

Komplikationen nach intravenöser Arzneimittelapplikation beim Pferd

Kirstin Brandt, E. Deegen und W. Grüneberg

Klinik für Pferde, Tierärztliche Hochschule Hannover

Im Zusammenhang mit der intravenösen Injektion können lokale oder systemische Komplikationen beobachtet werden.

Als lokale Komplikationen bei i.v. Injektionen sind perivaskuläre Hämatome (Gerhards 1987, Deegen 1988), Venenthrombosen und Thrombophlebitiden (Collin et al. 1975, Schlichting und Zeller 1978, Wintzer 1982, Huskamp 1985, Gerhards 1987, Deegen 1988) sowie Paraphlebitiden (Gabel 1978, Zeller 1978, Wintzer 1982, Huskamp 1985, Gerhards 1987) zu bezeichnen. Die lege artis durchgeführte i.v. Injektion dürfte das Auftreten dieser Schäden minimieren.

Systemische Komplikationen im Zusammenhang mit i.v. Injektionen sind durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und intraarterielle Fehlinjektionen (Gabel und Koestner 1963, Gabel 1978, Davis 1987) bedingt. Hapke (1981) legt dar, daß der Begriff „Nebenwirkung“ durch den Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ ersetzt werden sollte. In der Pharmakologie können Haupt- und Nebenwirkungen nicht getrennt werden, vielmehr seien einige Wirkungen therapeutisch ausnutzbar, andere dagegen unerwünscht.

Die Ursachen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind vielgestaltig und nicht in jedem Fall erkennbar. Toxizität (Wintzer 1980, Eikmeier 1981, Ring 1982, Zeller 1985, Davis 1987, Baggot 1989), Idiosynkrasie (Hapke 1981, Ring 1982, Wilkinson 1984, Puyt 1986), Allergie (Hapke 1970, Eyre und Hanna 1980, Eikmeier 1981, Buschmann 1982, Davis 1984, Klinger et al. 1989), anaphylaktoide Reaktionen (Hapke 1981, Watkins 1983, Zeller 1985) und die Beeinflussung der physiologischen Funktion von spezifischen Organsystemen (Adams 1975, Roberts und English 1979) sind mögliche Faktoren, die unerwünschte Arzneimittelreaktionen bedingen können. Weiterhin sind Arzneimittelinteraktionen mögliche Ursachen dieser Komplikationen (Eckhoff 1980, Kelly 1981, Kroker 1988, Baggot 1989).

Als Einflußfaktoren sind nach Davis (1987) das Arzneimittel, die Anwesenheit anderer Medikamente, Alter, Habitus, Geschlecht, Trächtigkeit, Krankheit und der immunologische Status des Patienten, sowie die Umgebung zu bewerten. Roberts und English (1979) weisen zudem auf die Bedeutung der chemischen Formulierung, der Applikations-

Zusammenfassung

Anhand einer Befragung von praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten wurde die Bedeutsamkeit und die Art und Weise der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit der i.v. Injektion untersucht. Ca. 5,5 Millionen geschätzte i.v. Injektionen führten zu 1009 beschriebenen UAW. Dies entspricht 0,018%. 158 dieser Pferde starben nach den Erhebungen der vorliegenden Untersuchungen. Dies sind 0,0028%. 575 Tierärzte beobachteten bei ca. 6,3 Millionen i.v. Injektionen 5123 Venenveränderungen (Peri-, Thrombophlebitiden). Dies sind 0,08%. Nicht tödliche UAW wurden vor allem nach der i.v. Applikation von Antiphlogistika und Chemotherapeutika beobachtet. Auffallend viele Todesfälle wurden nach i.v. Verabreichung von Trimethoprim/Sulfonamid-Präparaten und anderen Chemotherapeutika beschrieben. Die relative Häufigkeit der langsamen, schnelleren und schnellen i.v. Injektionen war bei nicht tödlichen und tödlichen UAW nahezu gleich. Demnach scheinen die hier angegebenen noch immer relativ schnellen Injektionsgeschwindigkeiten den Ausgang einer UAW nicht zu beeinflussen. Die Anzahl der vorherigen Arzneimittelapplikationen scheint allenfalls einen geringen Einfluß auf das Auftreten von UAW zu haben. Schwitzen, Zittern, Schwanken und Niedertürzen waren die häufigsten beschriebenen Symptome von UAW. Die meisten beschriebenen UAW begannen sofort im Anschluß an die i.v. Injektion. Die tödlichen UAW traten am häufigsten innerhalb der ersten 5 Minuten nach der Injektion auf.

Bei beobachteten Zwischenfällen wurden selten Gegenmaßnahmen in Form der Applikation anderer Medikamente ergriffen. Trotz fehlender initialer Wirksamkeit war die intravenöse Glukokortikoidapplikation die am häufigsten ergriffene medikamentöse Gegenmaßnahme.

Der Grad der Störung des Allgemeinbefindens scheint hinsichtlich des Ausgangs der UAW von geringerer Bedeutung zu sein.

Schlüsselwörter: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
i.v. Injektion Injektionsgeschwindigkeit
Gegenmaßnahmen Venenschäden

Complications following intravenous application of pharmaceuticals in horses.

