

# Unerwünschte Tierarzneimittelwirkungen

Autor(en): **Rohner, K. / Demuth, D.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **136 (1994)**

Heft 9

PDF erstellt am: **28.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592394>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Unerwünschte Tierarzneimittelwirkungen

K. Rohner, D. Demuth

## Zusammenfassung

Es werden vier häufig eingesetzte Wirkstoffe vorgestellt, über die in den letzten Jahren gehäuft Meldungen von unerwünschten, zum Teil schwerwiegenden Arzneimittelwirkungen bei verschiedenen Tierarten eingegangen sind. Für die Vermeidung ähnlicher Zwischenfälle werden spezielle Massnahmen oder alternative Therapien vorgeschlagen.

**Schlüsselwörter:** Metronidazol – Polyvinylpyrrolidon – Oxytetracyclin – Trimethoprim-Sulfonamide – Novaminsulfon – Metamizol – Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

## Adverse drug reactions

We report cases of adverse reactions, some of which serious, of four frequently used therapeutic substances in several animal species. In order to avoid similar cases we discuss special measures or alternative therapies.

**Key words:** metronidazole – polyvinylpyrrolidone – oxytetracycline – trimethoprim-sulfonamide – novaminsulfone – metamizol-dipyrone – adverse reactions

## Einleitung

Wir beabsichtigen, in Zukunft sporadisch in kurzen, praxisorientierten Artikeln über gehäuft vorkommende, wenig bekannte oder besonders gefährliche Nebenwirkungen von Tierarzneimitteln zu berichten. Grundlage dazu sind Meldungen von Kollegen aus der Praxis, welche uns seit dem Erscheinen eines entsprechenden Aufrufes zusammen mit einem Erfassungsformular (Rohner, 1993) gehäuft solche Beobachtungen melden. Das Funktionieren unseres «Spontanmeldesystems» ist nur möglich, wenn die Praktiker wichtige Nebenwirkungen möglichst gut beobachten, beschreiben und uns vollständig über Anamnese und Behandlung informieren.

## Metronidazol (Hund, Katze)

Metronidazol wird in der Kleintierpraxis bei vermuteter beziehungsweise diagnostisch abgesicherter Giardiasis eingesetzt. Weitere Einsatzgebiete sind die Therapie der chronisch ulzerativen Kolitis beim Hund und die Propy-

laxe oder Therapie von durch Anaerobier ausgelösten Infektionskrankheiten.

Uns wurde ein Fall eines Hundes berichtet, der während vier Wochen täglich mit 75 mg Metronidazol pro kg Körpergewicht behandelt wurde. Nach dieser Periode wurde das Tier mit Ataxie an allen 4 Gliedmassen, Hyperreflexie, Hyperästhesie und gestörter Propriozeption vorgestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren Liquorbefund und Myelogramm unauffällig. Ein Absetzen des Medikamentes führte innert 3 Tagen zum Verschwinden der Symptome.

Dow et al. (1989) beschreiben fünf Fälle von systemischen Intoxikationen beim Hund nach der Gabe von Metronidazol in Dosen zwischen 67 und 129 mg/kg Körpergewicht. Bei allen fünf Tieren traten zentralnervöse Symptome (Ataxie, vertikaler, positioneller Nystagmus) zwischen 6 und 12 Tagen nach Therapiebeginn auf. Zwei der fünf Tiere wurden euthanasiert, während die andern sich nach Absetzen des Medikamentes erholten. Reversible zentralnervöse Symptome sind auch bei Katzen nach Gabe von 48–63 mg/kg Körpergewicht bereits ab einer Therapiedauer von 5 Tagen beschrieben (Saxon

und Magne, 1993). Der Mechanismus der Toxizität ist nicht bekannt; man weiss aber aus pharmakokinetischen Untersuchungen, dass Metronidazol die Blut-Hirn-Schranke passiert. Histologisch konnten bei den euthanasierten Hunden verschiedene Veränderungen in Vestibularkernen festgestellt werden (Dow et al., 1989).

