

# Pharmako**V**igilanz

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 Cüßler, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel. (0 61 03) 77-18 00, Fax (0 61 03) 77-12 79, www.pei.de

## Nicht frei von Nebenwirkungen!

### Homöopathika in der Tiermedizin

von Katja Wedel\* und Andrea Golombiewski\*

Auch eine Therapie mit Tierarzneimitteln der besonderen Therapierichtungen muss nicht frei von Nebenwirkungen bleiben. Das ist besonders vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass die meisten homöopathischen Tierarzneimittel lediglich der Apothekenpflicht unterliegen und vom Tierhalter direkt erworben und angewendet werden können.

Dieser Trend entspricht einerseits dem Wunsch des Tierhalters nach einer schonenden Therapie oder „sanften Medizin“ in Bezug auf die Heim-, Kleintier- und Pferdepraxis, andererseits nimmt der Anteil dieser Tierarzneimittel auch in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung speziell im Hinblick auf die ökologische Tierhaltung und die Erzeugung so genannter Bio-Lebensmittel tierischer Herkunft stetig zu.

Führend unter den Tierarzneimitteln der besonderen Therapierichtungen sind die Homöopathika, welche sich insbesondere zur unterstützenden Anwendung in der Hobby- und Nutztierhaltung bewährt haben.

#### Produktinformationen

Wird im Folgenden auf die homöopathischen Präparate Bezug genommen, so werden die anthroposophischen Tierarzneimittel mit eingeschlossen, da der überwiegende Anteil dieser Produkte nach dem Homöopathischen Arzneibuch (HAB) hergestellt wird.

Aktuell (Stand Oktober 2012) befinden sich in der Bundesrepublik Deutschland 249 Homöopathika für Tiere auf dem Markt. Der Einsatz von Komplexmitteln hat sowohl in der Kleintier- als auch in der Großtierpraxis Einzug gehalten. Hier wird auf die Individualisierung des einzelnen Krankheitsfalles verzichtet. Die Verabreichung des Kombinationsprodukts soll viele einzelne Symptome und Phasen eines Krankheitsgeschehens (z. B. im Verlauf einer Mastitis) abdecken und die einfache Anwendbarkeit durch den Tierarzt oder Tierhalter ermöglichen.

Wie bei der Anwendung allopathischer Tierarzneimittel können unerwünschte Arzneimittelwirkungen auch bei der Anwendung der Tierarzneimittel der besonderen Therapierichtungen auftreten. Hierbei ist zu beachten, dass der überwiegende Anteil dieser Präparate lediglich der Apothekenpflicht unterliegt und es demzufolge dem Tierhalter direkt möglich ist, die Produkte zu erwerben und anzuwenden.

Vor diesem Hintergrund und um das Risiko schädlicher Wirkungen zu minimieren, sind in den Produktinformationen zu homöopathischen

Foto

*Globuli sind die wohl bekannteste Darreichungsform von Homöopathika.*

Tierarzneimitteln zahlreiche Hinweise und Warnhinweise enthalten, die eine größtmögliche Sicherheit des jeweiligen Produkts für das Tier und den Anwender garantieren sollen. Die Texte werden nach der Erkenntnislage zu dem jeweiligen Produkt, seinen Inhaltsstoffen und der Darreichungsform formuliert. Hierzu einige praxisrelevante Beispiele (vergl. ausführlich [1]):

Zahlreiche **Injektionspräparate** der neuen Therapierichtung unterliegen nicht der Verschreibungspflicht. Bei diesen wird aufgrund der besonderen Risiken dieser Anwendungsart, die insbesondere bei unsachgemäßer Durchführung bestehen, darauf verwiesen, dass Injektionen nur von Tierärzten oder anderen Personen, welche die jeweilige Injektionstechnik sicher beherrschen, durchgeführt werden sollten.

Zur Sicherheit der Anwendung von Veterinärhomöopathika während der **Trächtigkeit und Laktation** bestehen i. d. R. keine oder nur begrenzte Erkenntnisse. Entsprechendes trifft auf mögliche **Wechselwirkungen** mit anderen Mitteln zu, welche nach Bär und Schnurrenberger [2] bei der Anwendung von Veterinärhomöopathika zu bedenken sind. Auch in diesen Fällen ist das Einholen tierärztlichen Rates zu empfehlen. Andere Hinweise richten sich ebenso an den Tierarzt wie an den Anwender. Hierzu zählen **Informationen über bekannte Nebenwirkungen** wie Rötungen an der Injektionsstelle nach dem Einsatz von Bienengiftpräparaten oder die Gefahr allergischer Reaktionen.

