

# AEHA

Anwenderbündnis zum Erhalt homöopathischer Arzneimittel

Kontaktadresse:  
Carl Classen  
Kirchstraße 10  
76229 Karlsruhe

Tel. 0721 / 46 32 35  
Fax 0721 / 46 44 109  
cc@arscurandi.de

## Fakten zu Homeopathic Teething Tablets

**Auswertung der 1993-2016 bei der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA eingegangenen Verdachtsmeldungen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)**

**Ergänzende Informationen zur AEHA-Stellungnahme von März 2017 „Sicherheit homöopathischer Arzneimittel in Europa gewährleistet“.**

### Verdachtsmeldungen und schwankende Inhaltsstoffe

Im Jahre 2010 sammelten sich bei der US-Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) zahlreiche UAW-Verdachtsmeldungen zu *Hyland's Teething Tablets*.<sup>1</sup> In den Vorjahren war es mit meist nur ein bis zwei jährlichen Meldungen eher „ruhig“ gewesen. Dann aber lenkten Verdachtsfälle die Aufmerksamkeit auf das Präparat. Der Hersteller reagierte und änderte die Potenzgrade aller Inhaltsstoffe; insbesondere wurde *Belladonna* (Atropa belladonna) von D3 auf D12 geändert. In den Folgejahren gab es weiterhin UAW-Verdachtsmeldungen, jedoch deutlich weniger.

Die Laboranalysen zu den bis 2010 hergestellten Präparaten sind uns nicht bekannt, der damaligen Warnung der FDA zufolge wurden aber bereits inkonsistente Werte gefunden (keine Angaben zu den gefundenen Werten). 2016 ließ die FDA dann wiederum Analysen durchführen und fand in zwei homöopathischen Präparaten mit der Indikation Zahnungsbeschwerden („*CVS Health Homeopathic Infants' Teething Tablets*“ und „*Hyland's Baby Natural Relief Teething Tablets*“ extrem unterschiedliche Konzentrationen von Atropin und Scopolamin. Die Werte schwanken zwischen 1.100 ng bzw. 390 ng Scopolamin pro Tablette bis „unterhalb Nachweisgrenze“ für das CVS-Präparat, in den untersuchten Hyland's Präparaten wurden max. 53,4 ng Scopolamin gefunden. Bei Einhaltung der von den Herstellern angegebenen Rezeptur hätten in keiner der Tabletten Alkaloide nachweisbar sein dürfen.

Schauen wir uns bei den bisher bekannten 411 Verdachtsmeldungen, die auf der FDA-Homepage veröffentlicht wurden, einmal die zeitliche Verteilung genauer an (Tabelle 1 Folgeseite):

1

[www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/cderfoiaelectronicreadingroom/ucm548787.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/cderfoiaelectronicreadingroom/ucm548787.pdf)

[www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/cderfoiaelectronicreadingroom/ucm548711.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/cderfoiaelectronicreadingroom/ucm548711.pdf)

[www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/cderfoiaelectronicreadingroom/ucm548712.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/cderfoiaelectronicreadingroom/ucm548712.pdf)

Die Träger:



**BKHD**

Bund  
klassischer  
Homöopathen  
Deutschlands  
e. V.

Deutscher Zentralverein  
homöopathischer Ärzte



**DZVhÄ**

Deutscher  
Zentralverein  
homöopathischer  
Ärzte e. V.



**VKHD**

Verband  
klassischer  
Homöopathen  
Deutschlands e. V.

Bankverbindung: BKHD e.V., Konto 9 48 63 74 bei der Kreissparkasse München Starnberg, BLZ 702 501 50

Tabelle 1 Verdachtsmeldungen Teething Products

Jahr	1993	2003	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	?	SUMME
Hyl. Teeth. Tbl alt	1	1	2	1	2	4	11	121	12	8	12	16	15	4	11	221
Hyl. Teeth. Tbl neu									5	20	20	34	37	19	5	140
Hyl. Tbl alt o. neu									2		2				1	5
Hyl. Nighttime													5		3	8
Hyland's Gel (allein)								1	1		4		1	2	1	10
CVS																0
Hyl. Tiny Cold														1		1
Humphreys								1	4							5
Baby Orajel								2	4	2		2	2	1		13
Nicht zuzuord.														1	7	8
<b>Gesamtzahl</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>125</b>	<b>28</b>	<b>30</b>	<b>38</b>	<b>52</b>	<b>60</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>411</b>

