

# Unverträglichkeitsreaktionen nach intramuskulärer Injektion beim Pferd – Auswertung einer Tierärztebefragung

Bernhard Ohnesorge<sup>1</sup>, Svenja Pfalzgraf<sup>1</sup>, Karl Rohn<sup>2</sup>, Jürgen Neuhaus<sup>1</sup> und Eckehard Deegen<sup>1</sup>

Klinik für Pferde<sup>1</sup> und Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung<sup>2</sup>, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

## Zusammenfassung

Im Frühjahr 1996 wurden 1439 Fragebögen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit i.m.-Injektionen an praktizierende Kollegen versendet, 474 ausgefüllte Fragebögen kamen zurück (32,9%). 429 Tierärzte (mit ca. 765.000 i.m.-Injektionen/Jahr) beschrieben 0,045% schwere UAW sowie 0,0015% tödlich verlaufende UAW pro Jahr nach i.m.-Injektion. 446 Tierärzte (mit ca. 790.000 i.m.-Injektionen pro Jahr) machten Angaben zu „harmlosen“ UAW und beschrieben diese mit einer Häufigkeit von 2,2%, darunter häufig ödematöse Schwellungen (1,56%) und selten Urtikaria (0,09%). Tierärzte die häufig i.m.-Injektionen durchführen beobachteten signifikant seltener schwere UAW. Die Injektionen wurden mit abnehmender Häufigkeit in die seitliche Hals-, Vorderbrust-, lange Sitzbein-, Kruppen- und Oberarmmuskulatur durchgeführt. Nach i.m.-Injektion in die Vorderbrustmuskulatur wurden signifikant häufiger schwere UAW registriert als bei Injektion in die anderen Lokalisationen. Signifikant weniger UAW traten in Erscheinung, wenn die Injektionsstelle vor der Injektion gesäubert und nicht geschoren war und wenn steril verpacktes Einweginstrumentarium benutzt wurde. Lokale, schwere UAW wie hochgradige Ödem- und Abszessbildung, Phlegmonen und hochgradige Bewegungsstörungen wurden besonders nach der i.m.-Applikation von Impfstoffen und Antibiotika beobachtet. Ca. 50% der systemischen UAW (z.B. Zittern, Schwanken, Schwitzen, Tod) traten nach Antibiotika-Applikationen auf, je 20% nach Injektion von Impfstoffen und Vitaminpräparaten. Benzylpenicillin-haltige Antibiotika führten zur Mehrzahl der beschriebenen Todesfälle. Hinsichtlich der tierärztlichen Sorgfaltspflicht ergab sich, dass bei einer i.m.-Injektion auf eine angemessene Vorbereitung der Injektionsstelle, eine gesonderte Aufklärung des Besitzers bei Injektion von Benzylpenicillin-haltigen Präparaten sowie eine Risikoabwägung bei Verwendung von Arzneimitteln mit fraglicher Indikation (z.B. Vitamin-Präparaten, Homöopathika) geachtet werden sollte.

**Schlüsselwörter:** intramuskuläre Injektion, unerwünschte Arzneimittelreaktion, Nebenwirkung, tierärztliche Sorgfaltspflicht

## Adverse drug reactions after intramuscular injection in horses – a veterinarians' inquiry evaluation

The meaning and the kind of adverse drug reactions following i.m. injection were studied by a conducted field study among veterinarians. 1439 inquiry sheets were sent to route random, requesting them to describe observed adverse drug reactions. 474 completed questionnaires were sent back (32,9%). 429 veterinarians (performing about 765,000 i.m.-injections per year) described 0.045% severe adverse drug reactions, 0.0015% lethal reactions included. 446 veterinarians (performing about 790,000 i.m.-injections per year) did remarks on low reactions and found 2.2%, among them edema frequently (1,56%) and urticaria rarely (0.09%). The number of severe adverse drug reactions increased with a rising number of i.m. injections/year which veterinarians performed. 47% of the injections were administered in the neckmuscles, 33% in the breast muscles and only 14% in the long ischium muscle. Significantly after i.m.-injection into the breast muscles most of adverse drug reactions developed. After clipping the hair more low adverse drug reactions were noticed ( $p \leq 0,001$ ). Cleaning the injectionsite led to a decrease of low and severe adverse drug reactions ( $p \leq 0,001$ ). Multiple uses of sterilizable syringes and cannulae caused low adverse drug reactions more frequently ( $p \leq 0,001$ ). Most of the severe local reactions like severe edema, abscesses, phlegmones or apraxia were observed after i.m. administration of vaccines and antibiotics. About 50% of systemic adverse drug reactions (e.g. trembling, wobbling, sweating, death) occurred after administration of antibiotics and 20% after i.m.-administration of vaccines and vitamins respectively. Antibiotics containing benzylpenicilline led to most of the lethal reactions. In accomplishment an intramuscular injection veterinarians should take care in adequate preparation of the injectionsite, owners' information in case of benzylpenicilline-injection and check the need for application of doubtful drugs thoroughly.

**Keywords:** intramuscular injection, adverse drug reaction, incompatibility reaction, veterinarian's liability

## Einleitung und Literatur

Intramuskuläre Injektionen zählen in der Veterinärmedizin zu den wesentlichen therapeutischen Maßnahmen. Wie nach i.v.-Injektionen kann es auch im Zusammenhang mit i.m.-Injektionen zu lokalen oder systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) kommen, die dem Tierarzt im Rahmen eines Rechtsstreits eventuell zur Last gelegt werden (Brandt 1993, Deegen und Brandt 1997). Ziel der vorliegen-

den Tierarztbefragung war es, Daten zur Häufigkeit und zum Schweregrad solcher UAW zu erhalten, um das Risiko einer i.m.-Injektion besser einschätzen zu können.

Die i.m.-Injektion ist haftungsrechtlich ein Eingriff, für den zur Erfüllung der tierärztlichen Sorgfaltspflicht drei Voraussetzungen erfüllt sein müssen: 1. die Einwilligung des Tierbesitzers, 2. eine Indikation, 3. die Durchführung mit der im Verkehr erforder-

lichen Sorgfalt (Eikmeier 1990). Dabei ergeben sich die Einwilligung des Besitzers üblicherweise aus dem Behandlungsauftrag sowie die Indikation aus der Diagnose und der begrenzten Möglichkeit einer nichtinvasiven Arzneimittelapplikation.

#### Erforderliche Sorgfalt bei i.m.-Injektionen

Für die i.m.-Injektion beim Pferd sind die seitliche Halsmuskulatur, die Kruppenmuskulatur, die Vorderbrustmuskulatur, die Oberarmmuskulatur und die lange Sitzbeinmuskulatur als mögliche Injektionsstellen von Bedeutung. Die Auffassungen über die Eignung der verschiedenen Lokalisationen sind jedoch nicht einheitlich. Tronicke (1976), Gerber et al. (1980) und Jaksch und Glawischnig (1990) empfehlen zur intramuskulären Injektion die seitliche Halsmuskulatur, da die Injektion bequem und risikolos für den Tierarzt in aufrechter Haltung durchführbar ist. Nach Injektion von nicht reizenden Medikamenten sei mit nur geringer Komplikationsfrequenz zu rechnen. Dagegen sehen Berge und Westhues (1969), Eikmeier (1975), Gängel (1978) sowie Garbade (1981) die Vorderbrustmuskulatur als den geeigneten Injektionsort vor, da die oberflächlichen, sehnennahen und dickbauchigen Muskeln eine rasche Resorption ermöglichen, und im Falle einer Reaktion eine Therapie gut möglich sei. Die Injektion in die Halsmuskeln sehen letztere Autoren als nachteilig an, da durch die starken Faszien eine Versackung und Druckschädigung von N. vagus, N. sympathikus und V. jugularis möglich ist. So können die Faszien im Fall einer Komplikation die Drainage des Sekretes erheblich behindern. Allerdings sollte bei Deckhengsten die Injektion in die Vorderbrustmuskulatur vermieden werden, um den Deckeinsatz durch schmerzhafte Gewebereaktionen nicht zu gefährden (Wissdorf et al. 2002). Die Injektion in die lange Sitzbeinmuskulatur erfolgt handbreit unter dem Tuber ischiadicum, dem Sitzbeinhöcker ca. 6 cm tief in den M. semitendinosus. Dabei kann es zu Muskelfaserrissen mit Muskelverhärtungen und einer fibrosierenden bzw. ossifizierenden Myopathie sowie zu Verklebungen des M. semimembranosus mit dem M. biceps femoris kommen (Wissdorf et al. 2002). Untersuchungen zur unterschiedlichen Eignung der verschiedenen Injektionsorte liegen allerdings nicht vor.

Prinzipiell muss jedes für die i.m.-Applikation vorgesehene Medikament auch für das Pferd zugelassen sein (Deegen 2003). Präparate mit schlechter lokaler Verträglichkeit sollten nur in begrenzter Menge an einer Stelle intramuskulär injiziert werden. Neben den Wirkstoffen sollen auch die Begleitstoffe und Konservierungsmittel in der Injektionsflüssigkeit lokale und systemische UAW nach sich ziehen (Perron et al. 2000), wie z.B. Polyvinylpyrrolidon (PVP) als Lösungsvermittler (Garbade 1981), und stärker irritierend Propylenglykol (Puy 1986). Somit sollten von keinem Präparat mehr als 20 bis 30 ml an einer Stelle appliziert werden (Eikmeier 1975, Deegen 2003), so dass sowohl bei Gabe großer Injektionsvolumina als auch bei mehrmaliger Verabreichung der Injektionsort zu wechseln ist (Eikmeier 1975 und 1990, Gabka 1977, Jaksch und Glawischnig 1990).

