeigte (EMA 2018a, b). Der API-Hersteller ist einer von nur zwei API-Herstellern, die ein europäisches Eignungszertifikat (CEP, Certificate of Suitability) für Gentamicinsulfat besitzen. Das CEP, ausgestellt von der EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines), bestätigt, dass die Wirkstoffqualität der in der entsprechenden Monographie des Europäischen Arzneibuchs beschriebenen Qualität entspricht. Damit darf der Wirkstoff für Fertigarzneimittel – nicht nur für Tierarzneimittel, sondern auch für Humanprodukte – in der EU verwendet werden. Das CEP wird auch von anderen Ländern anerkannt, unter anderem von Australien, Kanada, Südafrika und der Schweiz. Auch von den USA und Japan ist das von diesem API-Hersteller produzierte Gentamicinsulfat akzeptiert. Da also der API-Hersteller einer von nur zwei Herstellern weltweit war, der die von der EU und anderen Ländern anerkannten hohen Standards erfüllte, betraf die Kontamination dieses Wirkstoffs nicht nur Pferde in der EU, sondern auch Menschen weltweit. Beginnend mit den UAW bei Pferden, die dem deutschen MAH gemeldet wurden und Ende 2015 zu einem Rückruf führten, wurde eine weltweite Zunahme von UAW im Zusammenhang mit weiteren Gentamicin-haltigen Injektionslösungen bei Pferden und später auch bei Menschen beobachtet. Die wichtigsten UAW, die in der EU bei Menschen beobachtet wurden, waren Blutdruckabfall und allergische Reaktionen, darunter ein Todesfall in Italien (EMA 2018a). Soweit für die Verfasser feststellbar, wurden in der zweiten Jahreshälfte 2017 Sicherheitswarnungen für Gentamicin-haltige Injektionslösungen zur Anwendung beim Menschen in Kanada und Großbritannien veröffentlicht (Health Canada 2017, Medicines and Health Care Regulatory Agency, UK, 2017) und in Australien wurden mehrere Produktchargen zurückgerufen (Therapeutics Goods Administration, Australia, 2017).

Als vorläufige risikominimierende Maßnahme wurde von der EDQM ein Histamin-Grenzwert von 16 ppm in das CEP für Gentamicin aufgenommen. Der Grenzwert von 16 ppm wurde vom API-Hersteller auf Grundlage seiner Messungen mit einer HPLC-MS (Hochdruckflüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie)-Methode für den Histaminnachweis festgelegt. Diese Methode ergab etwas niedrigere Histaminwerte als die HPLC-FLD-Methode des MAH, aber beide Methoden korrelierten gut. Im April 2018 forderte der Direktor der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) beim CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) und beim CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) eine wissenschaftliche Stellungnahme über Gentamicin-haltige Arzneimittel zur parenteralen Verabreichung bei Menschen resp. Pferden an. Daraus resultierend wurde ein Histamin-Grenzwert von 8 ppm im API Gentamicinsulfat empfohlen (EMA 2018a, b). Im Februar 2019 wurde der Grenzwert von 8 ppm für Histamin ins CEP von Gentamicinsulfat übernommen. Da Gentamicinsulfat nicht der einzige Wirkstoff ist, der durch Fermentationsprozesse unter Verwendung von Fischpepton hergestellt wird, besteht das Risiko eines erhöhten Histamingehalts, welcher zu unerwünschten Reaktionen bei Patienten führen kann, auch für andere fermentativ hergestellte Substanzen. Mit dem Erkennen dieses Risikos wurde die Monographie über Fermentationsprodukte (1468) der Europäischen Pharmacopoeia im März 2018 ebenfalls geändert.

Pharmakovigilanzphänomene

Pharmakovigilanz ist die Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach Zulassung eines Produktes. Im Falle von Tierarzneimitteln basiert diese vorwiegend auf Spontanmeldungen von UAW durch praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte. Sie dient hauptsächlich der Erkennung seltener UAW, die nicht häufig genug auftreten, um in klinischen Zulassungsstudien zuverlässig entdeckt zu werden. Bei älteren Produkten mit bekanntem pharmakologisch-toxikologischem Profil können gegebenenfalls Wechselwirkungen mit neuen Arzneimitteln oder aufgrund neuer Genetiken festgestellt werden, auch können neue Arten der Arzneimittelanwendung das bekannte Profil verändern. Die Phar- ▶