Auch Gegenanzeigen können bestehen, z. B. birgt die Verabreichung bestimmter Echinaceahaltiger Präparate an Tiere mit fortschreitenden systemischen Erkrankungen die Gefahr einer Verschlimmerung dieser Grunderkrankung.

\* Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Dem Trend der Humanmedizin folgend, gewinnen Tierarzneimittel der besonderen Therapierichtungen auch in der Veterinärmedizin weiter an Bedeutung. Hierzu gehören die Tierarzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Fachrichtungen, außerdem die Phytotherapeutika und die traditionellen pflanzlichen Tierarzneimittel.

### 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.

## Beispiele

Die nachfolgenden Fallbeispiele gemeldeter unerwünschter Wirkungen führten zur Anordnung der oben genannten Änderungen der Produktinformationen durch die Aufnahme entsprechender Nebenwirkungen und ggf. Warnhinweise.

Bei homöopathischen Tierarzneimitteln, insbesondere bei jenen, die Moleküle von Fremdeiweißen enthalten, können allergische Reaktionen auftreten. Dies betrifft auch hochverdünnte Lösungen, sofern noch ein Molekül der Ursprungssubstanz vorhanden ist, also bei allen Potenzierungsstufen niedriger als D23 bzw. C11. Je nach Immunitätslage des Körpers kann die Reaktion von einer Allergie bis hin zur Anaphylaxie reichen. Letztere wurde bisher ausschließlich nach parenteraler Verabreichung beobachtet: Ein Pferd starb innerhalb von zwei Minuten nach intravenöser Verabreichung eines homöopathischen Fertigarzneimittels zur Bronchitistherapie, das u. a. organische Bestandteile in hoher Verdünnung enthielt. Bei Hunden wurde nach der Anwendung von homöopathischen Tierarzneimitteln, die das Gift der Vogelspinne *Tarantula cubensis*, syn. *Eurypelma spinicrus* enthielten, Nebenwirkungen gemeldet, die von Reaktionen an der Injektionsstelle (Entzündungen, Schwellungen) bis zu neurologischen Ausfallerscheinungen in Form von Apathie und Gleichgewichtsstörungen reichten. Auch Störungen des Allgemeinbefindens, z. B. allgemeine Schwäche und Inappetenz, wurden be-

schrieben. Nach der subkutanen Verabreichung von homöopathischen Injektionslösungen, die Alkohol als Konservierungsmittel enthalten, wurden bei zahlreichen Kleintieren lokale Unverträglichkeits- und Schmerzreaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Auch zu lokal angewendeten homöopathischen Arzneimitteln mit reizenden Inhaltsstoffen liegen Meldungen zu unerwünschten Wirkungen vor. Nach Anwendung einer Uteruspüllösung mit dem Inhaltsstoff Eukalyptusöl zeigten mehrere Kühe Störungen des Allgemeinbefindens, Inappetenz, Kreislaufinsuffizienz, Schwellungen des Genitaltraktes, Entzündungen der Gebärmutter Schleimhaut und des Bauchfells. Diese Symptome traten unabhängig vom vorherigen Zustand des einzelnen Tieres bzw. eventuell vorhandener Vorerkrankungen und damit verbundener Medikation auf. In diesem Fall wurden nicht nur Hinweise auf die beobachteten Nebenwirkungen in die Produktinformationen aufgenommen, sondern auch vor eventuell resultierenden Folgen gewarnt, die bis zur Zuchtuntauglichkeit des Tieres führen können.

## Anwendersicherheit

Auch bezüglich der Anwendersicherheit sollten Homöopathika stets umsichtig gehandhabt werden. Denn der Kontakt mit dem Produkt kann auch beim Menschen zu Nebenwirkungen führen. So gab es eine Meldung beim Menschen nach Anlegen eines Umschlags mit einem Eu-

kalyptus- und Rosmarinöl sowie Campher enthaltenden Pulvers. Der Anwender reagierte mit Juckreiz an den Händen.

## Nebenwirkung vs. „Erstverschlimmerung“

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von homöopathischen Tierarzneimitteln ist unabhängig von der – insbesondere bei chronischen Erkrankungen erwünschten – so genannten „Erstverschlimmerung“ der Symptome zu sehen [3] und von dieser abzugrenzen. Dies geschieht durch wissenschaftliche Bewertung der gemeldeten vermuteten Nebenwirkung im BVL. Jedoch kann die Abgrenzung der Erstverschlimmerung gegenüber dem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen vom Tierhalter meist nicht vorgenommen werden. Dies ist eine mögliche Erklärung für die geringe Meldefrequenz in diesem Bereich, welche somit nicht allein in der Zusammensetzung der Präparate begründet liegen muss.