Für die intramuskuläre Injektion sind aseptische, sterile Kanülen und Spritzen zu verwenden (Koller 1947, Willener 1948, Ammann 1954, Eikmeier 1975, Deegen und Brandt 1997, Rijkenhuizen 2003). Dennoch können mit jedem per-

kutanen Einstich einer Hohnadel Verunreinigungen in das subkutane Bindegewebe eingebracht werden (Koller 1947, Willener 1948, Ammann 1954). Ob das Haarkleid vor einer Injektion zu scheren oder zu rasieren ist, wird kontrovers diskutiert. So steigert das Scheren die Gefahr der Verunreinigung dadurch, dass vermehrt Haarschaftteile entstehen, die durch den Stichkanal in das muskuläre Gewebe eingebracht werden können (Willener 1948). Bei rasierter Haut hingegen ist die Menge an verschleppbaren Haarstummeln geringer. Nach Rijkenhuizen (2003) erhöht sich jedoch die Infektionsgefahr bei Rasur durch eine damit verbundene Hautreizung. Eine Schur vor einer Injektion wird daher von Roemmele (1961), Deegen und Brandt (1997) und Stanek (2003) nur bei langem Haarkleid gefordert, um die Säuberung und Desinfektion der Haut zu ermöglichen. Letztere Maßnahmen gelten im Gegensatz zur Kürzung der Haare als essentiell (Zeller 1958, Eikmeier 1975, Jaksch und Glawischnig 1990, Deegen 2003, Rijkenhuizen 2003). Gebräuchliche Desinfektionsmittel sind dabei alkoholische Lösungen und u.a. Jod-P.V.P.-Spray“, Dibromol-Tinktur farblos“ oder Kodan Tinktur Forte“.

Wegen der Gefahr der versehentlichen, intravenösen oder intraarteriellen Injektion ist vor der i.m.-Injektion zu prüfen, ob kein größeres Gefäß getroffen wurde. So darf die Injektion nicht erfolgen, wenn ein Aspirationsversuch positiv ist, oder Blut aus der i.m.-plazierten Kanüle tropft (Eikmeier 1975). Nach der i.m. Injektion sollte sich der Tierarzt mindestens fünf Minuten in der Nähe des Pferdes aufhalten, um bei Eintreten einer spontanen Unverträglichkeitsreaktion therapeutisch eingreifen zu können.

#### Komplikationen nach i.m.-Injektion

Bereits seit langem wird vermutet, dass Störungen des Allgemeinbefindens, z.B. im Zusammenhang mit verschiedenen Grunderkrankungen, Infektionen am i.m.-Injektionsort begünstigen (Koller 1947). Selbstverständlich erscheint auch, dass i.m.-Injektionen zu ausgedehnten Blutungen führen können, wenn der Patient an Blutgerinnungsstörungen leidet, z.B. infolge einer hämorrhagischen Diathese, oder mit Antikoagulantien behandelt wird (Eikmeier 1975, Gabka 1977). Des Weiteren werden aseptische Gewebenekrosen nach i.m.-Injektion beschrieben (Eikmeier 1973). Ödematöse Schwellungen sollen durch den Rückfluss des Medikamentes im Injektionskanal entstehen (Rasmussen und Svendsen 1976; Garbade 1981). Injektionen in die seitliche Halsmuskulatur können durch Irritation des M. Trapezius, - sternomandibularis und - cleidomastoideus zur Schiefhaltung des Halses führen. Bewegungsstörungen durch Abszesse oder Neuropathien können auch nach Injektion in die Vorderbrust-, Kruppen- oder lange Sitzbeinmuskulatur auftreten. Neben abszedierender Gewebereaktion und Muskelnekrosen werden nach i.m.-Injektion besonders Phlegmonen als flächenhafte eitrige Entzündung des Bindegewebes beschrieben, die gegebenenfalls zu schweren Störungen des Allgemeinbefindens führen (Perron et al. 2000). Letztlich stellt der Pararäuschbrand eine Komplikation nach i.m.-Injektion dar, bei der es sich um eine fieberhafte, mit hoher Todesrate verlaufende Anaerobierinfektion handelt, die durch eine phlegmonöse Entzündung der Gewebe mit Gasbildung gekennzeichnet ist (Brown et al. 1988, Gehlen et al. 1999).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

In der Pharmakologie können Haupt- und Nebenwirkungen nicht voneinander getrennt werden. Vielmehr sind einige Wirkungen therapeutisch nutzbar, andere nicht. Es wird daher vorgeschlagen, den Begriff „Nebenwirkung“ durch den Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW) zu ersetzen (Hapke 1981). Von derartigen UAW sind iatrogenen Arzneimittelschäden durch absolute oder relative Fehldosierungen und falsche Indikationsstellung zu unterscheiden (Eikmeier 1981). So liegt den UAW eine individuelle Reaktion des Patienten zu Grunde, die auch bei sorgfältig durchgeführter i.m.-Injektion meist nicht vorhersehbar ist. Dazu zählen Allergien, Idiosynkrasien, toxische Reaktionen, Unverträglichkeitsreaktionen der Haut und auch der plötzliche Tod.

Das gültige Arzneimittelgesetz schreibt in den §§ 62 und 63 vor, dass Arzneimittelrisiken beobachtet, gesammelt und ausgewertet werden müssen. So besteht für Tierärzte unter Hinweis auf die Berufsordnung eine Meldepflicht für UAW. Die Erfassung und Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), jetzt Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), und dem Paul-Ehrlich-Institut als den zuständigen obersten Bundesbehörden sowie von der Arzneimittelkommission der Bundestierärztekammer durchgeführt. Allerdings gingen in den Jahren 2002/03 aus Deutschland insgesamt lediglich 192 bzw. 224 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln beim BgVV ein (Senger-Weil und Ibrahim 2004 und 2005)

UAW können in unterschiedlichen Formen auftreten. Neben toxischen Effekten, bei denen keine immunologischen Mechanismen ablaufen (Eikmeier 1981, Hapke 1981, Zeller 1984), sind Arzneimittelinteraktionen in großer Vielfalt möglich (Swidler 1971, Baggot 1989), die sogar schon vor der Arzneimittelapplikation außerhalb des Organismus stattfinden können, z.B. in einer sog. „Mischspritze“ (Kroker 1988). Als Idiosynkrasie wird eine angeborene Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten (exogenen) Stoffen bereits beim ersten Kontakt aufgrund eines Enzymdefektes bezeichnet, z.B. als Reaktion auf eine Antibiotika-Injektion (Puyt 1986).

Eine allergische Überempfindlichkeitsreaktion tritt nach Antigenapplikation in einem sensibilisierten Organismus auf. Eine derartige Reaktion ist nicht dosisabhängig und unabhängig von den pharmakologischen Eigenschaften des verabreichten Arzneimittels (Eikmeier 1981, Hapke 1981, Zeller 1984, Davis 1987). Arzneimittel sind dabei oft echte Antigene, wenn es sich um Proteine, Polypeptide oder Polysaccharide, also hochmolekulare Verbindungen handelt (Hapke 1970). Niedermolekulare Arzneimittel können hingegen einen Hapten-Charakter aufweisen, d.h. das eigentliche Antigen bildet sich erst nach der Kopplung dieser Arzneimittel an körpereigene Proteine (Hapke 1970, Buschmann 1982 und Davis 1987).

Die klinischen Reaktionen vom Soforttyp (Anaphylaxie) treten bereits wenige Minuten nach der Injektion auf, während die allergische Reaktion vom Spättyp, bei dem die Antigen-Antikörper-Reaktionen an Immunzellen der Gewebe ablaufen, frühestens 3 Stunden nach der Arzneimittelapplikation beginnt. Die Arzneimittelallergie kann von leichten Hautre-

aktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Todesfolge reichen (Hapke 1970). Das klinische Bild ist vielfältig, wobei Schock, Urtikaria und Ödeme die häufigsten Symptome sind (Eikmeier 1981). Weitere Symptome sind Husten, Atemnot und/oder Durchfall, die von Histamin, Kininen und Serotonin hervorgerufen werden (Mueller und Noxon 1990). Allergieauslösende Stoffe können nichtproteinhaltige Antibiotika, reine Haptene, Amoxicillin, Ampicillin, Procain-Penicillin, Chloramphenicol oder Gentamicin sein. Weiterhin werden Hormone wie Insulin, Corticotropin, Relaxin und Triamcinolon als komplette Antigene angesehen. Von den NSAID werden Aspirin und Ibuprofen als allergieauslösende Medikamente beschrieben (Mueller und Noxon 1990). Die häufigsten iatrogen bedingten Zwischenfälle nach Injektionen bei Equiden werden durch Antibiotika verursacht (Puyt 1986). Wintzer (1980) beschreibt deren Häufigkeit mit >0,1 % der behandelten Tiere. Hapke (1970) bezeichnet Penicillin, Streptomycin, Antipyretika, Sulfonamide und Lokalanästhetika als Arzneimittel mit sehr hohen Sensibilisierungsindizes von 5-20 %. Davis (1987) und Baggot (1989) weisen auf die Möglichkeit der Kreuzreaktion hin, so kann ein Tier, das durch Penicillin G sensibilisiert ist, beispielsweise auch auf Ampicillin reagieren.