makovigilanz dient zudem der Feststellung von Qualitätsmängeln, wobei mit solchen im Zusammenhang stehende UAW aufgrund hoher Standards in der Qualitätskontrolle von Tierarzneimitteln sehr selten sind. Ein weltweites Szenario, das nicht nur Tierarzneimittel, sondern auch Humanarzneimittel betrifft, so wie es die Histaminkontamination von Gentamicin war, ist außergewöhnlich. Nichtsdestotrotz dürften die in diesem Zusammenhang beobachteten Pharmakovigilanzphänomene auch auf andere Szenarien übertragbar sein. Es ist allgemein bekannt, dass das sog. Underreporting, also eine hohe Dunkelziffer nicht berichteter UAW, die größte Einschränkung des auf Spontanmeldungen basierenden Pharmakovigilanzsystems ist. Dies zeigt sich auch deutlich bei der 10%igen Gentamicin-Injektionslösung des MAH, einem älteren Produkt, welches Pferdepraktikern sehr vertraut ist. In den drei Jahren vor der ersten UAW-Meldung aufgrund der Histaminkontamination (November 2015) wurde kein einziges unerwünschtes Ereignis für das Produkt gemeldet. Bei jeder der fünf bis Ende 2015 eingegangenen Meldungen, die zu einem Rückruf führten, war mehr als ein Pferd betroffen (drei, fünf, sieben, acht und zehn Pferde). Dieses Meldemuster zeigt, dass die Berichtenden dazu tendierten, mehr als ein unerwünschtes Ereignis abzuwarten, bevor sie den MAH kontaktierten. Dies wurde auch ersichtlich, als es im Herbst 2016 mit zwei weiteren Chargen Probleme gab. Neun von zehn Meldungen, die zwischen September und Ende November 2016 eingingen, betrafen mehr

Fazit für die Praxis

Die Verunreinigung von Gentamicin mit Histamin ist ein außergewöhnlicher Vorfall von globalem Ausmaß, der nicht nur die Sicherheit von Tier-, sondern auch die Sicherheit von Humanarzneimitteln betroffen hat. Überspitzt gesagt, erwies sich das reagierende Pferd im Stall als Indikator für eine Gefährdung nicht nur der equinen, sondern auch der menschlichen Gesundheit und trug zu einer Verbesserung der Sicherheit von Human- und Tierarzneimitteln, die fermentative Wirkstoffe enthalten, bei. Die Dimensionen dieses Ereignisses sind sicherlich extrem, doch betont dieses Beispiel die wichtige Rolle, die praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte für die Arzneimittelsicherheit spielen, da Pharmakovigilanzsysteme auf Spontanberichten basieren. Es sind nach wie vor die Pharmaunternehmen, die den Großteil der Spontanmeldungen sammeln, denn sie haben nicht zuletzt ein vitales Interesse an der Sicherheit ihrer Produkte. Sie sind darüber hinaus in der Lage, gezielte Untersuchungen durchzuführen, da alle relevanten Informationen über ihre Produkte bei den Zulassungsinhabern zusammenlaufen. Die Qualität der Spontanmeldungen zu UAW ist in diesem Zusammenhang sehr wichtig, da insbesondere qualitativ hochwertige Meldungen von großem Nutzen für den Erkenntnisgewinn sind. Deshalb ist sowohl vonseiten der Meldenden wie auch derjenigen, die die Meldungen aufnehmen, Engagement und der Wille zur Sorgfalt, zur Detailgenauigkeit sowie die Bereitschaft, die dafür notwendige Zeit zu investieren, erforderlich. Der MAH weiß es zu schätzen, dass die weitaus meisten meldenden Tierärztinnen und Tierärzte dieses Engagement aufbrachten und damit zur Klärung dieser Thematik beigetragen haben.