Rot: alle Präparate, in deren Rezeptur Belladonna vorkommt

## Ergebnisse unserer Durchsicht aller Verdachtsmeldungen

Schon bei der ersten Sichtung fiel uns auf:

- es sind auch Meldungen zu Präparaten ohne Belladonna mit dabei,
- ein Fall kommt unter den UAW-Meldungen gleich fünfmal vor,
- die Meldungen sind häufig recht vage,
- die Kriterien für die Kategorie „schwerwiegend“<sup>2</sup>, die teilweise vom Melder angekreuzt wurde, sind bei den entsprechend eingeordneten Verdachtsmeldungen nicht immer erfüllt.

Teilweise ist dies mit den Eigenheiten einer Sammlung von UAW-Verdachtsmeldungen und dabei zu erwartenden Unregelmäßigkeiten zu erklären.

Wesentlich interessanter:

Unter den UAW-Meldungen ist das CVS-Präparat gar nicht vertreten, trotz 20fach höherer Werte in den Laboranalysen. Auch wenn wir nichts über die Verkaufszahlen der Präparate wissen, ist das merkwürdig.

Den Löwenanteil haben offensichtlich die Teething Tablets der Fa. Hyland's (374 von 411). Und an der Spitze liegt eindeutig das Präparat nach alter Rezeptur mit 221 Meldungen.<sup>3</sup>

Allerdings gibt es auch nach 2010 noch auffällig viele UAW-Meldungen.

Konzentrieren wir uns also auf die Teething Tablets der Fa. Hyland's und die als schwerwiegend gemeldeten Fälle, und schauen nur diese genauer an (Tabelle 2 Folgeseite):

<sup>2</sup> Schwerwiegende Nebenwirkungen sind per Definition: Krankenhauseinweisung, Lebensbedrohlichkeit, Tod, dauerhafter Schaden, kongenitale Anomalien – und andere ernste medizinische Probleme

<sup>3</sup> Die Unterscheidung zwischen altem und neuem Präparat erfolgte anhand des Jahres der Meldung, des Namens (alt: Hyland's Teething tablets; neu: Hyland's Baby teething tablets) und anhand der teilweise auf dem Meldebogen abgebildeten Produktschans

Tabelle 2	Serious Cases Teething Tablets der Fa. Hyland's															
Jahr	1993	2003	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	?	Summe
Alte Rezeptur	1	1	2	1	2	4	11	90	9	8	11	11	10	4	11	176
Neue Rezept.									5	18	20	33	37	18	5	136
Hyl.Nighttime													5		3	8
Nicht zuzuord.											2				1	3
<b>Gesamtzahl</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>90</b>	<b>14</b>	<b>26</b>	<b>33</b>	<b>44</b>	<b>52</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>323</b>

Auch wenn die Zahlen ab 2010 etwas anders zu bewerten sind – da hier auch Meldungen durch die erste Warnung der FDA hervorgerufen werden – wird hier doch deutlich, dass zumindest viele Serious-Meldungen auch nach 2010 auf die alte Rezeptur zurückgehen – was zunächst mal überraschend ist! Die alte Rezeptur ist seit 2010 gar nicht mehr im Handel und wurde mit hoher Wahrscheinlichkeit nach 2010 kaum noch verwendet; im Verhältnis dazu ist sie deutlich überrepräsentiert in den UAW-Meldungen. Damit richtet sich der Blick auf die alte Rezeptur.

### Die Daten entlasten die neue Rezeptur

Noch deutlicher wird das – wenngleich Fallzahlen alleine kein eigentlicher Beleg sind – wenn man sich nur die Verdachtsmeldungen zu den zehn Todesfällen genauer ansieht.

In Rot die alte Rezeptur, in Grün die neue Rezeptur. In Grau zwei sonstige Fälle, die gar keine Todesfälle waren!