Im Gegensatz zur allergischen Reaktion beruhen anaphylaktische Reaktionen nicht auf immunologischen Mechanismen, sondern entstehen ohne vorherige Sensibilisierung (Hapke 1981, Zeller 1984). Hier reagieren die Arzneimittel selbst mit Molekülgruppen der Heparin-Serotonin-Histamin-Komplexe, was zu einer Freisetzung dieser biogenen Amine und Histamin führt. Die Symptome der anaphylaktischen Reaktion sind jedoch nicht von denen einer echten Allergie unterscheidbar (Hapke 1970).

Eine herausgehobene Bedeutung haben Reaktionen nach i.m.-Applikation von Impfstoffen, die in gewissem Umfang als Zeichen einer erfolgreichen Immunisierung gewertet werden können (Mayr 1987). Neben Impferkrankungen und Impfdurchbrüchen werden Impfschäden als Lokalreaktionen an der Impfstelle mit Schwellung, Fieber, allergischen und anaphylaktischen Reaktionen sowie ZNS-Schäden genannt. Bei den postvaccinalen Allergien unterscheidet man Reaktionen gegen das immunisierende Antigen von Reaktionen auf Begleit- und Hilfsstoffe (z.B. Adjuvantien).

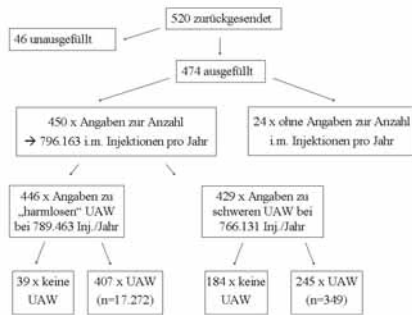
**Tab 1** Häufigkeitsangaben zur Bewertung von Nebenwirkungen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2006). Staging of adverse drug reaction frequency (Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Germany 2006)

Sehr häufig	Mehr als 1 von 10 Behandelten	> 10%
Häufig	Weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten	10% < n > 1%
Gelegentlich	Weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten	1% < n > 0,1%
Selten	Weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10000	0,1% < n > 0,01%
Sehr selten	Weniger als 1 von 10000 Behandelten, einschl. Einzelfälle	< 0,01%

Während in der Humanmedizin die Häufigkeit von Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkungen eines Präparates nach AMG seit 1978 entsprechend Tab. 1 anzugeben ist (BfAM 2006), sind vergleichbare Informationen zu Tierarzneimitteln meist nicht zu finden.

## Material und Methodik

Im Zeitraum von Februar 1996 bis Juni 1996 wurde ein dreiteiliger Fragebogen an 1439 praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte versendet. Im Abschnitt A des Fragebogens sollten Angaben zur Durchführung der i.m.-Injektion gemacht werden. Abschnitt B diente der Erhebung der geschätzten Anzahl von i.m.-Injektionen pro Jahr und der



**Abb 1** Übersicht zur Anzahl und Vollständigkeit der zurückgesendeten Fragebögen zu Unverträglichkeitsreaktionen nach i.m.-Injektion (1439 Fragebögen versendet).  
Number and integrity of returned inquiry sheets to adverse drug reactions following intramuscular injection (of primarily 1439 sent sheets).

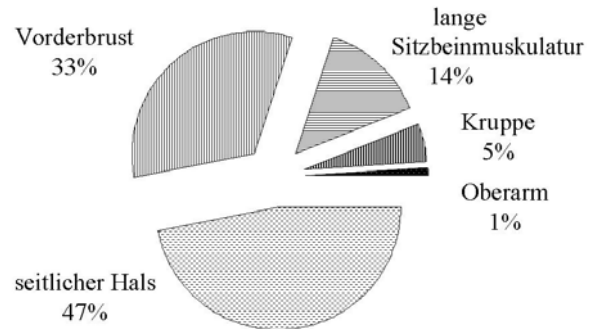
prozentualen Häufigkeit von sog. „harmlosen“ Komplikationen und UAW, bezogen auf die angegebene Injektionshäufigkeit. Anzahl und Art von „schweren Komplikationen“ pro Jahr wurden im Abschnitt C erfragt. Nur für diese schweren Komplikationen sollten weitere Daten zum verwendeten Arzneimittel und den Begleitumständen angegeben werden. Der detaillierte Fragebogen (Pfalzgraf 2005) wird an dieser Stelle nicht wiedergegeben. 520 der 1439 Fragebögen wurden zurückgesendet, 474 davon ausgefüllt (32,9 %). Sofern möglich wurde die unterschiedliche Darstellungsweise der Tierärzte in eine einheitliche Datenform überführt, z.B. durch Umrechnung absoluter Zahlen in prozentuale Angaben.

**Tab 2** Einteilung der genannten Arzneimittel nach Wirkstoffen und Indikationsbereichen.  
Classification of drugs depending on agents and indications

Wirkstoffgruppen
Antibiotika excl. Benzylpenicilline
Antibiotika incl. Benzylpenicilline
Impfstoffe
Vitamin-Präparate
nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID)
Glucocorticoide
Hormone excl. Glucocortikoide
Anthelminthika
Präparate zur Koliktherapie
Antimycotica
Sedativa
Sekretolytika
Antihistaminika
herzwirksame Präparate
Präparate zur unspezifischen Reiztherapie
Homöopathika

Dennoch waren nicht alle Fragebögen in allen Punkten vollständig (Abb. 1). Nur Bögen, auf denen Angaben zur jährlichen Injektionshäufigkeit gemacht wurden (n = 450) konnten zur weitergehenden Auswertung im Hinblick auf Komplika-

tionshäufigkeiten nach i.m.-Injektionen herangezogen werden. Die Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2000 übertragen und ausgewertet (Pfalzgraf 2005). Symptome der schweren UAW wurden in lokal und systemisch eingeteilt (Tab. 4) und Arzneimittel in Gruppen (Tab. 2) zusammengefasst. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SAS-Programm mit dem Chi-Quadrat-Homogenitätstest der Prozedur FREQUENCIES. Nachfol-



**Abb 2** Prozentuale Verteilung der i.m.-Injektionslokalisation (geschätzte 766.6131 i.m.-Injektionen pro Jahr, 429 Tierärzte (Abb. 1)).  
Number and integrity of returned inquiry sheets to adverse drug reactions following intramuscular injection (of primarily 1439 sent sheets).

**Tab 3** Schwere UAW pro Jahr nach i.m. Injektionen in Abhängigkeit von der Injektionshäufigkeit (Basis: 429 Erhebungsbögen (Abb. 1): 766.131 Injektionen pro Jahr).  
Annual severe adverse drug reactions following intramuscular injection depending on frequency of injection (calculated on the base of 429 inquiry sheets (fig. 1)).

Gruppe	Anzahl der i.m. Injektionen pro Jahr (n)	Anzahl der Tierärzte (n=429)	Schwere UAW pro Jahr (n=349)	schwere UAW, bezogen auf jährliche Anzahl an i.m.-Injektionen der Gruppen
A	0– 500	191	66	0,138 %
B	500– 1000	86	55	0,085 %
C	1000– 5000	123	175	0,047 %
D	5000–10000	23	45	0,026 %
E	10000–15000	3	7	0,018 %
F	15000–30000	3	1	0,0015 %

gend wird für Unverträglichkeitsreaktionen subsumierend der Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)“ benutzt.

## Ergebnisse

Auf der Basis der 450 Antwortbögen (Abb. 1) wurde die Anzahl der von den beteiligten 450 Tierärzten mitgeteilten i.m.-Injektionen auf ca. 800.000/Jahr (rechnerisch: 796.163 Injektionen) geschätzt, das entspricht durchschnittlich ca. 1800 Injektionen pro Jahr oder ca. 6 pro Tag. 429 Tierärzte machten Angaben zu 349 schweren UAW (Abb. 1), und beobachteten diese auf die entsprechende Gesamtzahl von Injektionen/Jahr bezogen mit einer Häufigkeit von 0,045%. Die Mehrzahl der befragten Tierärzte gab an, weniger als 5000 i.m.-Injektionen /Jahr (d.h. weniger als ca. 16 x/Tag) durchzuführen. Dabei wurden von Tierärzten, die häufig i.m. injizieren, signifikant seltener derartig schwere UAW dokumentiert (Tab. 3). Betrachtet man die unterschiedlichen Einzelsymptome der 349 angegebenen schweren UAW (Tab. 4), so sind besonders hochgradige Ödeme, Phlegmonen,



Abszesse und Bewegungsstörungen hervorzuheben, die häufig einen Tag post injectionem auffielen und meist über 5 bis

**Tab 4** Symptome der 349 schweren UAW nach i.m.-Injektionen pro Jahr. (Basis: 429 Erhebungsbögen (Abb. 1): 766.131 Injektionen pro Jahr).