als ein Pferd. Da die bei den betroffenen Pferden beobachteten klinischen Symptome Überempfindlichkeitsreaktionen glichen – auf ein Medikament, bei dem dies als mögliche Nebenwirkung bekannt ist –, dürfte ein einzelnes, mild reagierendes Pferd für Pferdepraktiker, die eine Überempfindlichkeitsreaktion nach intravenöser Injektion eines beliebigen Arzneimittels als mögliches Szenario betrachten, nicht bemerkenswert gewesen sein. Als mehr Pferde unerwünschte Symptome zeigten, lag ein größerer Beweggrund vor, den MAH zu kontaktieren. Um Missverständnissen vorzubeugen, sei darauf hingewiesen, dass eine mehr als ein Tier betreffende UAW-Meldung kein sicherer Hinweis auf einen Qualitätsmangel ist. Es ist aus Sicht der Berichtenden aber plausibel, dass, wenn mehr als ein Tier unerwünschte Symptome zeigt, eher der Verdacht auf einen Qualitätsmangel besteht, auch wenn für die weit überwiegende Mehrzahl von UAW nicht Qualitätsmängel ursächlich sind. Einige der berichtenden Tierärztinnen und Tierärzte erklärten, dass sie sicher sein wollten, dass die Gentamicin-Injektion und nicht andere zeitgleich verabreichte Substanzen die UAW verursachten, bevor sie eine Meldung machten. Dieses Phänomen, dass Berichtende eher unerwünschte Ereignisse melden, wenn sie diese für wahrscheinlich durch das Produkt verursacht halten, wurde bereits in der Literatur beschrieben (O'Rourke 2009). Als die Zunahme von UAW nach Gabe von Gentamicin-Injektionslösungen in der Pferdepraxis bekannter wurde, dürfte dieser Umstand das Meldeverhalten beeinflusst haben. Im November 2016 stellte nicht nur der MAH, sondern auch ein weiteres Unternehmen in Deutschland die Vermarktung seiner Gentamicin-Injektionslösung ein und es wurden Informationsschreiben an Kunden versendet. Das BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) als zuständige Behörde veröffentlichte Informationen über eine Zunahme von Meldungen zu UAW nach Anwendung von Gentamicin-Injektionslösungen bei Pferden auf seiner Website sowie im Deutschen Tierärzteblatt im Dezember 2016 und Januar 2017. Die Zunahme unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Gentamicin wurde auch in internationalen veterinärmedizinischen Internetforen diskutiert. Bezogen auf die Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln ist beschrieben, dass Medieninteresse und öffentliche Bekanntheit, verursacht durch behördliche Maßnahmen, zu einer erhöhten Meldehäufigkeit führen können, ein Phänomen, das „notoriety bias“ („Bekanntheitsbias“) genannt wird (Poluzzi et al. 2012, Raschi et al. 2018). In der Veterinär-Pharmakovigilanz wird dieser Effekt als „bandwagon effect“ („Mitläufereffekt“) bezeichnet (O'Rourke 2009). Er verringert das Underreporting durch Triggern von UAW-Meldungen, die unter normalen Umständen nicht gemeldet würden. Dies kann zu einer weniger eindeutigen Datenlage führen, da das Hintergrundrauschen ansteigt (Motola et al. 2008, Raschi et al. 2018). Dieser Effekt konnte auch bei Gentamicin beobachtet werden: Als risikominimierende Maßnahmen im Markt vorgenommen wurden und die Aufmerksamkeit auf dieses Sicherheitsproblem gelenkt wurde, wurden vermehrt UAW auch zu unauffälligen Chargen gemeldet (► Abb. 2). Getriggert durch den Rückruf im Jahr 2015, von dem etwa 230 Tierarztpraxen betroffen waren, gingen vier zusätzliche Meldungen ein. Eine Meldung bezog sich auf eine bereits ausverkaufte, unauffällige Charge, und betraf ein Pferd. Die anderen drei Berichte bezogen sich auf die zurückgerufenen Chargen – einer davon betraf drei Pferde und die beiden anderen Meldungen beschrieben UAW bei jeweils einem Pferd. Ab Dezember 2016 wurden weitere Fälle zu unauffälligen Chargen gemeldet. Alle Meldungen betrafen je ein einzelnes Pferd, mit Aus- ►