In this study the meaning and the kind of adverse drug reactions following i.v. injection are studied through questioning practitioners. 1716 inquiry sheets were sent to practicing veterinarians, in which they described observed adverse drug reactions. 671 were answered, representing 39%, in which 1009 adverse drug reactions were mentioned. 5 553 890 estimated injections led to 1009 adverse drug reactions; this number corresponds to 0,018%. 158 of these horses died, according to the results of the investigation, equivalent to 0,0028%. 575 vet surgeons carried out 6 367 550 i.v. injections and observed 5123 venous alterations (peri-, thrombophlebitis). That means 0,08%. Most of the not lethal adverse drug reactions were observed after i.v. administration of antiinflammatory drugs and antibiotics. A high rate of lethal cases were described after i.v. injection of trimethoprim/sulfonamide and antibiotics. The relative frequency of adverse drug reactions and deadly cases are almost equal after slow, less slow and fast i.v. injection. Therefore the time for injection seems to be of minor importance for the appearing of adverse drug reactions. The number of previous drug administrations seems to have only little influence on the occurrence of adverse drug reactions. Sweating, shivering, vacillating and collapsing are the most frequently described symptoms of adverse drug reactions. Furthermore dyspnoea and excited behaviour are often observed. Dermatological symptoms like urticaria, colic symptoms, diarrhea and panic are rarely seen. Most of the described adverse drug reactions start immediately following i.v. injection. Most of the lethal cases were observed within 5 minutes after the start of administration. After adverse drug reaction, the administration of other coun-

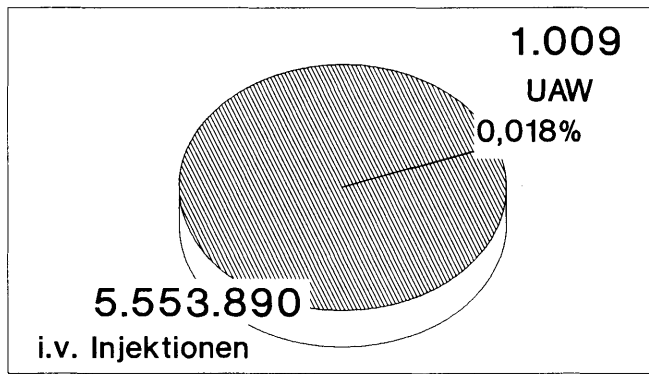


Abb. 1: Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Bezug auf die geschätzte Anzahl der i.v. Injektionen pro Jahr

Fig. 1: Incidence of adverse drug reactions after medical treatment in relation to the estimated number of i.v. injections per year

weise, der Qualität, Handhabung und Lagerung der Arzneimittel hin. Der Injektionsgeschwindigkeit wird eine große Bedeutung beigemessen. Nach *Eikmeier* (1981) können fast alle Pharmaka, wenn sie zu schnell injiziert werden, in nicht bekannter Weise das Blutplasma so verändern, daß es zu plötzlicher hochgradiger Vasodilatation mit totalem Kreislaufzusammenbruch kommt. In diesem Sinne wird eine Injektionsgeschwindigkeit von 8-10 ml pro Minute (*Kraft* 1982), von 10 ml pro Minute (*Eikmeier* 1978) oder von 20 ml pro Minute (*Bonfig* 1985) als langsam angesehen. Dagegen empfindet nach *Deegen* (1993) der injizierende Tierarzt die i.v. Verabreichung von 10 ml in mindestens 25 Sekunden als langsam und die von 10 ml in 10-15 Sekunden als „normal“. Zudem weisen einige Autoren auf die Rolle der Temperatur des applizierten Arzneimittels hin. *Bone et al.* (1963), *Kraft* (1982) und *Löscher et al.* (1991) sprechen sich für körperwarme Injektionslösungen aus. Im Gegensatz dazu legt *Hapke* (1972) nach experimentellen Untersuchungen dar, daß das Unterlassen des Erwärmens einer Infusionslösung nicht mehr als Kunstfehler angesehen werden kann. Entsprechende Schlußfolgerungen lassen sich aus den Herzminutenvolumen-Messungen mittels Thermodilution von *Claussen* (1981) ziehen.

Der „plötzliche Tod“ ist der für Tierbesitzer und Tierarzt größte unerwartete Schaden (*Eikmeier* 1981). Er wird nach i.v. Verabreichung von Trimethoprim (*Alexander und Collett* 1975), potenzierten Sulfonamiden (*Eikmeier* 1986, 1987, 1990, *Dick und White* 1987, *Taylor et al.* 1988, *Gray et al.* 1990), Doxycycline (*Riond et al.* 1992), Chloramphenicol und Tetracyclin-Präparaten (*Eikmeier* 1986) beschrieben.

Im Rahmen der vorgestellten Arbeit soll durch Sammlung und Auswertung einer großen Anzahl an Fallberichten ein Eindruck über die Häufigkeit und die Art und Weise von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der i.v. Arzneimittelapplikation beim Pferd vermittelt werden.

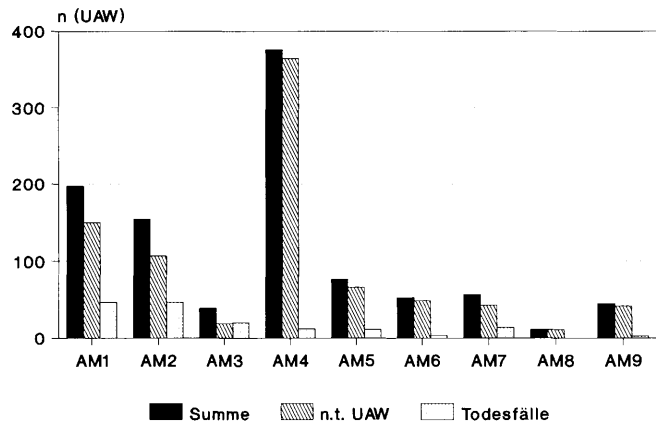


Abb. 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bezogen auf die verschiedenen Arzneimittelgruppen

n.t. UAW= nicht tödliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- AM 1 = TMP/S-Präparate
- AM 2 = andere Antibiotika
- AM 3 = Vitaminpräparate
- AM 4 = Antiphlogistika
- AM 5 = „Stoffwechsel-Präparate“
- AM 6 = „Kolik-Präparate“
- AM 7 = Sedativa und Narkotika
- AM 8 = „Gynäkologische Präparate“
- AM 9 = „Lungentherapeutika“

Fig. 2: Adverse drug reactions after medical treatment in relation to different Pharmaceuticals

n.t. UAW= non-lethal adverse drug reactions

- AM 1 = TMP/S-Preparations
- AM 2 = other Antibiotics
- AM 3 = Vitamin Preparations
- AM 4 = Antipyretics
- AM 5 = „Metabolic Preparations“
- AM 6 = „Colic Preparations“
- AM 7 = Sedatives and Anaesthesia agents
- AM 8 = „Theriogeneology Preparations“
- AM 9 = „Respiratory Preparations“

Material und Methode

Im Zeitraum Mai 1991 bis März 1992 wurde ein Fragebogen mit Begleitschreiben an 1716 praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte in den alten Bundesländern per Post versandt. Es wurden Pferde-, Großtier- und Gemischtpraktiker angeschrieben. Der Anteil der persönlichen Daten blieb jederzeit anonym und wurde keinem Dritten gegenüber offenbart.