*Symptoms of annual 349 severe adverse drug reactions following intramuscular injection (calculated on the base of 429 inquiry sheets (fig. 1)).*

beschriebene Einzelsymptome bei schweren UAW (l: lokal; s: systemisch)	Symptome/Jahr (n=807,6)	schwere UAW-Symptome, bezogen auf jährliche Anzahl an i.m.-Injektionen
hgr. Hämatom (l)	41	0,005 %
hgr. Ödem (l)	129	0,016 %
Phlegmone (l)	131	0,016 %
Abszess (l)	128	0,016 %
hgr. Bewegungsstörungen (l)	165	0,02 %
Dyspnoe (s)	17	0,002 %
Exzitation (s)	15	0,001 %
Zittern (s)	39	0,005 %
Schwitzen (s)	44	0,005 %
Schwanken (s)	32	0,004 %
Niederstürzen (s)	15	0,001 %
Tod (s)	11,6	0,0015 %
Andere Symptome	40	0,005 %

**Tab 5** „harmlosen“ UAW pro Jahr nach i.m.-Injektionen (Basis: 446 Erhebungsbögen (Abb. 1): 789.463 Injektionen pro Jahr). *Annual low adverse drug reactions following intramuscular injection depending (calculated on the base of 446 inquiry sheets (fig. 1)).*

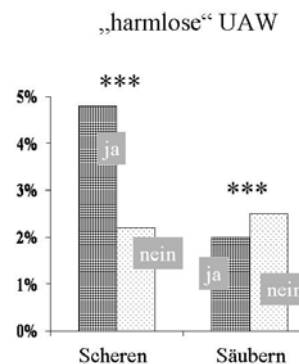
Formen sog. „harmloser“ UAW	UAW pro Jahr (n=17.272)	„harmlose“ UAW (2,18 %), bezogen auf jährliche Anzahl an i.m.-Injektionen
ödematöse Schwellung	12340	1,56 %
ggr. Hämatom	2585	0,33 %
vorübergehende leichte Bewegungsstörungen	1535	0,19 %
Urtikaria	700	0,09 %
andere	112	0,01 %

30 Tage andauerten. Tödliche UAW hingegen traten im Zeitraum von Sekunden bis max. 30 Minuten post injectionem auf und wurden rechnerisch mit einer Häufigkeit von 0,0015 ermittelt (Tab. 4).

Angaben zu „harmlosen“ UAW lagen von 446 Tierärzten vor (Abb. 1). Wiederum auf die entsprechende Gesamtzahl von Injektionen/Jahr bezogen, betrug die Häufigkeit der „harmlosen“ UAW 2,2% (rechnerisch ermittelt 17.272 pro Jahr), darunter besonders ödematöse Schwellungen und geringgradige Hämatome (Tab. 5). Während diese UAW meist erst nach einem Tag auftraten und über 6 bis 20 Tage Bestand hatten, trat eine Urtikaria (0,09% aller i.m.-Injektionen) 1 bis 30 Minuten nach der Injektion über eine Dauer von 1 bis 24 Stunden auf (Pfalzgraf 2005).

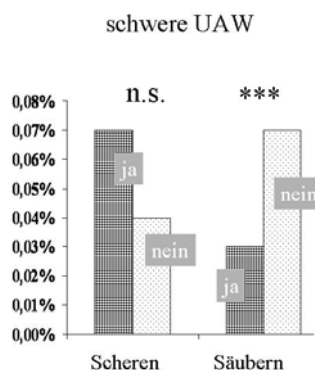
Wie Abbildung 2 zeigt erfolgten ca. 80% aller i.m.-Injektionen in die seitliche Halsmuskulatur oder die Vorderbrust. Lediglich 14% der Injektionen wurden in die lange Sitzbeinmuskulatur appliziert. Der Einfluss des Injektionsortes konnte nur hinsichtlich des Auftretens schwerer UAW ausgewertet werden, da nur dazu die entsprechenden Angaben vorlagen. Danach traten bei i.m.-Injektion in die Vorderbrust im Vergleich zu seitlichem Hals, Kruppe und langer Sitzbeinmuskulatur prozentual hoch signifikant häufiger schwere UAW auf (Tab. 6). Signifikant häufiger waren schwere UAW auch nach

Injektion in den seitlichen Hals im Vergleich zur langen Sitzbeinmuskulatur. Selbst Impfstoffe, die üblicherweise ein geringes Injektionsvolumen aufweisen, führten bei Injektion in die Vorderbrust (0,027%) bzw. in die seitliche Halsmuskulatur (0,019 %) hoch signifikant häufiger zu schweren UAW im Vergleich zur Injektion in die lange Sitzbeinmuskulatur (0,0009 %) oder in andere Injektionsstellen. Abhängigkeiten zur üblicherweise injizierten Menge der Arzneimittel ließen



**Abb 3** Häufigkeit von „harmlosen“ (oben) und schweren (unten) UAW in Abhängigkeit von der Vorbereitung der Injektionsstelle (Scheren, Säubern) bei 789.463 bzw. 766.131 Injektionen pro Jahr.

*Frequency of low (upper) and severe (lower) adverse drug reactions depending on different preparations of the injectionsite (clipping, cleaning).*



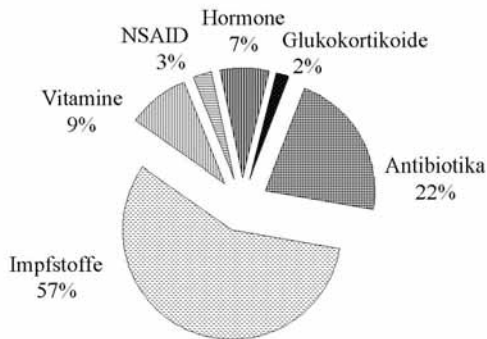
**Tab 6** Schwere UAW pro Jahr nach i.m. Injektionen in Abhängigkeit vom Injektionsort. (Basis: 429 Erhebungsbögen (Abb. 1): 766.131 Injektionen pro Jahr).

*Annual severe adverse drug reactions following intramuscular injection depending on injectionsite (calculated on the base of 429 inquiry sheets (fig. 1)).*

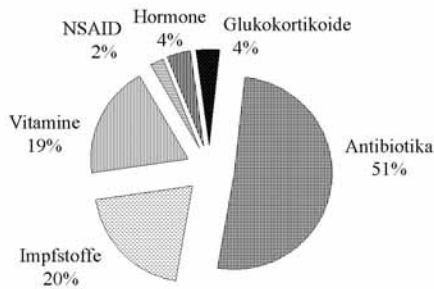
Injektionsort	Injektionen pro Jahr (n=766.131)	Schwere UAW pro Jahr (n=349)	schwere UAW-Symptome, bezogen auf jeweilige Anzahl an i.m.-Injektionen pro Jahr
seitlicher Hals	360655	125	0,035 %
Kruppe	37324	7	0,018 %
lange Sitzbeinmuskulatur	109005	21	0,019 %
Vorderbrust	249371	163	0,065 %
Oberarm	6642	2	0,030 %
ohne Angabe	2000	31	keine Zuordnung
Andere	1134	-	-

sich nicht ermitteln. 68 % der Tierärzte gaben an, ein Injektionsvolumen von 20 bis 25 ml an eine Stelle i.m. zu applizieren. Nur 9 % applizierten mehr als 30 ml Injektat.

Die Auswertung der Injektionstechnik (Pfalzgraf 2005) brachte hinsichtlich des Auftretens von „harmlosen“ und schweren UAW in Bezug auf die Palpation und die Desinfektion der Injektionsstelle uneinheitliche Ergebnisse. Als wesentliches Ergebnis der Auswertung ist jedoch zu vermerken, dass sich signifikant höhere Häufigkeiten für UAW ergaben, wenn die Injektionsstelle geschoren bzw. nicht gesäubert wurde (Abb. 3), oder statt steriler Einwegkanülen und -spritzen sterilisierbare Mehrwegartikel verwendet wurden. Wurde der Flaschenstopfen vor der Entnahme des Injektats nicht desinfiziert, stellten sich signifikant häufiger „harmlose“ UAW ein. Des Weiteren beobachteten Tierärzte, die vor der Injektion einen



**Abb 4** Häufigkeit von pro Jahr geschätzten 594 lokalen (oben) und 173,6 systemischen (unten) Symptomen schwerer UAW nach i.m.-Injektion unterschiedlicher Arzneimittelgruppen (siehe auch Tab. 4).  
Frequency of 594 local (upper) and 173.6 systemic (lower) adverse drug reactions depending on different kinds of drugs (see table 4 also).



Aspirationsversuch durchführten zwar signifikant weniger häufig „harmlose“ UAW. Diese Prüfung auf versehentliche Gefäßpunktion hatte jedoch keinen Einfluss auf die Häufigkeit schwerer UAW.

Drei Arzneimittelgruppen wurden als häufigste im Zusammenhang mit schweren UAW genannt. Dies sind in absteigender Reihenfolge Impfstoffe, Antibiotika und Vitamine-Präparate. Unter den lokalen Symptomen zeigte sich eine deutliche Dominanz der schweren UAW nach Impfstoffapplikation, während systemische UAW vorrangig nach der Applikation von Antibiotika angegeben wurden (Abb. 4). Insgesamt traten jedoch in allen Arzneimittelgruppen mehr lokale als systemische UAW auf. Tödliche UAW wurden nahezu ausschließlich nach der Injektion von Antibiotika- und Vitaminpräparaten registriert (Pfalzgraf 2005). Von besonderer Bedeutung scheint, dass von den 93 beobachteten schweren

UAW/Jahr nach Antibiotika-Injektion 75 (81%) im Zusammenhang mit einer i.m.-Injektion eines Benzylpenicillin-Präparates standen, darunter nahezu alle Todesfälle (ca. 7/Jahr). Darüber hinaus fanden sich in der Auswertung auch Einzelfälle, in denen es nach der Injektion eines Impfstoffes, Sedativums oder Homöopathikums zu einer tödlich verlaufenden UAW kam. In Einzelfällen wurden auch schwere UAW nach i.m.-Injektion von Arzneimitteln der anderen, bisher nicht betrachteten Präparategruppen (Tab. 2) genannt.