Fallnummer (Case ID)	Jahr	Produkt	Bemerkungen
9282659	2007	Hyland's Teething tablets	Fall vom (16.09.2007) - gemeldet in 2010 (02.11.2010) - Männlich; 3 Monate Kind starb an Krämpfen im Krankenhaus; Fieber (102 K)
7744127	2010	Hyland's Teething tablets	Meldung 17.10.2010 - Einnahme vom 13.10.2010 bis 16.10.2010 1-2 Tabletten nach Bedarf - Männlich; 4 Monate - Meldung der Großeltern - Sind sich nicht sicher - Haben von dem Rückruf gehört - Kind hatte Hufeisenniere
7756528	2010	Hyland's Teething tablets	(Meldung 15.04.2010) -Einnahme zwischen 01.12.2009 und 15.04.2010; 2-3 Tabletten alle 4 Stunden - Männlich; 14 Monate - Todesursache „cardiovascular collapse of unknown etiology“ - Eltern haben von der FDA Warnung gehört
7763555	2010	Hyland's Teething tablets	(Meldung 16.12.2010) - Einnahme von 31.05.2010 bis 17.06.2010; 2-3 Tabletten 4x tgl. - Weiblich; 14 Monate - Lethargisch; schläfrig am Morgen; Kind ging wieder schlafen und wurde tot im Bett aufgefunden (17.06.2010) - Kind litt an hereditärer Spherocytosis
9314081	2010	Baby Orajel Nighttime	(Meldung 26.07.2010) - Benzocainhaltiges Gel; Kein belladonnahaltiges Produkt! - Weiblich; 16 Monate - Krämpfe - Antiepileptika - Kind scheint nicht verstorben zu sein? - „Death“ wurde fälschlicherweise angekreuzt
9026575	2012	Hyland's Teething Tablets	(Meldung 17.10.2012) - Weiblich; 8 Monate - Einnahme 2 Wochen
8901821	2012	Hyland's Baby Teething Tablets	(Meldung 18.10.2012) - Unbekanntes Kind - Anfrage eines Detektivs im Auftrag eines Hospitals, welches über den Rückruf von Hyland's Teething tablets und die Belladonnaproblematik informiert war. Detektiv sagte, dass das Hospital nicht automatisch einen Zusammenhang sieht und nur die Information über das Herstellungsdatum haben wollte. Neue Rezeptur!

9325460	2013	Hyland's Teething Gel	(Meldung 11.05.2013) - Männlich; 9 Monate - Anwendung von 28-04.2013 bis 19.05.2013 - Krämpfe und Zuckungen - „Death“ wurde fälschlicherweise angekreuzt
9820308	2013	Hyland's Teething Tablets	(02.12.2013) - Gemeldet in 2014 - Männlich; 5 Monate - Gemeldet von Großeltern, nachdem sie über Belladonna- Effekte gelesen hatten - Tod im Schlaf; Fieber (102 K) - Todesursache: Akutes Herz-Lungen versagen (acute cardiac pulmonary arrest)
10723317	2014	Hyland's Baby Teething Tablets	(09.07.2014) Weiblich; 9 Monate - 2 Tabletten; im Mund zerdrückt „crushed in mouth“; anschließend wurde Flasche gegeben - 45 min später lag Kind tot im Bett; neben ihr etwas Erbrochenes - Todesursache: unbekannt (Aspiration??). Mutter hat keine medizinische Diagnose und keine Todesursache auf dem Totenschein, vermutet aber einen Krampf; hat im Internet recherchiert hat, dass Belladonna Krämpfe verursacht. Neue Rezeptur! Keine Charge bekannt, daher war keine Analytik möglich.

Die alte Rezeptur rückt hier, zumindest optisch, noch deutlicher in den Vordergrund. Eine Todesfall-Verdachtsmeldung zur neuen Rezeptur ist völlig vage (Anfrage des Detektivs ohne irgendwelche weiteren Angaben zu dem Fall), die andere hinsichtlich Zusammenhangs vage; ein toxikologischer Zusammenhang ist schon aufgrund der Dosis mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Schon eher vorstellbar wäre eine Aspiration der Tabletten bzw. des Inhalts des Babyfläschchens, welches danach verabreicht wurde.

Auch bei der Gesamtbetrachtung aller Verdachtsmeldungen (nicht nur Tod) wird deutlich, dass ein Zusammenhang – wenn er bei der teilweise sehr dünnen Datenlage überhaupt bewiesen werden kann – eher die alte Rezeptur betrifft.