Das Begleitschreiben wies in kurzer Form auf die Problematik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Rahmen der i.v. Injektion hin und stellte das Ziel der Befragungsaktion vor. Die Tierärzte wurden über ihre Erfahrungen mit Zwischenfällen im Zusammenhang mit der i.v. Injektion beim Pferd in den letzten zehn Jahren befragt. Die beobachteten Zwischenfälle, ihr Verlauf und Ausgang sollten beschrieben werden. Weiterhin wurde um Informationen über den Patienten und das i.v. applizierte Arzneimittel gebeten. Zusätzlich wurde nach der geschätzten Anzahl der Häufigkeit der i.v. Injektionen und der beobachteten Venenschäden pro Jahr gefragt.

Die interferenzstatistische Absicherung der Risikovariablen erfolgte mittels der logistischen Regression. Zudem wurden die Antwortbögen mit einer beschreibenden Statistik aus-

gewertet. Dafür wurden die Informationen aus den Antwortbögen in Gruppen zusammengefaßt. Aus Praktikabilitätsgründen konnte die Zuordnung der Arzneimittel nicht nach pharmakologischen Gesichtspunkten erfolgen. Vielmehr wurde eine Einteilung nach Indikationsbereichen und Wirkstoffen vorgenommen (s. Tabelle 1).

Ergebnisse

671 der 1716 angeschriebenen praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzte antworteten, dies entspricht einem Rücklauf von 39%. Es waren 638 Antwortbögen mit 1009 beschriebenen systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auswertbar. Weiterhin lagen bei 575 der Antwortbögen Angaben über die geschätzte Anzahl der jährlichen i.v. Injektionen beim Pferd und über die Häufigkeit der beobachteten Venenschäden pro Jahr vor.

Die Tierärzte gaben die geschätzte Anzahl der jährlich durchgeführten i.v. Arzneimittelapplikationen an. Daraus ergab sich eine Zahl von 5 553 890 beim Pferd durchgeführte i.v. Injektionen innerhalb von 10 Jahren. Die auf

ter-active drugs was seldom performed. The intravenous application of glucocorticoids is most frequently used, even with the lack of an immediate pharmaceutical response. The degree of disturbed health condition seems to be of little importance regarding the occurrence of adverse drug reactions.

keywords: adverse drug reactions i.v. injection
time taken for injection emergency-treatments
venous alterations

diese ca. 5.5 Millionen i.v. Injektionen bezogenen 1009 beobachteten UAW (tödliche und nicht tödliche) ergeben somit einen Prozentsatz von 0,018% (Abb. 1, Abb. 2). 158 Pferde starben nach den Erhebungen der vorliegenden Arbeit, dies sind 0,0028%.

Die Abbildungen 2 und 3 veranschaulichen die Verteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die genannten Arzneimittelgruppen. Daraus geht hervor, daß unerwünschte Arzneimittelwirkungen am häufigsten im Zusammenhang mit der Arzneimittelgruppe 4 (Antiphlogistika) beschrieben wurden (Abb. 2, Abb. 3a). Gleichzeitig bedingten diese Medikamente relativ wenig Todesfälle (Abb. 2, Abb. 3b).

Trimethoprim/Sulfonamid-Präparate (AM 1) und andere Antibiotika bzw. Chemotherapeutika (AM 2) sind die Medikamente, die ebenfalls häufig zu beobachteten UAW

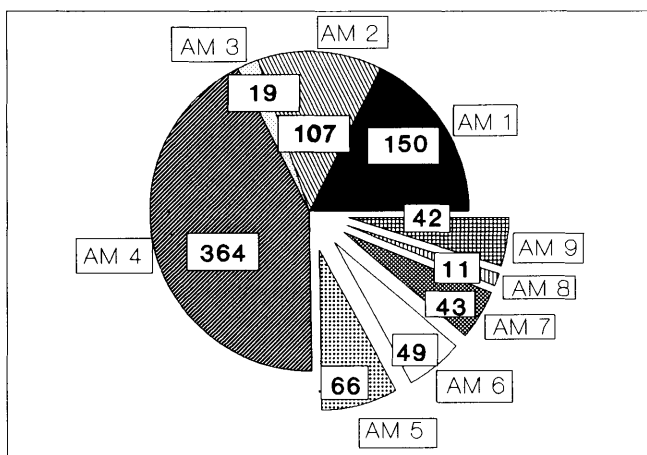


Abb. 3a: nicht tödliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen
n=851

AM 1 = TMP/S-Präparate AM 5 = „Stoffwechsel-Präparate“
AM 2 = andere Antibiotika AM 6 = „Kolik-Präparate“
AM 3 = Vitaminpräparate AM 7 = Sedativa und Narkotika
AM 4 = Antiphlogistika AM 8 = „Gynäkologische Präparate“
AM 9 = „Lungentherapeutika“

Fig. 3a: non-lethal adverse drug reactions

AM 1 = TMP/S-Preparations AM 5 = „Metabolic Preparations“
AM 2 = other Antibiotics AM 6 = „Colic Preparations“
AM 3 = Vitamin Preparations AM 7 = Sedatives and Anaesthesia agents
AM 4 = Antipyretics AM 8 = „Therioneology Preparations“
AM 9 = „Respiratory Preparations“