## Diskussion

Lokale Gewebeschäden nach intramuskulären Injektionen bei Tieren wurden bereits von vielen Autoren beschrieben (Rasmussen und Svendsen 1976, Garbade 1981, Geyer 1982). Vergleichbare Untersuchungen, die unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach einer i.m.-Injektion beim Pferd durch Fragebögen erfassen und bearbeiten, lagen bisher nicht vor. Zwar steht für die Mitteilung beobachteter Arzneimittelrisiken ein von der Arzneimittelkommission der Deutschen Tierärzteschaft dem Bundesgesundheitsamt im Deutschen Tierärzteblatt veröffentlichtes Formblatt bereit. Hapke (1981) äußert jedoch, dass der Aufforderung zur Meldung von Arzneimittelrisiken von Seiten der Tierärzte kaum nachgekommen wird. Aussagen zur Art und Häufigkeit von UAW nach dem Einsatz von Tierarzneimitteln sind daher häufig nicht möglich oder unvollständig. In der Humanmedizin werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Form von Fallberichten von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft erfasst und führen zu erheblich genauerer Information über Risiken in der Anwendung einzelner Arzneimittel.

In der vorliegenden Arbeit lies sich rechnerisch für die 450 auswertbaren Antwortbögen eine geschätzte Anzahl von ca. 750.000 bis 800.000 i.m.-Injektionen pro Jahr durch die antwortenden Tierärzte ermitteln. Darauf bezogen wurden ca. 17.000 „harmlose“ (2,2 %), 349 schwere (0,045 %) und 11 tödliche UAW (0,0015 %) beschrieben. Im Vergleich dazu schätzte Brandt (1993) auf der Basis von 575 Antwortbögen zur i.v. Injektion 553.890 i.v.-Injektionen pro Jahr mit 0,018% UAW und 0,0028% Todesfällen. Somit war die Häufigkeit von „harmlosen“ UAW nach i.m.-Injektionen ca. 100fach größer im Vergleich zur Gesamthäufigkeit von UAW nach i.v.-Injektionen. Schwere UAW und Todesfälle traten in vergleichbarer Häufigkeit auf. Ndiritu und Enos (1977) berichten, dass in der veterinärmedizinischen Bildungsstätte in Davis 130 „adverse drug reactions“ bei 39.541 Behandlungen in einem Jahr zu beobachten waren (0,33 %), ohne allerdings den Schweregrad der UAW oder den Applikationsweg (i.v. oder i.m.) zu berücksichtigen. Damit läge die von Ndiritu und Enos (1977) ermittelte Häufigkeit in der Größenordnung der in der vorliegenden Arbeit berechneten Zahlen.

Die durchschnittliche Zahl der i.m.-Injektionen/Tag wurde für einen Tierarzt mit 6 errechnet, wobei die Breite von unter 1,5 bis ca. 100 pro Tag reichte. Dass Tierärzte, die vergleichsweise wenige i.m.-Injektionen durchführen, häufiger schwere UAW beschrieben, kann unterschiedliche Gründe haben. So könnte zunächst vermutet werden, dass diese Tierärzte weniger geübt sind und daher häufiger UAW entstehen. Es ist jedoch auch möglich, dass Tierärzte, die selten i.m.-Injektionen durchführen, schwere UAW bewusster registrieren. Auch wird die Zahl

von schweren UAW von Tierärzten mit hoher Behandlungszahl möglicherweise zahlenmäßig unterschätzt. Ebenso muss daran gedacht werden, dass Tierärzte, die sehr häufig injizieren, einen hohen Präparateumsatz haben und somit seltener Injektionslösungen über das Verfallsdatum hinaus verwenden. Kritisch zu bewerten ist zudem die Angaben von 3 Tierärzten, sie würden 15.000 -30.000 i.m.-Injektionen pro Jahr durchführen, d.h. ca. 50 -100 i.m. Injektionen pro Tag. Bei dieser Angabe könnte es sich um eine Fehlschätzung, Massentätigkeit oder eine Praxis- und nicht Tierarzt-bezogene Angabe handeln, die allerdings die Auswertung in der vorliegenden Arbeit nicht maßgeblich beeinflusst hat.

#### *Einfluss der Injektionstechnik auf die Entwicklung von UAW*

In der Literatur werden einige Angaben über den Einfluss der Injektionstechnik auf UAW gemacht, wobei allerdings meist nicht zwischen „harmlosen“ und schweren UAW unterschieden wird. Grundsätzlich und unvermeidlich besteht die Gefahr, dass bei einer i.m.-Injektion Bakterien und Verunreinigungen in das Gewebe eingebracht werden (Koller 1947, Willener 1948, Ammann 1954). Ob und welchen Einfluss die Vorbereitung der Injektionsstelle auf die Entstehung von Gewebeschäden post injectionem hat, wird seit längerer Zeit diskutiert. So soll sowohl das Scheren der Haare den Grad der Verunreinigung durch Vermehrung von Partikel steigern (Willener 1948), als auch die Rasur durch Hautreizung (Rijkenhuizen 2003). Zwar ist in der vorliegenden Befragung nicht sicher, ob teilnehmende Tierärzte das Scheren eindeutig von der Rasur unterschieden haben, und inwieweit die Desinfektion nicht mit Säuberung gleichgesetzt wurde. Übereinstimmend für „harmlose“ und schwere UAW ergab sich jedoch eine signifikant höhere Häufigkeit von Gewebeschäden, wenn die Injektionsstelle geschoren oder nicht gesäubert wurde. Daraus lässt sich in Übereinstimmung mit Roemmele (1961), Deegen und Brandt (1997) und Stanek (2003) ableiten, dass ein Scheren des Haarkleides nur dann erfolgen sollte, wenn ein langes Haarkleid die Säuberung oder Desinfektion der Injektionsstelle behindert. Der Effekt einer Desinfektion und Rasur war in der vorliegenden Auswertung uneinheitlich. Das könnte darauf hindeuten, dass eine Desinfektion, wenn sie über den Säuberungseffekt der Haare und der Haut hinausgehen soll, nur dann sinnvoll ist, wenn sie im Sinne einer chirurgischen Op.-Vorbereitung mit Rasur, Waschung und mehrfacher Desinfektion erfolgt, Maßnahmen, die zur Vorbereitung einer i.m.-Injektionsstelle verständlicherweise zu zeitaufwendig wären. Nachvollziehbar ist, dass die teilweise Anwendung dieser Maßnahmen durch Hautreizung, Partikelfreisetzung und –Keimverschleppung möglicherweise einen gegenteiligen Effekt auf die Keim- und Schmutzsituation am Injektionsort haben kann. Die Vorbereitung der unrasierten Injektionsstelle mittels eines desinfektionsmittelgetränkten, sterilen Tupfers, gegebenenfalls nach Schur von langem, verschmutztem Deckhaar dürfte daher zumindest einen reinigenden und keimvermindernden Effekt besitzen (Hague et. al 1997), der über einen ästhetischen Effekt (Rossdale 1981) deutlich hinausgeht. Die Reinigung und Desinfektion der Injektionsstelle mit einem Tupfer als Injektionsvorbereitung wird daher zu Recht in den gängigen Lehrbüchern gefordert.

Auch in der vorliegenden Auswertung ergab sich, dass, im Vergleich zur Verwendung sterilisierbarer Glasspritzen bzw.

sterilisierbarer Stahlkanülen weniger UAW nach i.m. Injektionen auffällig werden, wenn steriles, original verpacktes Einweginstrumentarium verwendet wurde (Roemmele 1961, Berge und Westhues 1969, Eikmeier 1975, Deegen und Brandt 1997, Rijkenhuizen 2003). Ein Grund könnte sein, dass mehrfach verwendete Stahlkanülen eine stumpfe Kanülenspitze aufweisen und das Gewebe stärker traumatisieren. Auffällig war auch, dass sich bezüglich der Durchführung eines Blutaspersionsversuches kein Einfluss auf die Häufigkeit schwerer UAW sondern lediglich nur auf „harmlose“ UAW nachweisen ließ. Dieses Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass eine intraarterielle oder intravasale Injektion nicht die alleinige Ursache für eine allergische und anaphylaktische Reaktion ist, sondern letztere auch nach Injektion in die Muskulatur auftreten können. Allerdings ist anzunehmen, dass es auch nach Prüfung auf versehentliche Gefäßpunktion bereits durch geringe Bewegung des Patienten oder der Kanüle während der Injektion unvermeidlich zu einer i.a. oder i.v. Injektion kommen kann, so dass der durchgeführte Blutaspersionsversuch nicht sicher vor einer intravasalen Injektion schützt.