Die orale Bioverfügbarkeit von Metronidazol ist beim Hund mit 59–100% (Neff-Davis et al., 1981) sehr variabel und die Dosierungsempfehlungen variieren zwischen 50 und 88 mg/kg Körpergewicht pro Tag, d.h. in einem Bereich, wo bereits Intoxikationserscheinungen bei Hund und Katze beschrieben worden sind. Aufgrund der verschiedenen beschriebenen Fälle von Intoxikationen sollte die Tagesdosis von 30–40 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten werden. Dow et al. (1989) beschreiben eine ausreichende Wirksamkeit von 30 mg/kg Körpergewicht verteilt auf drei Gaben sowohl bei Giardiasis als auch bei durch Anaerobier verursachten Infektionen. Beachten sollte man, dass beim Hund die p.o. Bioverfügbarkeit durch gleichzeitige Gabe von Futter erhöht werden kann (Plumb, 1991). Bei der Katze sind bis jetzt keine pharmakokinetischen Daten verfügbar, die Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Für Katzen und kleine Hunde ist es schwierig, die Dosierung mit Tabletten à 250 oder 500 mg einzuhalten; alternativ könnte man dazu einen Metronidazol-Sirup (Elyzol<sup>®</sup>, Metrolag<sup>®</sup>) gebrauchen, welcher 25 mg Metronidazol pro ml enthält oder kleinere Tabletten pressen lassen.

Als alternative Therapie der Giardiasis beim Hund ist kürzlich eine neue Behandlung vorgeschlagen worden (Barr et al., 1993). Die Gabe von Albendazol (4 × im Abstand von 12 h, 25 mg/kg Körpergewicht p.o.) führte in dieser Untersuchung bei 18 von 20 Hunden zu einer klinischen und parasitologischen Heilung. Albendazol wird in Entwicklungsländern zur Therapie der Giardiasis bei Kindern eingesetzt (Hall und Quamrun, 1993). Im Vergleich dazu ist die Wirksamkeit von Metronidazol (2 × 22 mg/kg während 5 Tagen) beim Hund mit 67% bei einer vergleichbar tiefen Untersuchungszahl deutlich geringer (Zimmer und Burrington, 1986). Sowohl Metronidazol wie auch Albendazol sollten bei trächtigen Tieren nicht eingesetzt werden, da keine Untersuchungen über deren Teratogenität beim Hund bestehen.

## Polyvinylpyrrolidon (Hund)

Insgesamt wurden uns 4 Fälle von unerwünschten Wirkungen nach intravenöser Engemycin<sup>®</sup>-Gabe (10–25 mg/kg KG) beim Hund gemeldet, welche sich in Ablauf und in der Symptomatik stark glichen. Engemycin<sup>®</sup> enthält Oxytetracyclin als Wirkstoff und Polyvinylpyrrolidon (PVP) als Hilfsstoff. Die Tiere waren 2–3 Minuten nach Abschluss der langsamen i. v. Injektion nicht mehr ansprechbar, zeigten eine starke Rötung der Haut, eine markante Atem- und Herzfrequenzzunahme und entwickelten z.T. Ödeme an Kopf und Gliedmassen. Alle

Tiere überlebten den Zwischenfall nach symptomatischer Therapie. Die Symptomatik und der zeitliche Ablauf passen zu einer durch Histamin vermittelten Reaktion. Es ist bekannt, dass PVP bei Hunden sowohl nach intravenöser (Jones et al., 1989) als auch nach intramuskulärer Gabe (Immelman und Dreyer, 1981) zur Freisetzung von Histamin führen kann. Jones und Mitarbeiter (1989) injizierten bis zu 20 mg PVP pro kg Körpergewicht, was zu Symptomen führte, die denen unserer Klinikfälle entsprachen. Ungefähr dieselbe Menge PVP pro kg Körpergewicht erhält ein Hund, wenn man ihm die in den Dosierungsrichtlinien angegebene Menge des Produktes intravenös appliziert.