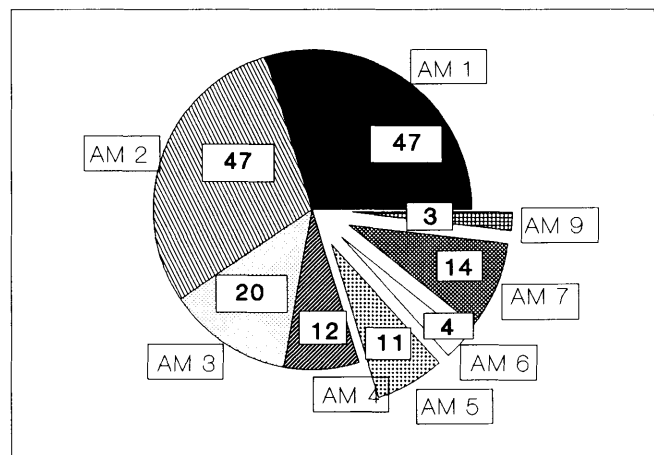


Abb. 3b: tödliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen
n= 158

AM 1 = TMP/S-Präparate AM 5 = „Stoffwechsel-Präparate“
AM 2 = andere Antibiotika AM 6 = „Kolik-Präparate“
AM 3 = Vitaminpräparate AM 7 = Sedativa und Narkotika
AM 4 = Antiphlogistika AM 8 = „Gynäkologische Präparate“
AM 9 = „Lungentherapeutika“

Fig. 3b: lethal adverse drug reactions

AM 1 = TMP/S-Preparations AM 5 = „Metabolic Preparations“
AM 2 = other Antibiotics AM 6 = „Colic Preparations“
AM 3 =Vitamin Preparations AM 7 = Sedatives and Anaesthesia agents
AM 4 = Antipyretics AM 8 = „Therioneology Preparations“
AM 9 = „Respiratory Preparations“

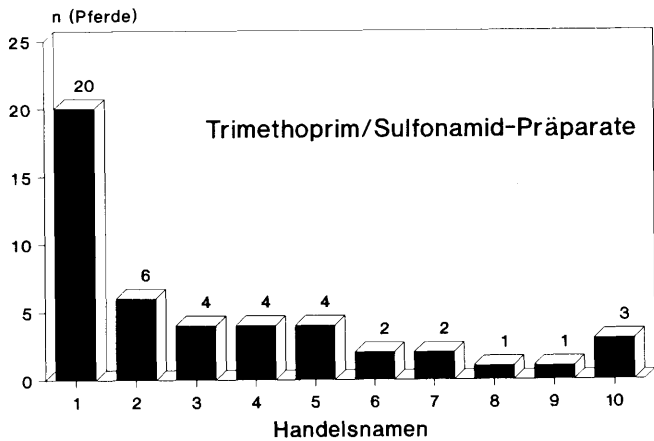


Abb. 4: Verteilung der Todesfälle nach Trimethoprim/Sulfonamid-Applikation auf die handelsüblichen Präparate

n= 47

Erläuterungen:

- 1= Vetoprim®
- 2= Trimeto Tad®
- 3= Borgal®
- 4= Duoprim®
- 5= Trimethosulf®
- 6= Riketron®
- 7= Vetrimosulf®
- 8= Primozett®
- 9= Suprasulfan®
- 10= ohne Angabe des Handelsnamen

Fig. 4: Deaths after Trimethoprim/Sulfonamid- Application of commonly used preparations

List of brand-names:

- 1= Vetoprim®
- 2= Trimeto Tad®
- 3= Borgal®
- 4= Duoprim®
- 5= Trimethosulf®
- 6= Riketron®
- 7= Vetrimosulf®
- 8= Primozett®
- 9= Suprasulfan®
- 10= brand-name not mentioned

führten (Abb. 2, Abb 3a). Im Gegensatz zu den Antiphlogistika wurden jedoch bei diesen beiden Arzneimittelgruppen relativ viele Todesfälle beschrieben (Abb.2, Abb. 3b). Bei der Arzneimittelgruppe 3 (Vitaminpräparate) ist auffällig, daß bei relativ wenig UAW der Anteil der Todesfälle sehr hoch ist (Abb. 2, Abb. 3b).

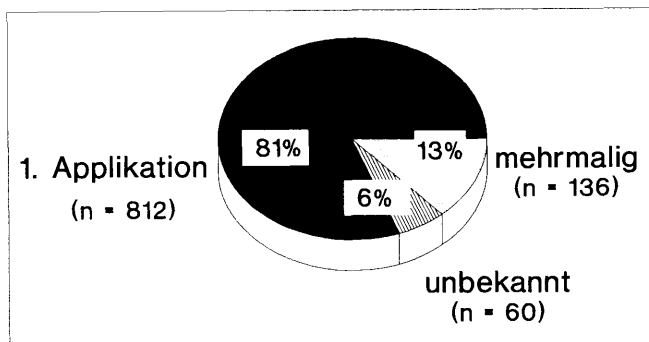


Abb. 6: Häufigkeit der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Berücksichtigung der Anzahl der Applikationen des Arzneimittels

n= 1008

Fig. 6: Incidence of officially stated adverse drug reactions, depending on the number of application of each drug

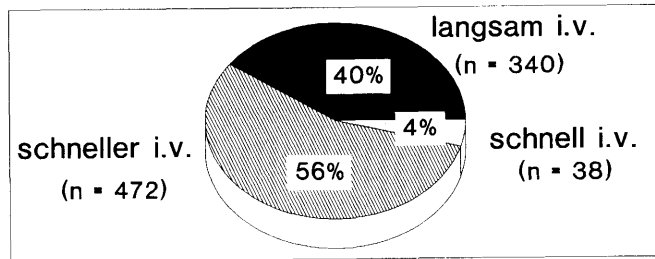


Abb. 5a: nicht tödliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit der Injektionsgeschwindigkeit

n= 850

Erläuterungen:

- langsam i.v. = 10 bis 20 ml pro Minute
- schneller i.v. = schneller, aber verhalten
- schnell i.v. = schnelle i.v. Injektion

Fig. 5a: non-lethal adverse drug reactions depending on time taken for injection

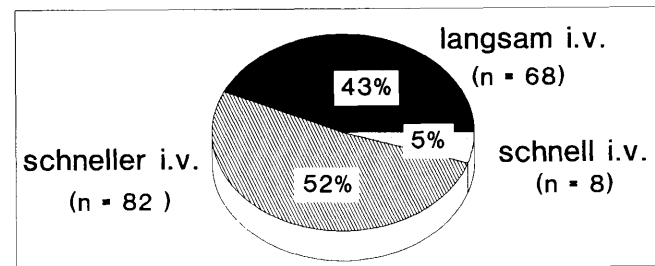


Abb. 5b: tödliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit der Injektionsgeschwindigkeit

n= 158

Erläuterungen:

- langsam i.v. = 10 bis 20 ml pro Minute
- schneller i.v. = schneller, aber verhalten
- schnell i.v. = schnelle i.v. Injektion

Fig. 5b: lethal adverse drug reactions depending on time taken for injection

Die durch unterschiedliche TMP/S-Präparate verursachten Todesfälle sind in Abbildung 4 dargestellt. Die meisten Todesfälle wurden nach der Applikation von Medikament 1 beschrieben.

In den Abbildungen 5a und 5b ist die Injektionsgeschwindigkeit in Bezug zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß die relative Häufigkeit der langsamen, schnelleren und schnellen i.v. Injektionen bei nicht tödlichen und tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nahezu gleich war. Die Anzahl der mit dem gleichen Präparat vorausgegangenen Behandlungen ist in Abbildung 6 dargestellt. Demnach wurde der größte Teil (81%) der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach der jeweils ersten Applikation des Arzneimittels beobachtet. Abbildung 7 veranschaulicht, daß bei 19% der gemeldeten UAW gleichzeitig mindestens ein weiteres Arzneimittel intravenös appliziert wurde.

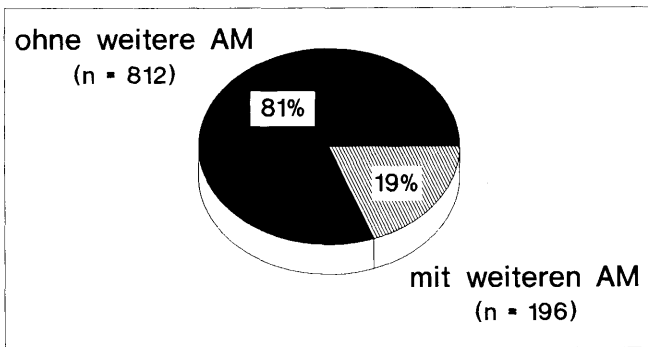


Abb. 7: Häufigkeit der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Berücksichtigung der zusätzlich intravenös verabreichten Präparate

n = 1008

Fig. 7: Incidence of officially stated adverse drug reactions, depending on drugs given intravenously additionally

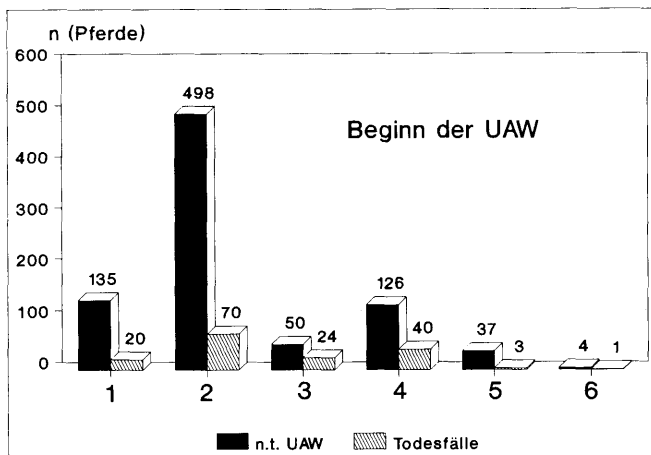


Abb. 9: Beginn der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Bezug auf die i.v. Arzneimittelverabreichung

n = 1008

- 1= während der Injektion
- 2= sofort im Anschluß an die Injektion
- 3= innerhalb von 60 Sekunden nach der Injektion
- 4= innerhalb von 5 Minuten nach der Injektion
- 5= innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion
- 6= später als 60 Minuten nach der Injektion

Fig. 9: Start of adverse drug reactions in correspondence to the medication given intravenously

- 1= during injection
- 2= immediately after injection
- 3= within 60 seconds after injection
- 4= within 5 minutes after injection
- 5= within 60 minutes after injection
- 6= later than 60 minutes after injection

Die Symptome der UAW sind in Abbildung 8 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß Schwitzen, Zittern, Schwanken und Niederstürzen die am häufigsten beschriebenen UAW sind. Weiterhin wurden Dyspnoe und Exzitationen als oft zu beobachtende systemische Komplikationen beschrieben. Hautveränderungen, z. B. Urticaria, Koliksymptome, Diarrhoe und Panik wurden seltener beschrieben. Es wurden in der Regel mehrere Symptome gleichzeitig beschrieben, wobei jegliche Kombination möglich ist. Die Häufigkeiten