Die Ergebnisse dieser Auswertung zeigen, dass die seitliche Halsmuskulatur als häufigste Stelle für i.m.-Injektionen genannt wurde. In Übereinstimmung mit Tronicke (1976) und Gerber et.al (1980) war für schwere UAW festzustellen, dass die seitliche Halsmuskulatur eine geringere Komplikationsneigung aufwies als die Vorderbrustmuskulatur. Nach Literatur treten auch „harmlose“ UAW wie ödematöse Schwellungen (Gerber et al. 1980) in der seitlichen Halsmuskulatur seltener auf als in der Vorderbrustmuskulatur. Widersprüchlich sind diese Ergebnisse zu Eikmeier (1976), der über Jahre Benzylpenicilline in die Vorderbrust injizierte, ohne dabei Umfangsvermehrungen mit erheblichen Bewegungsstörungen zu beobachten. Für die Wahl einer geeigneten Einstichstelle zur i.m.-Injektion sollte jedoch neben einer geringen Neigung, auf eine i.m.-Injektion mit Gewebeschaden zu reagieren, auch entscheidend sein, ob im Falle einer Komplikation gute Therapiemöglichkeiten bestehen (Franzenburg 1955, Eikmeier 1976). Diesbezüglich wird die Vorderbrustmuskulatur anatomisch günstiger bewertet (Eikmeier 1975 und 1976, Garbade 1981). Anders als dort befinden sich im Bereich der seitlichen Halsmuskulatur sehnige, schlanke Muskeln, kräftige Faszien, das Nackenband und große Gefäße, Strukturen, die im Falle einer Komplikation die Behandlung erschweren können (Eikmeier 1976). Die Fallberichte von Kollowa (1991) bestätigen eine erhebliche Funktionsbeeinträchtigung am Hals bei Vorliegen einer Injektionskomplikation. Die lange Sitzbeinmuskulatur wird als i.m.-Injektionsort in der tierärztlichen Praxis schlecht akzeptiert, da er für den alleintätigen Tierarzt mit vergleichsweise hohem Verletzungsrisiko verbunden ist, ein Grund, der nicht zu vernachlässigen ist. Nach vorliegender Auswertung war allerdings die Häufigkeit schwerer UAW nach i.m. Injektion in die lange Sitzbeinmuskulatur die signifikant geringste im Vergleich zu allen anderen Injektionsstellen. Da schwere UAW zu erheblichen klinischen Symptomen führen, dürfte die registrierte Anzahl auch nicht unterschätzt sein. Lediglich „harmlose“ UAW wie geringgradige Ödeme oder Verhärtungen können an dieser Stelle leicht übersehen werden. So treten auch in dieser Muskulatur Gewebeschäden auf (Garbade 1981), die möglicherweise durch die Tiefe der Injektion seltener mit Infektionen einhergehen. Überraschend häufig wurde nach vorliegender Auswertung in die Kruppenmuskulatur injiziert. Zwar ließ sich sta-

tistisch keine gesteigerte Komplikationsrate für diesen Injektionsort nachweisen. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten ist jedoch davon auszugehen, dass Infektionen in dieser Muskulatur zu schwersten Krankheitsverläufen mit schlechter Therapiemöglichkeit führen, so dass von i.m.-Injektionen an dieser Stelle abzuraten ist. Eine zahlenmäßig untergeordnete Bedeutung hatten andere Injektionsstellen, wie z.B. die Oberarmmuskulatur, wobei sich aufgrund der angegebenen Komplikationshäufigkeit kein grundsätzlicher Ausschluss dieser Stellen ergab.

Unterschiede im Verlauf von lokalen und systemischen UAW entsprachen den Erwartungen. So wurden lokale UAW erst nach einem Tag registriert und hatten über bis zu 30 Tage Bestand, während systemische UAW und besonders tödliche Verläufe Sekunden bis Minuten nach der i.m.-Injektion auftraten. Ein derartig rascher Beginn der Komplikationen kann auf eine intraarterielle oder intravasale Injektion hindeuten (s.o.). Nicht auszuschließen ist jedoch, dass das anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auch bei Injektion in das Muskelgewebe durch schnelle Resorption rasch auftreten können. Dies gilt insbesondere für die Anaphylaxie, die nicht dosisabhängig und unabhängig von den pharmakologischen Eigenschaften des verabreichten Arzneimittels ist (Eikmeier 1981, Hapke 1981, Zeller 1984, Davis 1987). Ein zwingender Rückschluss, dass eine Schockreaktion auf eine versehentliche intravasale Injektion zurückzuführen ist, erscheint daher nicht zulässig.

#### Präparatabhängigkeit der UAW

Die vorliegende Auswertung ergab vielfältige Angaben über das Auftreten von UAW in Abhängigkeit von den jeweils injizierten Präparategruppen. Letztlich kann jedoch für die betrachteten Präparate und Präparategruppen kein Einzelrisiko für eine zu erwartende UAW angegeben werden, da nicht bekannt ist, mit welcher Häufigkeit das jeweilige Arzneimittel zur Anwendung kommt. Damit unterscheidet sich die Aussagemöglichkeit über die Risiken veterinärmedizinischer Präparate maßgeblich von Humanarzneimitteln, bei denen für jedes zugelassene Präparat die zu erwartende Häufigkeit der unterschiedlichen UAW anzugeben ist (BfAM 2006).

Zum Risiko der unterschiedlichen Präparate berichten *Ndiritu* und *Enos* (1977), dass die in der veterinärmedizinischen Bildungsstätte in Davis beobachteten „adverse drug reactions“ auf die Applikation von antibiotika-, antiparasitika- und anästhetikahaltige Medikamente zurückzuführen waren. *Tjälve* (1997) stellte in Schweden „adverse drug reactions“ besonders nach Antibiotikagabe fest. Auch in den Berichten von *Gray et al.* (1990) und *Gray* (1998) und sind antimikrobielle Substanzen häufige Ursache für UAW. *Gray* (1998) berichtet von „suspected adverse reactions“, von denen 9% nach Verabreichung von antibiotikahaltigen Medikamenten, 29% nach Ektoparasitika und 22% nach der Applikation von Lebendvakzinen beobachtet wurden. Allerdings fehlen in den genannten Studien Angaben, ob die UAW nach i.m., i.v.-Injektion oder äußerlicher Anwendung (z.B. anzunehmen bei Antiparasitika) auftraten, und ob es sich um schwere oder „eher harmlose“ UAW gehandelt hat. Dennoch stehen die Ergebnisse im Einklang mit der hier vorliegenden Auswertung, nach der in absteigender Reihenfolge Impfstoffe, Antibiotika und Vitamin-Präparate am häufigsten im Zusammenhang mit

schweren UAW und Todesfällen genannt wurden. Dies kennzeichnet die Potenz dieser Arzneimittel, systemische und/oder lokale UAW hervorzurufen. Allerdings dürfte zumindest bei Antibiotika und Impfstoffen davon auszugehen sein, dass sie zu den häufigsten in der tierärztlichen Praxis verabreichten Medikamenten gehören. Daher bleibt offen, ob sie ein höheres Gefährdungspotenzial besitzen als andere Arzneimittel. Auffällig ist allerdings, dass allein 75 der 93 schweren UAW nach Antibiotika-Applikation im Zusammenhang mit benzylpenicillin-haltigen Präparaten genannt wurden. *Wintzer* (1980) beschreibt unerwünschte Arzneimittelreaktionen (Allergien) bei wiederholter Anwendung bestimmter Penicillingruppen mit einer Vorkommensrate von 0,1 %. Die Ursache unerwünschter Reaktionen nach Procain-Penicillin wird in einer anaphylaktischen oder aber auch toxischen Reaktion auf Penicillin oder Procain gesehen (*Chapmann et al.* 1992, *Mccann* 1995, *Peron et al.* 2000). Auch *English* (1958) berichtete über akute Anaphylaxien nach Benzathin-Benzyl-Penicillin-Injektionen. Zwar ist in der vorliegenden Auswertung nicht bekannt ist, auf welche Gesamtzahl von Benzylpenicillin-Injektionen die genannte Zahl von UAW (75 schwere, 7 tödliche /Jahr) auftrat. Berücksichtigt man jedoch, dass insgesamt in Deutschland jährlich ca. 70.000 Dosen Benzylpenicillin verabreicht werden sollen (*Deegen* 2003), und die genannten 75 schweren UAW nur als Folge eines Teils dieser Gesamtinjektionszahl auftraten, so läge die Häufigkeit für schwere UAW danach bei mindestens 0,11% und für Todesfälle bei mindestens 0,01. Damit wäre die i.m.-Injektion von Benzylpenicillin deutlich risikobehafteter als eine i.m.-Injektion im allgemeinen (0,045 für schwere und 0,0015 für Todesfälle).

Im Rahmen der vorliegenden Auswertung sind 31 Berichte über schwere UAW und Todesfälle nach i.m. Injektion von Vitaminen bearbeitet worden. Dabei ist die Indikation einer i.m. Injektion von Vitaminpräparaten besonders fraglich. *Löscher et al.* (2003) erläutern, dass in der tierärztlichen Praxis Vitaminpräparate häufig ohne Nachweis eines Bedarf angewendet werden, und selbst der Verdacht auf eine Mangelsituation meistens nicht haltbar ist. So wird der tägliche Vitaminbedarf normalerweise über das Futter gedeckt. Sollte tatsächlich ein Mangel bestehen oder ein begründeter Verdacht vorliegen, besteht üblicherweise kein vernünftiger Grund, Vitamine nicht gefahrlos mit dem Futter zuzuführen. Die i.m.-Injektion kann im Gegensatz zur oralen Supplementierung nicht nur zu Gewebeschäden oder gar zum anaphylaktischen Schock mit Todesfolge führen. Eine effiziente Resorption von Vitaminpräparaten aus der Muskulatur ist darüber hinaus kaum untersucht und mehr als zweifelhaft.