nahme einer Meldung zu zwei Pferden, die gleichzeitig mit anderen, möglicherweise verursachenden Medikamenten behandelt worden waren. Erst später wurde klar, dass die Histaminwerte dieser unauffällig gebliebenen Chargen so niedrig waren wie jene vor dem Auftreten der Kontamination. Vor der Einführung des neuen Peptonlieferanten bei dem API-Hersteller im Juni 2014 lagen die Histaminwerte üblicherweise bei < 3–12 ppm (EMA 2018b). Unauffällige Chargen der 10%igen Gentamicin-Injektionslösung, für die unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, enthielten API mit Histamingehalten unter 10 ppm und ab 2017 unter 8 ppm. Im Dezember 2019 meldete eine Klinik, bei der bereits 2016 unerwünschte Ereignisse mit auffälligen Chargen aufgetreten waren, ein unerwünschtes Ereignis bei einem Pferd mit den typischen Anzeichen einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion für die Charge 19-4 (► Abb. 2). Der Histamingehalt des für diese Charge verwendeten API betrug 1 ppm. Dies legt nahe, dass jene unerwünschten Ereignisse, an denen unauffällige Chargen beteiligt waren, zumindest zum Teil jenes „normale“ Nebenwirkungsprofil des Produkts darstellen, das üblicherweise nicht gemeldet wird. Allerdings ist auch zu berücksichtigen, dass bei einigen betroffenen Pferden zeitgleich weitere Tierarzneimittel mit gleichem Verursachungspotenzial verabreicht wurden. Bemerkenswert ist auch, dass diese unerwünschten Ereignisse während des Zeitraums auftraten, in dem stark kontaminierte Chargen auf dem Markt waren, was darauf hinweisen könnte, dass die involvierte Charge nicht immer korrekt berichtet wurde. In der Tat blieb in mindestens drei Fällen zu unauffälligen Chargen eine gewisse Unsicherheit, ob die angegebene Charge korrekt war, da zeitgleich bestätigt auffällige Chargen in den berichtenden Praxen verwendet wurden. In fünf Fällen folgten die Überempfindlichkeitssymptome einem anderen Reaktionsmuster als bei den auffälligen Chargen und/oder es wurden gleichzeitig weitere Arzneimittel, die eine Überempfindlichkeit auslösen können, verabreicht. Außerdem wurde über einen Fall von Nierenversagen bei einem Pferd und einen Fall von Nierenversagen bei einem Hund berichtet (nicht berücksichtigt in ► Abb. 2). Rückblickend, alle Daten vollständig verfügbar habend und die Ursache für die Reaktionen kennend, sind eine eindeutige Chargenzuordnung offensichtlich und die Interpretation der Daten plausibel möglich. Während des Prozesses der Ursachenforschung jedoch erschwerte das Hintergrundrauschen durch den „notoriety bias“ oder den „bandwagon effect“ die Klassifizierung, Einordnung und Auswertung der UAW-Daten. Phänomene wie diese, wenn Trigger zu einer Veränderung der Meldemotivation führen, sowie Underreporting sind dem auf Spontanmeldungen basierenden Pharmakovigilanzsystem inhärent. Sowohl für die meldenden wie auch für jene Tierärztinnen und Tierärzte, die UAW-Meldungen prozessieren und auswerten, kann es hilfreich sein, sich der Existenz dieser Phänomene bewusst zu sein.

Ethische Anerkennung

Die Autoren versichern, während des Entstehens der vorliegenden Arbeit die allgemeingültigen Regeln guter wissenschaftlicher Praxis befolgt zu haben.

Interessenkonflikt und Finanzierung

VS, ÄH und DH sind Mitarbeiter der Firma CP-Pharma. H-JS ist Mitarbeiter des Institut für Immunologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, welches von CP-Pharma für die Durchführung der beschriebenen Immunoassays bezahlt wurde.

Autorenbeitrag

Konzeption der Arbeit: VS.

Datenerhebung: VS, ÄH, DH, H-JS.

Datenanalyse und -interpretation: VS, H-JS.

Manuskriptentwurf: VS.

Kritische Revision des Artikels: ÄH, DH, H-JS.