Durch das Gros der Verdachtsmeldungen ziehen sich Symptome wie Krämpfe (meistens), schwere Obstipation, neurologische Auffälligkeiten, Schläfrigkeit und Agitiertheit, Rotfärbung der Haut sowie Ausschläge.

Eine Belladonna-Symptomatik lässt sich da nicht wegdiskutieren. Allerdings können die genannten Symptome dem Prinzip nach auch durch Fieber und weitere Ursachen ausgelöst werden. Und bis zu einem gewissen Grade hat natürlich auch die Warnung der FDA von 2010 und deren Inhalt (*“symptoms such as seizures, difficulty breathing, lethargy, excessive sleepiness, muscle weakness, skin flushing, constipation, difficulty urinating, or agitation after using Hyland's Teething Tablets”*) weitere Meldungen induziert und diese auch inhaltlich beeinflusst. Insbesondere für das Präparat nach neuer Rezeptur scheint uns das eine plausible Erklärung.

Zur vollständigen Aufklärung wären daher weitere Untersuchungen erforderlich. Hier können wir nur die bereits vorliegenden Daten von von pharmakologisch-toxikologischer und pharmazeutischer Seite her diskutieren.

Für die alte Rezeptur liegen uns leider keine Labor-Ergebnisse vor. Unterstellt man jedoch ähnliche Voraussetzungen der Herstellung wie sie bei der neuen Rezeptur wahrscheinlich sind, nämlich:

- (a) nachlässige Vermischung anstelle gründlicher, stufenweiser Potenzierung,
- (b) in der Folge vergleichbare Konzentrations-Schwankungen,

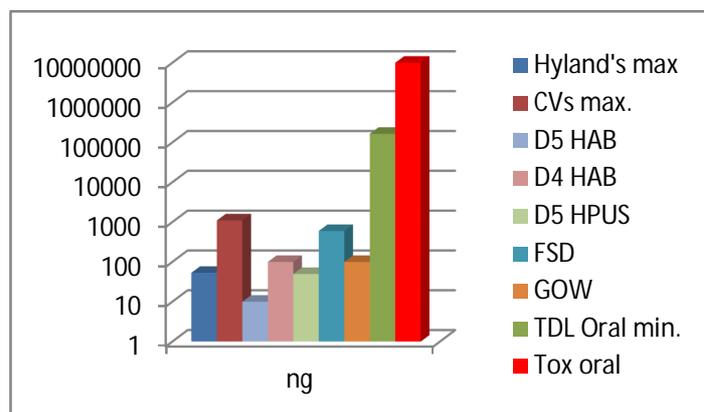
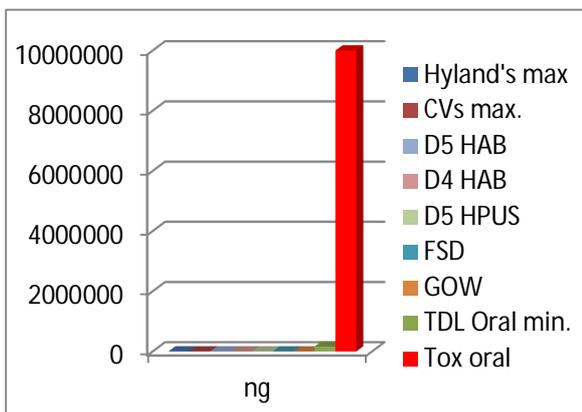
dann kommt man durchaus in einen toxischen Bereich. Unter pharmazeutisch-technischen Gesichtspunkten scheint uns eine Herstellung durch bloße Zumischung der Ausgangsstoffe in die Gesamtmenge der später zu Tabletten gepressten Laktose, statt sequenzieller Verreibung zunächst kleiner Teilmengen durch sämtliche Potenzstufen hindurch, als naheliegend mögliche Ursache der extremen Konzentrations-Schwankungen in den von der FDA 2010 beauftragten Analysen.

Für die neue Rezeptur scheint ein Zusammenhang aber schon aus toxikologischen Erwägungen extrem unwahrscheinlich.