Der Vertreter von Engemycin<sup>®</sup> weist zwar im Firmenkompendium klar darauf hin, dass das Produkt beim Hund nicht intravenös appliziert werden sollte. Die Dosierungsrichtlinien auf der Durchstichflasche selbst und im Beipackzettel berücksichtigen diese Warnung aber nicht, was eine Informationslücke darstellt.

## Trimethoprim-Sulfonamide (Pferd)

Bereits vor einigen Jahren wurde über ein gehäuftes Auftreten von fatalen Nebenwirkungen nach intravenöser Injektion von Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen beim sedierten Pferd berichtet (Dick und White, 1987; Taylor et al., 1988). Auch bei uns sind solche Fälle bekannt geworden (Meier, 1989). Wegen des gehäuften Auftretens dieser bis heute vom Wirkmechanismus her nicht erklärbaren Interaktion mit Sedativa wird vom Einsatz von Trimethoprim-Sulfonamid Kombinationen bei sedierten Pferden abgeraten.

Gleichzeitig wurden mehrere Fälle von reversiblen oder irreversiblen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach nur ein- bis mehrmaliger intravenöser Injektion von potenzierten Sulfonamiden bei unsedierten Pferden bekannt (Meier, 1989). Wie in den andern Fällen scheint das Auftreten nicht an ein spezielles Produkt gebunden zu sein. Wenn überhaupt Symptome beobachtet wurden, waren sie uneinheitlich; in mehreren Fällen waren unmittelbar nach der Injektion überhaupt keine Symptome beobachtet worden, die Tiere wurden erst nach längerer Zeit tot in der Boxe gefunden. Auch pathologisch-anatomisch konnten in den Fällen, wo eine Sektion durchgeführt wurde, keine gemeinsamen Veränderungen gefunden werden.

Auch im Ausland (Frankreich, Deutschland und England) (Keck, 1993; Ungemach, 1992; Brandt et al., 1994; Gray, 1993) sind in den letzten Jahren vermehrt Fälle von fatalen Nebenwirkungen nach i. v. Applikation von potenzierten Sulfonamiden eingegangen (Ungemach, 1992). Beim Bundesgesundheitsamt in Berlin (Kroker R., 1994) gingen zwischen 1981 bis 1993 69 schriftliche Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach i. v. Applikation bei 91 Pferden ein, wobei bei 42 Tieren Trimethoprim-Sulfonamide beteiligt waren (41 Todesfälle). Im gleichen Zeitraum erfolgten 15 Meldungen nach i. v.-Einsatz anderer Antibiotika und Chemotherapeutika

bei 24 Tieren (12 Todesfälle). Leider existieren keine Zahlen über die Einsatzhäufigkeit der intravenös verabreichten Antibiotika und Chemotherapeutika beim Pferd, so dass diese Zahlen nicht relativiert werden können. Wie bei uns werden auch in Deutschland die Fälle dem BGA freiwillig gemeldet, so dass die obigen Zahlen sehr vorsichtig interpretiert werden müssen. Erst kürzlich wurden Resultate einer Umfrage bei praktizierenden Tierärzten in Deutschland betreffend Komplikationen nach intravenöser Arzneimittelapplikation beim Pferd veröffentlicht (Brandt et al., 1994). Daraus geht hervor, dass der Anteil von unerwünschten Wirkungen nach i. v.-Gabe von potenzierten Sulfonamiden überproportional zu sein scheint.

Aufgrund dieser Erfahrungen hat der Ausschuss für Tierarzneimittel der EG eine Empfehlung (CVMP, 1993) für Trimethoprim-Sulfonamid-Präparate verabschiedet, in welcher kurz zusammengefasst verschiedene Punkte Erwähnung finden. Die intravenöse Gabe von Trimethoprim-Sulfonamid-Präparaten sollte beim Pferd nur erfolgen, wenn:

- die Injektionslösung körperwarm ist,
- die Applikation so langsam wie möglich (d.h. über mehrere Minuten) erfolgt,
- die Indikation therapeutisch gegeben ist,
- keine Sedation vorgenommen wurde und
- an die Möglichkeit einer anaphylaktischen - oder Überempfindlichkeitsreaktion gedacht und entsprechende Vorbereitungsmaßnahmen getroffen werden.