Für einen Berichtszeitraum von 1998-2002 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 249 Fälle einer UAW nach Impfstoffinjektion beim Pferd gemeldet (ca. 50 Fälle pro Jahr) (*Hoffman et al.* 2003). Die Beanstandungen betrafen meist lokale Reaktionen am Injektionsort, insbesondere beim Trichophytie/Mikrosporie-Impfstoff. Nebenwirkungsmeldungen, die sowohl lokale als auch systemische Befunde mitteilen betrafen die Pferdeinfluenza- oder EHV-Impfstoffe (*Hoffmann et al.* 2003, 2005). Während das Paul-Ehrlich-Institut alle Fälle von UAW betrachtet, gingen in die vorliegende Auswertung nur die schweren UAW ein, die von 429 Tierärzten angegeben wurden, nämlich 0,02 % auf ca. 750.000 i.m. Injektionen. Danach wären mindestens 159 schwere UAW/Jahr nach Impfstoffinjektion zu erwarten. Die dem Paul-Ehrlich-Institut mitgeteilte Zahl



(50/Jahr, s.o.) dürfte daher erheblich unter der tatsächlichen Zahl von Unverträglichkeitsreaktionen nach Impfstoffapplikation liegen. Nach Mayr (1987) sind alle aktiven und passiven Schutzimpfungen durch Impfkomplicationen belastet. Allerdings gilt für die Abschätzung des Risikos nach Impfstoffinjektion wie bereits dargelegt, dass Impfstoffe sehr häufig verabreicht werden, und sich aufgrund fehlender Daten zur präparate- und tierartbezogenen Zahl von Anwendungen pro Jahr kein impfstoffspezifisches Risiko errechnen ließ. Auch dürfen die beschriebenen UAW nicht als Begründung gegen eine Impfung herangezogen werden, da der Nutzen einer möglichst breiten Immunisierung von Pferdebeständen aus veterinärmedizinischer Sicht unbestreitbar ist. Zur Verbesserung der Impfstoffe wäre allerdings eine genauere und vollständigere Erfassung von Impfreaktionen wünschenswert.

Die vorliegende Auswertung ließ keine Aussage über mögliche Effekte von Kombinationspräparaten oder sog. „Mischspritzen“ zu, da dazu kaum Angaben erfolgten. Allerdings weist Kroger (1988) darauf hin, dass die Kombination verschiedener Arzneimittel auch über eine Verstärkung der toxischen Wirkungen der Einzelstoffe zu Komplikationen führen kann. Geyer (1982) fand in seiner Arbeit Mischpräparate, welche Prednisolon, verschiedene Antibiotika und zum Teil einige Vitamine enthielten, darunter Substanzen mit der starken Reizwirkung. V. Bülllesheim (1988) fordert, den Gebrauch von Mischpräparaten auf einen möglichst geringen Einsatz zu beschränken, unter Beachtung, dass nach Kern (1987) eine Addition der Schädigung, sowohl nach mehreren Wirkstoffen, wie auch mehreren Wirk- und Hilfsstoffen auftreten kann.

Abschließend seien einige forensische Folgerungen aus dem Ergebnis der vorliegenden Auswertung und der betrachteten Literatur gezogen. So gilt allgemein, dass die Verpflichtung zur Aufklärung eines Pferdebesitzers u.a. von der Höhe des Risikos eines Eingriffs abhängt. Da für einzelne Präparate, die in der Pferdemedizin eingesetzt werden, kein spezifisches Risiko für das Auftreten von UAW nach i.m.-Injektion bekannt ist, kann nur das allgemeine Risiko einer i.m.-Injektion betrachtet werden. Grundsätzlich besteht bei Impfungen und intramuskulären Injektionen keine Aufklärungspflicht über mögliche Schockreaktionen (Bemmann 2004). Auch die Gesellschaft für Pferdemedizin hat Empfehlungen zur Aufklärungspflicht in der Pferdepraxis erarbeitet. In Absprache mit dem BTK-Ausschuss für Pferde entstanden daraus die „Leitlinien zur Aufklärungspflicht in der Pferdepraxis“. Danach bestehe bei alltäglichen Eingriffen, bei denen das Risiko einer Komplikation nur selten vorliegt, keine gesonderte Aufklärungspflicht. Überträgt man die in der vorliegenden Auswertung ermittelten allgemeinen Häufigkeiten von UAW nach i.m.-Injektion (0,045% für schwere UAW und 0,0015% für Todesfälle) auf den humanmedizinisch geltenden Schlüssel (BfAM, 2006), so sind schwere UAW *selten* und Todesfälle *sehr selten* nach i.m.-Injektion zu erwarten. Somit ergibt sich aus dieser Auswertung in Übereinstimmung mit den vorgenannten Regelungen keine Aufklärungspflicht. Anders zu bewerten wäre die Rechtslage für die Applikation von Benzylpenicillin-Präparaten, wenn man die getroffenen Annahmen akzeptiert. Danach wären mit mindestens 0,11 % schwere UAW *gelegentlich* und mit mindestens 0,01 % Todesfälle *selten* (aber nicht mehr sehr selten) zu erwarten. Selbst wenn die Berechnungen theoretisch sind, sollte vor der Injektion von Benzylpenicillin-Präpa-

raten die Indikationsstellung geprüft und eine gesonderte Risikoauflärung des Pferdebesitzers erwogen werden. Wie bei i.v.-verabreichten Präparaten (Deegen und Brandt 1997) gilt dies besonders, wenn in der Herstellerangabe auf das Risiko eines anaphylaktischen Schocks mit Todesfolge als mögliche Komplikation hingewiesen wird. Sehr problematisch ist die i.m.-Injektion von Präparaten mit fraglicher Indikation, gleichfalls wie bei i.v.-Applikation (Deegen und Brandt 2003). So kann bei schweren UAW oder Todesfällen nach Injektion von Vitaminpräparaten oder Homöopathika der vernünftige Grund einer notwendigen i.m.-Applikation meist nicht nachvollzogen werden.

Zur Injektionstechnik und -lokalisation bleibt festzustellen, dass aufgrund der ausgewerteten Daten die Verwendung von sterilem Einweginstrumentarium sowie eine desinfizierende Säuberung der Injektionsstelle zur im Verkehr erforderlichen Sorgfalt bei der i.m.-Injektion gehören, Maßnahmen die auch für eine i.v.-Injektion gefordert werden (Deegen und Brandt 1997). Ein Scheren erwies sich grundsätzlich nicht als vorteilhaft, ist aber in Erwägung zu ziehen, wenn sonst keine Säuberung der Injektionsstelle möglich ist. Die Rasur in Verbindung mit Desinfektion sollte wenn, dann entsprechend einer chirurgischen Op.-Feld-Vorbereitung erfolgen, was für eine i.m.-Injektion nicht praktikabel erscheint. Bei unvollständiger Durchführung dieser Maßnahmen ist ein ungünstiger Effekt nicht auszuschließen. Nach Injektionen in die lange Sitzbeinmuskulatur wurden im Vergleich zur Vorderbrust- und seitlichen Halsmuskulatur weniger häufig UAW beschrieben. Da jedoch alle betrachteten Injektionsstellen Vor- und Nachteile aufwiesen, konnte eine eindeutig zu bevorzugende Lokalisation für die i.m.-Injektion nicht definiert werden.

Abschließend bleibt festzustellen, dass eine vollständige Meldung der beobachteten Komplikationen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach der Anwendung von Tierarzneimitteln durch die Tierärzte sowie eine Erfassung der tierartbezogenen Anwendungen durch die Arzneimittelhersteller die Risikobewertung der Anwendung analog zu humanmedizinischen Vorgaben erheblich verbessern könnte

## Literatur

- Ammann K. (1954): Die forensische Bedeutung der Injektionsschäden. Schweiz. Archiv Tierhkl. 96, 569-579
- Baggot J. D. (1989): Adverse drug reactions and drug interactions. Proc. Of Eleventh Bain-Fallon Memorial Lectures. Equine Pharmacology and Therapy, 62-71
- Bemmann K. (2004): Die Tierärztliche Aufklärungspflicht. Pferdeheilkunde 20, 361-367
- Berge E. und M. Westhues (1969): Tierärztliche Operationslehre, 29. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
- Brandt K. (1993): Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der intravenösen Injektion beim Pferd, Vet. Med. Diss. Hannover, <http://elib.tiho-hannover.de/>
- Brown C. M., J. B. Kanene und R. D. Walker (1988): Intramuskular injection technique and the development of clostridial myositis or cellulitis in horses. J. Am. vet. med. Ass. 193, 668-670
- BfAM (2006): Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2006, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)
- Buschmann H. (1982): Allergie und durch Überempfindlichkeitsreaktionen bedingte Krankheiten beim Haustier. Tierärztl. Prax. 10, 281-289
- Bülllesheim M. S. von (1988): Untersuchungen über die lokale Gewebsverträglichkeit von handelsüblichen Arzneimitteln nach intramuskulärer Injektion beim Schwein. Vet. Med. Diss. Berlin