## Literatur

- [1] Golombiewski, A.; Wedel, K. (2008): Homöopathische Tierarzneimittel – Registrierungsbedingungen aus Sicht der Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz. J Verbr Lebensm. 3:441–444.
- [2] Bär, M.; Schnurrenberger, U. (1998) In: Schmidt, A. (ed.) Grundkurs in klassischer Homöopathie für Tierärzte. 2., erweiterte Auflage. Sonntag Verlag Stuttgart.
- [3] Schoen, A. M.; Wynn, S. G. (Hrsg.) (2004): Naturheilverfahren in der Tiermedizin: Grundlagen und Praxis der Klein- und Großtierbehandlung. Elsevier.

# Nebenwirkungen nach Impfung von Deutschen Pinschern

von Klaus Cußler\* und Elke Schwedinger\*

\* Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Das PEI hat drei Meldungen über das Auftreten neurologischer Symptome nach der Impfung von Welpen der Rasse Deutsche Pinscher erhalten (**Tab. 1 Fall A bis C**). Zwei weitere, schon Jahre zurückliegende Fälle konnten daraufhin noch recherchiert werden (**Tab. 1 Fall D**). Einige Tage nach der Gabe von Kombinationsimpfstoffen mit SHP-Komponenten zeigten die Hunde zentralnervöse Störungen wie Koordinationsstörungen, Tremor und Krämpfe. Die hierbei geschilderten klinischen Erscheinungen sowie der Vorbericht erinnern an Meldungen, die vor einiger Zeit von Schwesterbehörden in Skandinavien bezüglich einer Impfung gegen Staupe berichtet wurden [1,2,3,4].

Aus Schweden wurde der Fall eines drei Monate alten männlichen deutschen Pinschers berichtet, der in einer Tierklinik mit den Symptomen Ataxie und Nystagmus vorgestellt wurde. Der Zustand verschlimmerte sich durch Anfälle, die sich auch durch die Gabe von Diazepam und Phenobarbital nicht beherrschen ließen. Der Hund verstarb am zweiten Tag nach dem Auftre-

ten der ersten Symptome. Die Sektion ergab perivaskuläre Ansammlungen von mononukleären Entzündungszellen in Gehirn und Rückenmark. Obwohl die Veränderungen auf eine Virusinfektion hindeuteten, verlief eine immunhistochemische Untersuchung auf Staupevirus negativ. Später zeigte sich, dass der Hund neun Tage vor dem Auftreten der ersten Symptome u. a. gegen Staupe geimpft worden war [1].

Zuvor war 2005 in Finnland ein ausführlicher Bericht über derartige Reaktionen bei Pinschern erschienen [2]. Typischerweise wurden die Reaktionen bei Welpen nach ihrer ersten Staupeimpfung im Alter von etwa zwölf Wochen beobachtet. Spätere Booster-Impfungen verliefen ohne unerwünschte Auswirkungen. Die ersten Symptome waren meist Lethargie und Fieber und traten gewöhnlich neun bis zwölf Tage nach der Impfung auf. Später kamen neurologische Symptome wie Ataxie, Muskelzittern und Krampfanfälle hinzu. In den meisten Fällen wurden die Hunde mit Kortikosteroiden, Antibiotika und Vitamin B behandelt und erhielten, falls erfor-

derlich, zusätzlich Diazepam und Phenobarbital. Fast alle Hunde erholten sich wieder.

Eine Umfrage unter den Mitgliedern des finnischen Schnauzer-Pinscher-Clubs ergab damals, dass neurologische Symptome bei 20 bis 30 Prozent der geimpften Hunde beobachtet wurden. In allen Fällen war angeblich eine Staupe-Komponente in den Vakzinen vorhanden. Dieser erstaunlich hohen Frequenz standen allerdings nur sechs offizielle Meldungen von fünf Deutschen Pinschern und einem Zwergpinscher an die finnische Behörde gegenüber. Daher wird ein erhebliches Underreporting vermutet [1]. Auch in Deutschland wird das Thema offenbar schon längere Zeit in Züchterkreisen diskutiert [3].