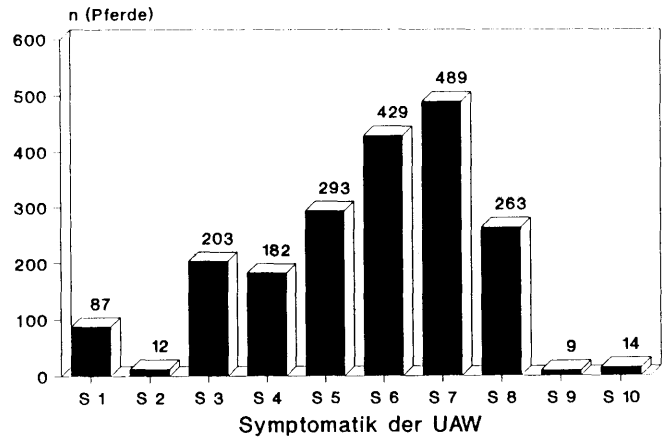


Abb. 8: Verteilung der beschriebenen Symptome

n = 1981

- S 1 = Hautveränderungen
- S 2 = Diarrhoe
- S 3 = Dyspnoe
- S 4 = Exzitationen
- S 5 = Schwitzen
- S 6 = Zittern
- S 7 = Schwanken
- S 8 = Niederstürzen
- S 9 = panisches Verhalten
- S 10 = Koliksymptomatik

Fig. 8: Incidences of symptoms described

- S 1 = Skin reactions
- S 2 = Diarrhea
- S 3 = Dyspnea
- S 4 = Excitation
- S 5 = Sweating
- S 6 = Shaking
- S 7 = Ataxia
- S 8 = Collapse
- S 9 = Panic
- S 10 = Colic

der beschriebenen Symptome sind bezogen auf die verschiedenen Arzneimittelgruppen unterschiedlich verteilt.

Die meisten beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen begannen sofort im Anschluß an die i.v. Injektion (Abb. 9). Weiterhin veranschaulicht die Abbildung 9, daß tödliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen am häufigsten innerhalb der ersten 5 Minuten nach der Injektion begannen.

Die Dauer der UAW wird in der Abbildung 10 dargestellt. Es wird deutlich, daß die Symptomatik der unerwünschten Arzneimittelreaktionen zum überwiegenden Teil (52%) maximal 5 Minuten gedauert hat. Der Tod der Patienten als Folge der Komplikation trat ebenfalls meist innerhalb von 5 Minuten ein.

Lediglich 33,5% der Tierärzte ergriffen Gegenmaßnahmen medikamentöser Art. Bei den beobachteten Komplikationen mit tödlichem Ausgang haben 42,4% medikamentöse Gegenmaßnahmen ergriffen (Abb.11). Die intravenöse Glukokortikoidapplikation ist die am häufigsten ergriffene medikamentöse Gegenmaßnahme (Abb. 12).

Bei etwa 50% der Pferde lag vor der i.v. Injektion keine Störung des Allgemeinbefindens vor. Die Abbildungen 13a und 13b verdeutlichen, daß die Verteilung der unterschiedlichen Grade der Störung des Allgemeinbefindens bei den nicht tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und bei den Todesfällen nahezu gleich war.

Die Tierärzte wurden zusätzlich auch nach Venenschäden nach i.v. Arzneimittelapplikation befragt. Hierzu wurden von 575 Tierärzten 5123 Venenveränderungen beobachtet.

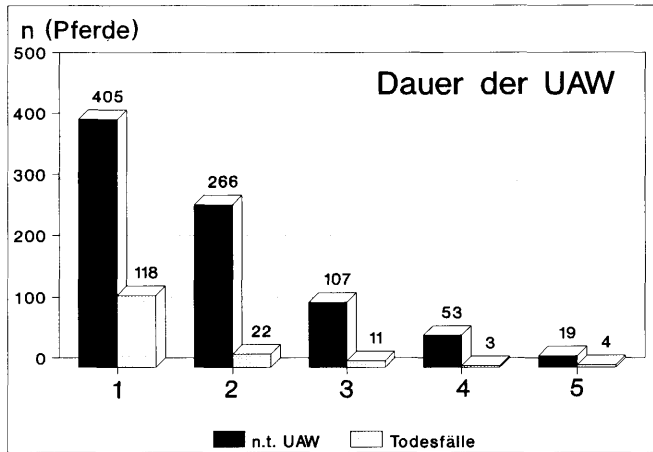


Abb. 10: Dauer der Symptomatik der nicht tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie der Symptomatik bis zum Eintritt des Todes

n= 1008
 1= maximal 5 Minuten
 2= 6–30 Minuten
 3= 30–60 Minuten
 4= 1–24 Stunden
 5= mehr als einen Tag

Fig. 10: Duration of symptoms of non-lethal adverse drug reactions as well as duration of symptoms until death

1= maximum of 5 minutes
 2= 6–30 minutes
 3= 30–60 minutes
 4= 1–24 hours
 5= longer then 1 day

Bezogen auf die von diesen Tierärzten geschätzte Gesamtinjektionshäufigkeit von etwa 6,3 Millionen i.v. Injektionen in 10 Jahren ergab sich eine Häufigkeit der registrierten Venenveränderungen von 0,08% (Abb. 14).

Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind Berichte über 1009 unerwünschte Arzneimittelwirkungen bearbeitet worden. Daraus kann nur ein Eindruck über die Häufigkeit von Komplikationen im Zusammenhang mit der i.v. Applikation bestimmter Arzneimittel vermittelt werden. Da Zahlen über den Verkauf und die Häufigkeit der Anwendung der jeweiligen Arzneimittel fehlen, ist eine Aussage über die „Gefährlichkeit“ einzelner Arzneimittel nicht möglich.