Selbstverständlich taucht die Frage auf, ob mit einem andern Wirkstoff oder einer Wirkstoffkombination bei kleinerem Risiko ein den Trimethoprim-Sulfonamid-Präparaten entsprechendes bakterielles Spektrum abgedeckt werden kann. Ein vor allem bei stationären Patienten oft praktiziertes, vergleichbares Therapieschema ist die intravenöse Gabe von Penicillin-G (bis 50 000 Einheiten/kg Körpergewicht) zwei bis vier mal täglich kombiniert mit der intravenösen Injektion von Gentamicin (10 mg/kg/Tag) verteilt auf eine bis zwei Gaben. In experimentellen Studien mit Ratten konnte gezeigt werden, dass die nephrotoxische Wirkung von Aminoglykosiden umso kleiner wird, je länger das Dosisintervall gewählt

wird (Bennett et al., 1979). Die Eliminationshalbwertszeit beim Pferd ( $t_{1/2\text{el}} = 1.8\text{--}3.5\text{ h}$ ) entspricht ungefähr derjenigen des Menschen ( $t_{1/2\text{el}} = 1.5\text{--}2.5\text{ h}$ ), so dass die dort diskutierten Dosisintervalle (Gilbert, 1991) der täglich einmaligen Gabe von Gentamicin übernommen werden dürfen. Es muss aber betont werden, dass bis jetzt beim Pferd selbst keine klinischen Studien mit diesen Dosisintervallen durchgeführt wurden. Die klinischen Erfahrungen an den Tierspitälern Bern und Zürich mit der Kombination Penicillin-Gentamicin sind aber sehr positiv.

## Novaminsulfon (Pferd)

Die intravenöse Injektion von Novaminsulfon (Dipyron oder Metamizol) in therapeutischen Dosen von 40 respektive 50 mg/kg KG führte bei zwei Pferden kurze Zeit nach Beendigung der Injektion zu unerwünschten Wirkungen. Das eine Tier zeigte nach «krampfartigen Anfällen» eine Ataxie und eine länger dauernde Somnolenz, während das andere Tier niederbrach und starke Exzitationen zeigte. Beide Pferde erholten sich ohne Therapie spontan.

Beim Pferd ist über die Pathogenese dieser Symptome nichts bekannt. In der bereits erwähnten Publikation von Brandt und Mitarbeitern (1994) waren unerwünschte Wirkungen nach intravenöser Injektion von «Kolik-Präparaten» (Novaminsulfon-haltigen Produkten) im Vergleich zu andern Produkten relativ seltene Ursachen von Nebenwirkungen. Beim Menschen (Zoppi et al., 1983) sind mehrere Fälle von Blutdruckabnahmen zwischen 20 und 90 mm Hg (systolisch) unmittelbar nach intravenöser Novaminsulfon-Injektion dokumentiert. Auch dort ist der Pathomechanismus nicht bekannt, eine immunologische Reaktion wird aufgrund der Symptomatik und von akzidentellen Reexpositionen aber ausgeschlossen. Die einzig plausible Massnahme zur Vermeidung ähnlicher Zwischenfälle scheint zurzeit eine möglichst langsame intravenöse Verabreichung von Novaminsulfon-haltigen Produkten bei strenger Indikationsstellung zu sein.

### Réactions secondaires inattendues de spécialités vétérinaires

La discussion porte sur l'étude de quatre principes actifs provoquant des effets secondaires inattendus, parfois graves, lors de l'utilisation de médicaments courants administrés à des espèces différentes. Pour éviter ces inconvénients, on propose des mesures spéciales ou des thérapies alternatives.

### Reazioni secondarie inaspettate di specialità veterinarie

La discussione presenta lo studio di quattro principi attivi di medicina utilizzate spesso le quali provocano effetti secondari inaspettati, a volte gravi, in diverse specie animali. Per evitare questi inconvenienti si propongono delle misure speciali o delle terapie alternative.