Insgesamt liegen zu wenige mit Labor- oder Sektionsbefunden versehene Berichte vor, um zu den bisher für Deutschland gemeldeten Fällen Aussagen über die Häufigkeit und die Ursachen treffen zu können. Insbesondere ist unklar, ob diese Krankheitsfälle einen allergischen Hintergrund haben [2], ob eher eine postvazinale Enzephalitis dahinter steckt [7] oder ob

Foto

Tab. 1: Fallberichte zum Auftreten von neurologischen Symptomen nach der Impfung von Welpen der Rasse Deutsche Pinscher

Fall	Impfung	Symptomatik	Staupe-Diagnostik	Ausgang
A/2012 Wurf mit sieben Pinschern	mit acht Wochen, SHPPi + L	nach neun Tagen Vorstellung von zwei Welpen Welpen 1: Verdacht auf Tonsillitis, Ataxie, Erbrechen Welpen 2: epileptischer Anfall mit Schaum vor dem Maul, Harninkontinenz, Bewusstseinsverlust, Diarrhoe und anschließender Taubheit	–	beide Welpen sind wieder wohlauf
B/2012 Wurf mit sieben Pinschern	mit acht Wochen, SHPPi + L	nach sieben Tagen bei drei Welpen epileptische Anfälle, Tremor, tonisch-klonische Krämpfe, Schaum vor dem Maul	Staupe-Virusnachweis mit Zellkultur und PCR neg. (16 Tage p. vacc.)	alle Welpen sind wieder wohlauf
C/2012 Pinscher, m.	mit acht Wochen, SHP	vier Tage p. vacc. Ataxie, Zuckungen, Koordinationsstörungen, schleichende Verschlechterung des Zustands	–	Tier ist wieder wohlauf
D/2005 Zwei Pinscherwelpen eines Wurfs (w und m)	mit acht Wochen, SHPPi + L	w: Vorstellung am 14. Tag p. vacc., seit drei Tagen bestehen neurologische Symptome: Tremor, Halsbiegeschmerz, Apathie, Anorexie m: Vorstellung am 16. Tag p. vacc. mit Ataxie, Tremor und „Kopfnicken“, kein Halsbiegeschmerz, vergrößerte Mandibular- und Buglymphknoten	Liquoruntersuchung bei w, 15 Tage p. vacc.: Protein- und Zellgehalt erhöht, entzündlicher Prozess wahrscheinlich infektiöser Ursache Staupe-Virusnachweis mit Immunhistochemie bei beiden Tieren neg. (18 Tage p. vacc.)	w: zunehmende Verbesserung des Allgemeinzustandes; Tremor noch sechs Tage, Halsbiegeschmerz noch drei Tage, Entlassung nach vier Tagen m: zunehmende Verbesserung des Allgemeinzustandes, Entlassung nach vier Tagen

S = Staupevirus; H = Hepatitis *contagiosa canis*, CAV-2; P = canines Parvovirus; Pi = Parainfluenza-2-Virus; L = *L. canicola* und *L. icterohaemorrhagiae*

es sich gar um ein neuartiges Krankheitsbild handelt. Da es sich bei allen bisher verabreichten Impfstoffen um Kombinationspräparate handelt, die immer noch mindestens zwei andere Komponenten (Adenovirus Typ 2, Parvovirus) enthalten, ist auch eine Reaktion auf eine der anderen Komponenten nicht auszuschließen. Nach den bisherigen Einschätzungen ist eine Rassedisposition möglich [1], aber auch hierfür fehlt bisher belastbares Zahlenmaterial.

Das PEI bittet daher die praktischen Tierärzte auf diesbezügliche Auffälligkeiten nach der Impfung von Hundewelpen zu achten und diese zu melden. Zur Abklärung der Krankheitsursache sollten immunologische und virologische sowie ggf. pathologische Untersuchungen eingeleitet werden.

#### Literatur

- [1] Tjälve, H. (2006): Biverkningar vid vaccinationer av mellanpinschrar. *Svensk Veterinärtidning* 58(6): 19–20
- [2] Leppänen, M. (2005): Penikkatautirotokos ja pinserit. *TABU* 1: 28–29
- [3] Holm, A. (2006): Bivirkninger ved vaccination af tysk pinscher. *Dansk Veterinærtidsskrift* 89: 36–37
- [4] Lund, A. (2009): Forekommer bivirkninger etter vaksinasjon av pinscher i Norge? *NORSK VETERINÆRTIDSSKRIFT* 121: 536–538
- [5] Leppänen, M.: Post-vaccinal reactions in German Pinschers – preliminary report [www.dpklubben.se/Meny/halsa/Vaccination/Postvacc-prel.pdf](http://www.dpklubben.se/Meny/halsa/Vaccination/Postvacc-prel.pdf)
- [6] Protokoll zur 12. PI-Züchertagung 2007. [http://dp-zucht.schoepe-pinscher.de/protokolle\\_zt/2007/071106\\_protokoll\\_12\\_pi\\_2007.pdf](http://dp-zucht.schoepe-pinscher.de/protokolle_zt/2007/071106_protokoll_12_pi_2007.pdf)
- [7] Carmichael, L. E. (1997): Vaccines for dogs. In: P. P. Pastoret, J. Blancou, P. Vannier, C. Verschueren (Eds.), *Veterinary Vaccinology*, Elsevier Science, Berlin, pp. 326–335