Endgültige Zustimmung zur für die Veröffentlichung vorgesehenen

Version: VS, ÄH, DH, H-JS. ■

Literatur

- Derksen FJ, Robinson NE, Armstrong PJ, Stick JA, Slocombe RF (1985): Airway reactivity in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). *J Appl Physiol* 58(2): 598–604. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.58.2.598>.
- EMA (2009): Combined VeDDRA list of clinical terms for reporting suspected adverse reactions in animals and humans to veterinary medicinal products. EMA/CVMP/PhVWP/10418/2009.
- EMA (2018a): CHMP assessment report, procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004, INN/active substance: gentamicin (solution for infusion/solution for injection), procedure EMEA/H/A-5(3)/1468. EMA/805330/2018.
- EMA (2018b): CVMP assessment report regarding the request for an opinion under Article 30(3) of Regulation (EC) No. 726/2004 for veterinary medicinal products containing gentamicin for parenteral administration to horses, procedure EMEA/V/A/128. EMA/CVMP/766265/2018.
- Fink H, Voigt JP (2016): Histamin. In: Löscher W, Richter A (Hrsg.), *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 4. Aufl. Enke, Stuttgart, 108–110.
- Health Canada (2017): Gentamicin Injection USP (10 mg/ml and 40 mg/ml): potential for adverse reactions with 12 lots contaminated with histamine. Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada. <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/63768a-eng.php> (Zugriff: 18.02.2022).
- Holzgrabe U (2007): Quality of APIs – Gentamicin and others. *Am Pharmaceutical Outsourcing* 8: 1–4.
- Klein HJ, Deegen E (1986): Histamine inhalation provocation test: method to identify nonspecific airway reactivity in equids. *Am J Vet Res* 47(8): 1796–1800.
- Langner KFA, Darpel KE, Drolet BS, Fischer A, Hampel S, Heselhaus JE, Mellor PS, Mertens PPC, Leibold W (2008): Comparison of cellular and humoral immunoassays for the assessment of summer eczema in horses. *Vet Immunol Immunopathol* 122(1-2): 126–137. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2007.11.001>.
- Lindemann H (1991): Histamin-Provokationstest bei Kindern. *Pneumologie* 45 Suppl 2: 695–699.
- Medicines and Health Care Regulatory Agency (2017): Gentamicin: potential for histamine-related adverse drug reactions with some batches. Medicines and Health Care Regulatory Agency, London, United Kingdom. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/gentamicin-potential-for-histamine-related-adverse-drug-reactions-with-some-batches> (Zugriff: 18.02.2022).
- Motola D, Vargiu A, Leone R, Conforti A, Moretti U, Vaccheri A, Velo G, Montanaro N (2008): Influence of Regulatory Measures on the Rate of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting in Italy. *Drug-Safety* 31: 609–616. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831070-00006>.
- O'Rourke D (2009): Practical veterinary pharmacovigilance. In: Woodward KN (ed.), *Veterinary Pharmacovigilance: Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products*. Wiley-Blackwell, Hoboken, USA, 287–295.
- Pollock I, Murdoch RD, Lessof MH (1991): Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects. *Agents and Actions* 32: 359–365. <https://doi.org/10.1007/BF01980899>.
- Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, De Ponti F (2012): Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse



Event Reporting System (AERS). In: Karahoca A (ed.), Data Mining Applications in Engineering and Medicine. InTech: Rijeka, Croatia, 267–301. <https://doi.org/10.5772/50095>.

Raschi E, Moretti U, Salvo F, Pariente A, Antonazzo IC, De Ponti F, Poluzzi E (2018): Evolving Roles of Spontaneous Reporting Systems to Assess and Monitor Drug Safety. In: Kothari CS, Shah M, Manthan R (eds.), Pharmacovigilance. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79986>.

Therapeutics Goods Administration (2017): Recall: potential for allergic reactions due to higher than expected amounts of histamine. Therapeutics Goods Administration, Symonston, Australia. <https://www.tga.gov.au/node/765885> (Zugriff: 18.02.2022).

Wagner B, Childs BA, Erb HN (2008): A histamine release assay to identify sensitization to Culicoides allergens in horses with skin hypersensitivity. *Vet Immunol Immunopathol* 126: 302–308. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.09.001>.

Wienen F, Holzgrabe U (2003): A new micellar electrokinetic capillary chromatography method for separation of the components of the aminoglycoside antibiotics. *Electrophoresis* 24: 2948–2957. <https://doi.org/10.1002/elps.200305529>.

* Der Originalbeitrag ist ein Open-Access-Artikel und wurde veröffentlicht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

Viola Stammwitz



Fachtierärztin für Pferde. Studium der Veterinärmedizin 1993–1999 in Hannover. 2001 Promotion zur Hysteroskopie der Stute. 2000–2004 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover. 2005–2006 Pferde- und Kleintierpraxis in Glinde. Seit 2006 bei CP-Pharma, dort u. a. von 2008–2018 als Stufenplanbeauftragte und QPPV verantwortlich für die Arzneimittelsicherheit.

Korrespondenzadresse:

Dr. Viola Stammwitz, Ostlandring 13, 31303 Burgdorf,
viola.stammwitz@cp-pharma.de

Foto: Privat