Wir wären dankbar für die Meldung von relevanten Beobachtungen mit möglichst genauer Anamnese und Symptomatik, um den Grad und die Häufigkeit dieser präsumptiven Nebenwirkungen besser erfassen zu können.

## Literatur

- Barr S.C., Bowman D.D., Heller R.L., Erb H.N.* (1993): Efficacy of albendazole against giardiasis in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 54, 926-928.
- Bennett W., Plamp C.E., Gilbert D.N., Parker R.A., Porter G.A.* (1979): The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity: Dissociation of peak serum levels for renal failure. *J. Infect. Dis.* 140, 576-580.
- Brandt K., Deegen E., Grüneberg W.* (1994): Komplikationen nach intravenöser Arzneimittelapplikation beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 10, 83-93.
- CVMP position statement no. III/5450/93 (1993): Commission of the European Communities.
- Dick I.G., White S.K.* (1987): Possible potentiated sulphonamide-associated fatality in an anaesthetised horse. *Vet. Rec.* 121, 288.
- Dow S.W., LeCouteur R.A., Poss M.L., Beadleston D.* (1989): Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: Five cases (1984-1987) *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195, 365-368.
- Gilbert D.N.* (1991): Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35, 399-405.
- Gray A.K.* (1993): suspected adverse reaction surveillance scheme 1991: Summary of results. *Vet. Rec.* 124, 4-5.
- Hall A., Quamrun N.* (1993): Albendazole as a treatment for infection with lamblia in children in bangladesh. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 84-86.
- Immelman A., Dreyer G.* (1981): Oxytetracycline plasma levels in dogs after intramuscular administration of two formulations. *Journal of South African Veterinary Association* 52, 191-193.
- Jones C.A., Conybeare G., Mortensen A., Catto L.C., Aterwill C.K.* (1989): SK&F 93674, a histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, releases histamine in the dog. *J. Pharm. Pharmacol.* 41, 68-71.
- Keck G.* (1993): persönliche Mitteilung.
- Kroker R.* (1994): persönliche Mitteilung.
- Meier H.P.* (1989): Schwere Nebenwirkungen nach i. v. Applikation von Trimethoprim-Präparaten beim Pferd. *Mitteilungsblatt der SVPM.*
- Neff-Davis C.A., Davis L.E., Gillette E.L.* (1981): Metronidazole: A method for its determination in biologic fluids and its disposition kinetics in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 4, 121-127.
- Plumb D.C.* (1991): *Veterinary Drug Handbook.* PharmaVet Publishing, White Bear Lake, MN 551110, 536-539.
- Rohner K.* (1993): Erfassung von unerwünschten Tierarzneimittelwirkungen. *SWISS VET* 10, 35-37.
- Saxon B., Magne M.L.* (1993) Reversible central nervous system toxicosis associated with metronidazole therapy in three cats. *Progress in Veterinary Neurology* 4, 25-27.
- Taylor P.M., Rest R.J., Duckham T.N., Wood E.J.P.* (1988): Possible potentiated sulphonamide and detomidine interactions. *Vet. Rec.* 122, 143.
- Ungemach F.R.* (1992): Effets indésirables des médicaments antibactériens. *Le point vétérinaire* 23, 29-34.
- Zimmer J.E., Burrington D.B.* (1986): Comparison of four protocols for the treatment of canine giardiasis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 22, 168-172.
- Zoppi M., Hoigné R., Keller M.E., Streit F., Hess T.* (1983): Blutdruckabfall unter Dipyrone (Novaminsulfon-Natrium). *Schweiz. Med. Wschr.* 113, 1768-1770.

## Dank

Wir danken allen Tierärztinnen und Tierärzten für die exakten Fallbeobachtungen und Meldungen der beschriebenen Fälle, Herrn Prof. F.R. Althaus für die Durchsicht des Manuskriptes, sowie Herrn Dr. H.P. Meier für die Weiterleitung und Kommentierung der Pferdefälle.

**Korrespondenzadresse:** Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich

Manuskripteingang: 29. März 1994