Vergegenwärtigen wir uns auch noch einmal die toxikologischen Daten

	ng		Quelle	
Hyland's max	53,4	Scopolamin	FDA-Lab	
CVs max.	1.100	Atropin	FDA-Lab	
Bell. D5	10	Belladonnaalkaloide berechnet als Hyoscyamin	HAB	Alkaloidgehalt in 1 g Belladonna D5, hergestellt nach HAB Vorschrift 2a
Bell. D4	100	Belladonnaalkaloide berechnet als Hyoscyamin	HAB	Alkaloidgehalt in 1 g Belladonna D4 hergestellt nach HAB Vorschrift 2a
Bell. D5	50	Belladonnaalkaloide berechnet als Hyoscyamin	HPUS Class C	Alkaloidgehalt in 1 g Belladonna D5 hergestellt nach HPUS
FSD	Täglich 600 ng/ 3kg neonate/ day	Atropin	First list of FSD (HMPWG-Homepage)	Entspricht 10 g einer D5 hergestellt nach HAB bzw. Ph.Eur. 1.1.3 <sup>4</sup>
GOW	100		TrinkwV	Trinkwasser ist das am besten kontrollierte Lebensmittel. Der Gesundheitliche Orientierungswert (GOW) 0,1 µg/l ist ein allgemeiner Vorsorgewert für Stoffe, die toxikologisch nicht hinreichend bewertet sind. Seine Höhe ist so bemessen, dass nach menschlichem Ermessen auch die langfristige Einnahme nicht zu gesundheitlichen Risiken führt.
TDL Oral min.	165.000	Atropin	ChemIDplus-Datenbank	TDL oral: die niedrigst bekannte toxikologisch wirksame Dosis für Atropin liegt bei 33 µg/ kg, das sind 33.000 ng/kg Körpergewicht - und umgerechnet auf einen 5 kg schweren Säugling 165.000 ng <sup>5</sup>
Tox oral	10.000.000	Atropin	Hagers	Die tödliche Dosis für Kleinkinder kann bei weniger als 10 mg Atropin liegen <sup>6</sup>

Und stellen diese auch noch grafisch dar - dann sind die Werte so unterschiedlich, dass sie sinnvoll nur mit einer logarithmischen Skala dargestellt werden können.



<sup>4</sup> [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/01-About\\_HMA/Working\\_Groups/HMPWG/2016\\_11\\_HMPWG\\_First\\_List\\_of\\_FSD.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/HMPWG/2016_11_HMPWG_First_List_of_FSD.pdf)

<sup>5</sup> <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/51-55-8>

<sup>6</sup> Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer-Verlag 1995

Die gefundenen Maximal-Werte bei Hyland's liegen etwa im Bereich der D5 (hergestellt nach HPUS) und zwischen D4 und D5 hergestellt nach HAB Vorschrift 2a und unterhalb des „Gesundheitlichen Orientierungswertes“ (GOW) der Trinkwasserverordnung (dort bezogen auf beliebige Stoffe ungeklärter Toxikologie mit unbekanntem kumulativen Effekten für andere Substanzen).

Der Abstand zu toxischen Werten (TDL oral) liegt für Hyland's Baby Teething Tablets bei drei Zehnerpotenzen (1:1000)!

Und der Abstand zu tödlichen Werten dann bei etwa zwei weiteren Zehnerpotenzen!

Unter den Verdachtsmeldungen erscheinen uns echte Fälle schwerer Nebenwirkungen bei der alten Rezeptur und vergleichbaren Herstellungsfehlern, wenngleich sie nicht erwiesen sind, doch wenigstens plausibel. Erhebliche Nebenwirkungen durch Präparate nach der neuen Rezeptur erscheinen uns hingegen extrem unwahrscheinlich. Wenn ein fieberndes Kind einen Krampfanfall bekommt, gibt es unter Umständen noch andere plausible Erklärungen, als eine Atropin-Intoxikation.