## Informationen in Kürze

### Myasthenia gravis verursacht durch Methimazol bei der Katze: ein Fallbericht

Schon seit den frühen 1990er Jahren wird ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Methimazol und dem Auftreten von Myasthenia gravis bei der Katze diskutiert. Vermutlich beruht dieser Effekt auf einer immunmodulatorischen Eigenschaft dieser Substanz.

Ein neu veröffentlichter Fallbericht aus Australien behandelt diese Thematik am Beispiel einer zwölf Jahre alten, weiblich kastrierten Ragdoll-Mix-Katze. Zehn Wochen nach Beginn einer Therapie mit Methimazol aufgrund einer Hyperthyreose, wurde das Tier erneut in der tierärztlichen Praxis vorgestellt. Die Katze zeigte Regurgitation und ein schlechtes Allgemeinbefinden. Der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpertiter bestätigte den Anfangsverdacht der erworbenen Myasthenia gravis. Nach Wechsel des Arzneimittels von Methimazol auf Carbimazol in Verbindung mit Pyridostigmin verschwanden die klinischen Symptome der Myasthenia gravis.

Bell, E. T., Mansfield, C. S., James, F. E. (2012): Immune-mediated myasthenia gravis in a methimazole-treated cat. *Journal of Small Animal Practice* 53, 661–663

### Hämorrhagisch-nekrotisierende Hepatitis nach Impfung mit einem Adenovirus-2-Lebendimpfstoff bei einem Mähnenwolf

Anlässlich einer Kieferuntersuchung in Narkose sollte eine 15-jährige Mähnenwölfin in einem Zoo die routinemäßige Tollwut- und Staupe-Impfung erhalten. Dabei kam es zu einer Verwechslung, wodurch das Tier anstatt mit einer rekombinanten Staupevakzine mit einem 5-fach-Impfstoff mit attenuierten Staupe-Hepatitis- und Parvo-

Komponenten geimpft wurde. Sechs Tage später wurde die Wölfin morgens in komatösem Zustand vorgefunden. Die Untersuchung nach Immobilisierung zeigte extreme Untertemperatur, blasse Schleimhäute und massive Blutungen aus dem Rektum. Da die eingeleiteten Notfallmaßnahmen erfolglos blieben, wurde das Tier eingeschläfert. Bei der Sektion der Wölfin wurde u. a. eine schwere Leberentzündung vorgefunden. Hierbei konnte der CAV-2-Virus nachgewiesen werden. Ein Sequenzvergleich mittels PCR erbrachte eine sehr hohe Homologie des Isolats mit dem CAV-2-Impfstamm.

J. Swenson, K. Orr, G. A. Bradley (2012): Hemorrhagic and necrotizing hepatitis associated with administration of a modified live canine adenovirus-2 vaccine in a maned wolf (*Chrysocyon brachyurus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 43: 375–383

### Pharmakovigilanz in der Schweiz

In der Schweiz werden jährliche Berichte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen im „Schweizer Archiv für Tierheilkunde“ (SAT) veröffentlicht. Hier sind Zahlen und Fakten zu allen eingegangenen Meldungen von Nebenwirkungen durch Tierarzneimittel oder Impfstoffe übersichtlich zusammengestellt. Für 2010 ist dies kürzlich erfolgt (Müntener et al., SAT 154, Februar 2012, 57–65). Zuständig für Nebenwirkungsmeldungen von Arzneimitteln in der Schweiz sind das „Institut für Veterinärpharmakologie“ in Zürich und „Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut“ in Bern. Für Impfstoffe und andere immunologische Arzneimittel ist das Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) in Mittelhäusern zuständig.

Weitere Informationen finden Sie auf der Homepage von Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)) und IVI ([www.bvet.admin.ch/ivi](http://www.bvet.admin.ch/ivi)). *BVL/PEI*