Nach den Angaben der befragten Kollegen führten ca. 5,5 Millionen i.v. Injektionen zu 1009 unerwünschten Arzneimittelreaktionen (0,018%). 158 der behandelten Pferde starben nach den Erhebungen der vorliegenden Untersuchungen, dies sind 0,0028%. Erstmals wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen der Bezug zwischen der Zahl der beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der geschätzten Zahl an Gesamtinjektionen

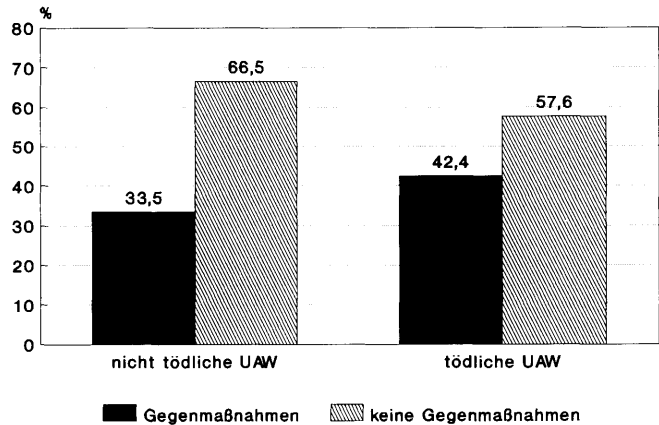


Abb. 11: Häufigkeit des Ergreifens von Gegenmaßnahmen unter Berücksichtigung des Ausgangs der Komplikation in Prozent n= 100%

Fig. 11: Incidence of the undertaking of emergency treatment, taking into consideration the final status after complication (percentage)

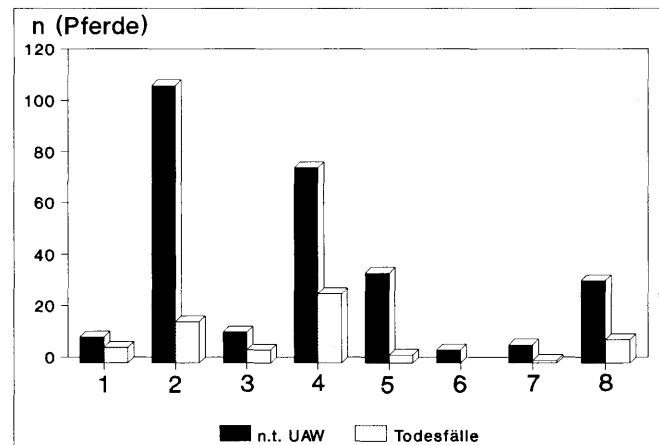


Abb. 12: Gegenmaßnahmen im Rahmen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

n= 1009
 1= i.v. Applikation von Adrenalin
 2= i.v. Applikation von Glukokortikoiden
 3= Infusionstherapie
 4= kombinierte „Schockbehandlung“ (1,2 und/oder 3)
 5= i.v. Applikation von Antihistaminika
 6= i.v. Applikation von „Kolikpräparaten“
 7= i.v. Applikation von „Kreislaufmitteln“ (z.B. Effortil®)
 8= i.v. Applikation von Sedativa

Fig. 12: Emergency treatments of adverse drug reactions

1= i.v. application of adrenalin
 2= i.v. application of glucocorticoids
 3= infusion therapy
 4= combined shock treatment (1,2 and/or 3)
 5= i.v. application of antihistamin drugs
 6= i.v. application of colic preparations
 7= i.v. application of cardio vascular drugs
 8= i.v. application of sedatives

hergestellt. Andere Autoren dagegen beziehen die beobachteten Zwischenfälle auf die Zahl der in Kliniken behandelten Patienten. Somit ergeben sich unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit von Injektionszwischenfällen (Stowe 1975, Ndiritu und Enos 1977, Margraf 1986).

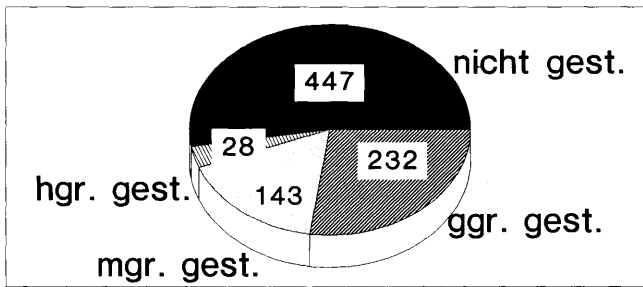


Abb. 13a: Grad der Störung des Allgemeinbefindens vor der Behandlung bei nicht tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen

n= 850

Fig. 13a: Degree of discomfort prior to treatment in cases of non-lethal adverse drug reactions

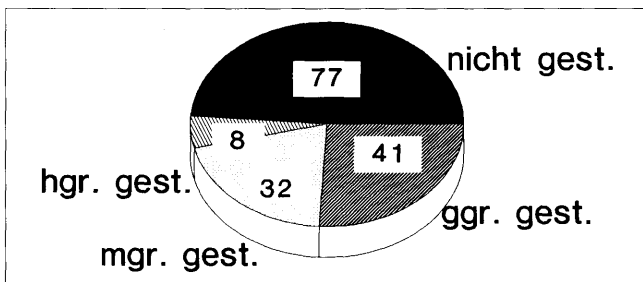


Abb 13b: Grad der Störung des Allgemeinbefindens vor der Behandlung bei tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen n=158

Fig. 13b: Degree of discomfort prior to treatment in cases of lethal adverse drug reactions

Bei der Auswertung der 1009 beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen war eine Häufung bestimmter Arzneimittel auffällig. Es muß jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, daß Bezugswerte zur Einsatzhäufigkeit fehlen. Es könnte beispielsweise sein, daß die meist genannten Medikamente die meist angewendeten sind.

Nicht tödliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten am häufigsten nach i.v. Verabreichung von Antiphlogistika auf. Schwanken und Zittern sind die am häufigsten beschriebenen Symptome. Das Literaturstudium liefert allerdings keine solchen Hinweise auf applikationsbedingte UAW. Dagegen liegen Berichte von Nierennekrosen (Gunsen 1983, Beuter 1986) und Erosionen im Magen-Darm-Trakt (Snow et al. 1981, Keen und Livingston 1983, Karcher et al. 1990, Meschter et al. 1990) nach Verabreichung von Antiphlogistika vor. Im Rahmen der eigenen Untersuchungen war es nicht möglich, derartige Komplikationen zu erfassen.