## Unser Resümee

Es wird dann klar –

- dass es mit hoher Wahrscheinlichkeit *keinen* kausalen Zusammenhang gibt zwischen den gefundenen Werten in den aktuellen Präparaten und UAWs

Gegen einen solchen Zusammenhang spricht allein schon die Tatsache, dass für das CVS-Präparat keine UAW-Meldungen vorliegen (trotz 20fach höherer Dosis gegenüber dem Hyland's Präparat)

Auf der anderen Seite:

- Wenn es ähnlich dramatische Konzentrations-Schwankungen, wie in den veröffentlichten Labor-Analysen der FDA beobachtet, schon bei dem alten Präparat gab und damit verbunden entsprechende Herstellungsfehler, dann könnten damit durchaus toxikologisch relevante Dosen erreicht worden sein.

Unterm Strich aber:

- Es ist nicht sehr klar, warum die FDA ausgerechnet jetzt reagiert, wo die Zahl der UAW-Verdachtsmeldungen allmählich zurückgeht (bedingt auch dadurch, dass die Bestände an dem Alt-Präparat in einzelnen Haushalten doch weggeworfen wurden oder weitgehend aufgebraucht sind). Definitiv neu sind die jetzt 2016 ermittelten Laborergebnisse und für sich ein bereits hinreichender Grund für einen Produktrückruf. Etwas unklar ist aber, warum nicht bereits 2011 das neue Präparat untersucht wurde, angesichts der bereits 2010 gefundenen Inkonsistenzen. Schwer nachvollziehbar ist auch, warum die Laborergebnisse von 2010 jetzt nicht ebenfalls veröffentlicht wurden.
- Klüger wäre es aus unserer Sicht, bereits 2011 Auflagen für die Herstellung und eine Chargenprüfung zu erteilen und deren Einhaltung zu kontrollieren.

Und die aktuelle Warnung der FDA hätte sich VOR ALLEM auf die Restbestände des Altpräparates beziehen müssen!

Auf der Folgeseite noch Unterschiede HPUS - HAB

## Unterschiede HPUS – HAB

Es gibt einige Unterschiede des amerikanischen homöopathischen Arzneibuchs HPUS zum deutschen HAB, die auch bei nominell gleicher Potenzstufe zu einem unterschiedlichen Endprodukt führen. Dies betrifft auch Produkte, die Tiefpotenzen von *Atropa belladonna* enthalten.

1. Eine Verreibungszeit von 1 Stunde schreibt das HPUS im Gegensatz zum HAB nicht vor, verrieben werden muss nur solange „wie nötig“.

Dem Eindruck nach wurde diese Vorschrift hier auch extrem „großzügig“ ausgelegt. Die gemessenen Konzentrationsschwankungen sind uns eigentlich nur erklärbar, wenn keine wirkliche Verreibung stattgefunden hat, sondern lediglich eine Durchmischung. In diesem Fall auch eine sehr nachlässige Durchmischung der Ausgangsstoffe womöglich gleich in der Gesamtmenge der später zu Tabletten gepressten Laktose, statt sequenzieller Verschüttelung bzw. Verreibung zunächst kleiner Teilmengen durch sämtliche Potenzstufen hindurch. So wäre ohne weiteres erklärbar, dass es in der Gesamtmasse zu lokalen Unterschieden im Pflanzengehalt kommt, die dann zu extremen Konzentrationsschwankungen im Endprodukt führen.

2. Das HPUS lässt die Wahl zwischen Frischpflanze und getrockneter Pflanze zur Herstellung der Urtinktur, das HAB schreibt die Verwendung der Frischpflanze vor. Dies bedingt Unterschiede insbesondere des Atropin-Gehalts, da Atropin nicht in der frischen *Belladonna*-Pflanze enthalten ist, sondern erst durch Racemisierung beim Trocknen entsteht und weil der Alkaloidgehalt (bezogen auf das Gewicht) der getrockneten Pflanze ohnehin höher ist.
3. Eine der nach HPUS möglichen Urtinkturen (Class C) entspricht einer D1, wobei die D1 hergestellt nach Vorschrift 2a des HAB (jetzt Vorschrift 1.1.3 des PhEur) nochmal mit Ethanol zur D1 verdünnt werden muss. Resultat ist ein höherer Alkaloidgehalt in einer nach HPUS hergestellten D1 und in allen weiteren Potenzen.

Susann Buchheim (Apothekerin, Heilpraktikerin und Fachpharmazeutin für Toxikologie)

Carl Classen (Heilpraktiker)

im April 2017