- Chapmann C. B., Courage P. und Nielson I. L. (1992): The role of procain in adverse reaction to procaine penicillin in horses. *Austr. Vet. J.* 69, 129-133
- Davis E. L. (1987): Adverse drug reactions in the horse. *Vet.Clin. North Am. Large Anim. Pract.* 3, 153-177
- Deegen E. (2003): Intramuskuläre Injektionen und Komplikationen. in: 10. Bpt-Kongress, Münster 2003 Vortragsband Kleintiere, Pferd, 100-101
- Deegen E. und Brandt K. (1997): Unverträglichkeitsreaktionen nach intravenöser Behandlung beim Pferd. *Pferdeheilkd.* 13, 165-169
- Eikmeier H. (1973): „Aseptische Nekrosen“ nach i.m. Injektionen beim neugeborenen Welpen. *Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr.* 86, 413-414
- Eikmeier H. (1975): Grundsätzliches zur tierärztlichen Haftpflicht-Schadensfälle nach i.m. Injektionen. in: 4. Arbeitstagung d. Dtsch. Veterinärmed. Ges., Fachgruppe Pferdekrankheiten, München, 174-195
- Eikmeier H. (1976): Stellungnahme zur Arbeit „Erfahrungen mit der i.m. Injektion in die seitliche Halsmuskulatur beim Pferd“ von R. Tronicke. *Prakt. Tierarzt* 4, 220-224
- Eikmeier H. (1981): Gesundheitsschäden durch Arzneimittel. *Tierärztl. Praxis* 9, 141-151
- Eikmeier H. (1990): Allgemeine Sorgfaltspflicht des Tierarztes. in: Eickmeier, H., E. Fellmer u. H. Moegle (Hrsg): *Lehrbuch der gerichtlichen Tierheilkunde* 1. Aufl. Verlag Parey, Berlin, Hamburg
- English P. B. (1958): Penicillin blood levels in the horse with fortified benzathine. *Aust. Vet. J.* 34, 82-88
- Franzenburg E. (1955): Haftpflichtschäden aus der Praxis des Tierarztes: Zusammengestellt nach erstatteten Gutachten. Verlag Schaper, Hannover
- Garbade P. (1981): Veränderungen der Muskulatur nach intramuskulären Injektionen beim Pferd. *Vet. Med. Diss. Hannover*
- Gabka J. (1977): Techniken der intramuskulären Injektion. in: J. Gabka (Hrsg.): *Injektions- und Infusionstechnik*. 4. Aufl., Verlag de Gruyter, Berlin, New York.
- Gängel H. (1978): Injektionen. in: Dietz et al. (Hrsg): *Anästhesie und Operationen bei Groß- und Kleintieren*. 4. Auflage Verlag Enke, Stuttgart
- Gehlen H., M. Venner, P. Wohlsein und E. Deegen (1999): Pararashbrand bei einem Pony nach intramuskulärer Injektion. *Pferdeheilkunde* 15, 430-433
- Gerber H., P. Tercier und A. Müller (1980): Injektionstechnik und Injektionsfolgen beim Pferd. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 122, 205-215
- Geyer P. (1982): Untersuchungen über Gewebereizungen und Nekrosen bei Kälbern nach intramuskulärer Injektion von bakteriellen Präparaten. *Vet. Med. Diss. München*
- Gray A. K. (1998): Suspected adverse reactions 1997. *Vet. Rec.* 143, 60-61
- Gray A., C. Evans und U. A. Kidd (1990): Suspected adverse reactions to medicins during 1989. *Vet. Rec.* 126, 376-378
- Hague B. A., C. M. Honnas, R. B. Simpson und J. G. Pelosco (1997): Evaluation of skin bacterial flora before and after aseptic preparation of clipped and nonclipped arthrocentesis sites in Horses. *Vet. Surg.* 26, 121-125
- Hapke H.-J. (1970): Unbeabsichtigte Arzneimittelwirkungen. *Tierärztl. Umsch.* 25, 163-167
- Hapke H.-J. (1981): Störwirkungen bei Arzneimitteln. *Dtsch. tierärztl. Wochr.* 88, 274-276
- Hoffmann A., W. A. Mergel und A. Cußler (2003): Unerwünschte Wirkungen nach Applikation immunologischer Arzneimittel beim Tier. Zusammenfassung der Meldungen im Zeitraum 1998-2002, DTBL. 1246-1251
- Hoffmann A., W. A. Mergel und A. Cußler (2005): Unerwünschte Wirkungen nach Applikation immunologischer Arzneimittel beim Tier. Zusammenfassung der 2003 eingegangenen Meldungen, DTBL. 14-16
- Jaksch W. und E. Glawischmig (1990): Intramuskuläre Injektion. in: *Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haus- und Heimtiere*. 3. Auflage, Verlag Parey, Berlin, Hamburg
- Kern O. (1987): Lokalverträglichkeit von Arznei- und Arzneihilfsstoffen bei intramuskulären Injektionen. *Tierärztl. Umsch.* 42; Teil 1, 768-775; Teil 2, 912-916; Teil 3, 971-972
- Koller A. (1947): Injektion und Infektion. *Vet. Med. Diss. Zürich*
- Kollowa T. (1991): Die intramuskuläre Injektion beim Pferd. *Prakt. Tierarzt*, 11, 1003-1005
- Kroker R. (1988): Arzneimittelwirkungen bei der Kombinationstherapie. *Prakt. Tierarzt*, 69, 46-53
- Löscher W., F. R. Ungemach und R. Kroker (2003): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 6. Auflage, Verlag Parey, Berlin, Hamburg
- Mayr A. (1987): Postvaccinale Komplikationen. *Pro veterinario* 3, 10
- McCann J. L. (1995): Fatal idiosyncratic reaction in a pony following the parenteral administration of antimicrobials. *Equine vet. Educ.* 7, 81-85
- Mueller D. und J. Noxon (1990): Anaphylaxiy: Pathophysiology and treatment. *The Compendium Small Animal* 12, 157-169
- Ndiritu C. G. und L. R. Enos (1977): Adverse reactions to drugs in a veterinary hospital. *J.vet. Pharmacol. Therap.* 20, 105-110
- Perron M.-F., A. Gröne und O. M. Lepage (2000): Severe muscle necrosis in seven horses associated with intramuscular penicillin injection. *European J. Of vet. Pathology*, Vol. 6, 25-29
- Pfalzgraf S. (2005): Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der intramuskulären Injektion beim Pferd. *Med. Vet. Diss. Hannover*, <http://elib.tiho-hannover.de/>
- Puyt J. D. (1986): Durch Antibiotika und Antibiomimetika verursachte iatrogene Unfälle bei Equiden. *Pro veterinario* 3, 9-12
- Rasmussen F. und O. Svendsen (1976): The tissue damage and concentration at the injection site after intramuscular injection of chemotherapeutics and vehicles in pigs. *Res. in vet. Science.* 20, 55-66
- Rijkenhuizen A. (2003): Kann man ohne Risiko intraartikulär injizieren? in: 10. Bpt-Kongress, Münster 2003 Vortragsband Kleintiere, Pferd, 102-104
- Roemmele O. (1961): Bei Injektionen sind sterile Spritzen und Kanülen zu verwenden. *Tierärztl. Umsch.* 16, 238-242
- Rossdale P. (1981): Injektionen. in: Rossdale, P. (Hrsg): *Pferdepraxis*, Verlag Enke Stuttgart, 144-149
- Senger-Weil M. und C. Ibrahim (2004): Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Sammlung und Auswertung von Berichten über unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln - Ergebnisse und Schwerpunkte 2002, DTBL, 8-16
- Senger-Weil M. und C. Ibrahim (2005): Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Sammlung und Auswertung von Berichten über unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln - Ergebnisse und Schwerpunkte 2003, DTBL, 270-278
- Stanek C. (2003): Zur tiefen Infiltration der langen Rückenmuskulatur beim Pferd: Komplikationen und forensische Aspekte. *Pferdeheilkunde* 19, 46-48
- Swidler G. (1971): *Handbook of drug interactions*. Wilay interscience, New York, zit. nach G. A. Eckhoff (1980)
- Tjälve H. (1997): Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991-1995. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 20, 105-110
- Tronicke R. (1976): Erfahrungen der i.m.-Injektion in die seitliche Halsmuskulatur beim Pferd. *Prakt. Tierarzt* 57, 12-14
- Willener A. W. (1948): *Mechanik der Injektion und Verunreinigung des Strichkanals*. Bern, tierärztl. Hochsch., Diss.
- Wintzer H.-J. (1980): Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Pferd. *Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr.* 93, 241-243
- Wissdorf H., H. Gerhards und B. Huskamp (2002): *Praxisorientierte Anatomie des Pferdes*. 2. Auflage Verlag Schaper, Hannover
- Zeller R. (1958): Über die Haftpflicht des Tierarztes bei Injektionen. *Prakt. Tierarzt* 39, 10-13
- Zeller R. (1984): Anaphylaktoide Reaktionen bei Injektionen. *Collegium veterinarium* XV. 28-30

Prof. Bernhard Ohnesorge  
Klinik für Pferde  
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover  
Bischofsholer Damm 15  
30173 Hannover  
bernhard.ohnesorge@tiho-hannover.de