Nach Berichten von Gray et al. (1989, 1990) sind antimikrobielle Substanzen die häufigste Ursache für UAW. Auch bei den eigenen Untersuchungen ist die Gruppe der Antibiotika bzw. Chemotherapeutika mit 351 beobachteten systemischen Komplikationen und 94 Todesfällen von herausragender Bedeutsamkeit. Davon wurden allein 197 UAW im Zusammenhang mit der i. v. Trimethoprim/Sulfonamid-Verabreichung beobachtet. 47 davon führten zum Tode. Der plötzliche Tod nach i.v. Applikation von poten-

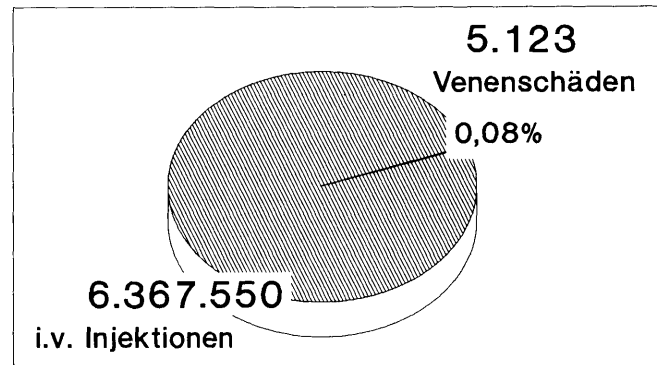


Abb. 14: Häufigkeit der Venenschäden pro Jahr in Bezug auf die geschätzte Anzahl der i.v. Injektionen pro Jahr, Angaben von 575 Tierärzten berücksichtigt

Fig. 14: Incidence of vein damage per year in correspondence to the estimated number of i.v. injections per year, information from 575 veterinarians included

zierten Sulfonamiden wird von Eikmeier (1986, 1987, 1990), Dick und White (1987), Taylor et al. (1988) und Gray et al. (1990) beschrieben. Die Verteilung der Todesfälle auf die handelsüblichen Trimethoprim/Sulfonamid-Präparate läßt erkennen, daß die meisten Todesfälle nach i.v. Verabreichung von Vetoprim® beschrieben werden. Vergleichszahlen über dessen Marktanteil bzw. die Häufigkeit des Einsatzes dieses Präparates fehlen jedoch. Aus diesem Grund ist eine Bewertung dieser Aussage nur begrenzt möglich.

Eikmeier (1985) rechnet Trimethoprim/Sulfonamid-Verbindungen zu den Präparaten, deren i.v. Applikation nach tierärztlicher Erfahrung ein das übliche Maß übersteigendes Risiko erkennen läßt. Diese Aussage wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt.

Im Zusammenhang mit der i.v. Verabreichung von Vitaminpräparaten wurden 20 tödliche und 19 nicht tödliche UAW beschrieben. Dieses Ergebnis findet in der Literatur keine Widerspiegelung. Hautveränderungen und Dyspnoe wurden bei dem Einsatz dieser Medikamente häufiger beobachtet als bei UAW nach Verabreichung anderer Arzneimittel.

In Anbetracht dieser offensichtlichen „Gefährlichkeit“ der Vitaminpräparate, stellt sich die Frage nach der Indikation ihrer i.v. Applikation. Es dürfte sich in den meisten Fällen ergeben, daß ein Vitaminmangel nicht zu belegen und auch eine vitale Indikation nicht zu erkennen ist.

Nach Schleiter (1988) ist die Indikation einer i.v. Applikation gegeben, wenn

1. eine einfachere Injektionsart wegen der Gewebeanverträglichkeit des Medikamentes nicht möglich ist,
2. schnell ein hoher Blutspiegel erreicht werden soll,
3. die Wirkung des Medikamentes sofort eintreten muß und
4. große Mengen des Arzneimittels verabreicht werden sollen.

Besonders strenge Maßstäbe bei der Indikationsstellung erfordern nach Eikmeier (1987) alle Präparate, deren i.v. Anwendung vom Hersteller mit Einschränkungen oder Vor-

Tabelle 1: Einteilung der genannten Arzneimittel nach Wirkstoffen und Indikationsbereichen

AM 1 Trimethoprim/ Sulfonamid-Präparate	Trimetho TAD®; Borgal®; Vetoprim®; Duoprim®; Vetrimosulf®; Trimetho Sulf®; Potrim®; Bigram®; Riketron®; Suprasulfan L®; Primozett®; Parkestaff®; Pentasulf®; Amphoprimol®
AM 2 andere Chemotherapeutika	Terramycin®; Langzeitsulfonamid®; Davosin®; Frisogent®; Chloramphenicol Lsg.®; Lincospectin-Lsg.®; Davosin®; Bayrena®; CTP®; Penicillin-G-Natrium®; Normimycin-V-LSG®; Chloromycetin®; Chlorojekt®; Oxytetracyclin 5%®; Oxytetrasel®; Gentamycin 5%®; Engemycin®
AM 3 Vitaminpräparate	Crescin®; Crescin forte®; Vigantol-E-comp.®; B-Neuron®; Streß-Vitam-N®; Vitamin ADE®; Vitatropin BC®; Vitamin C®
AM 4 Antiphlogistika	Dexa Tomanol®; Tomanol®; Antiphlogistikum 30%®; Finadyne®; Phänadex®; Phenylbutazon 20%®; Phenylarthrit®; Phenylarthrit forte®; Opticortenol S®; Dalben®
AM 5 „Stoffwechsel-Präparate“	Thoramangan®; Phoskanol®; Catosal®; Kynoselen®; Biodyl®; Fercobsang®; Bykahepar®; Anti-Histergan®; Vetibenzamin®; Thonophosphan®; Benadryl®; Mederantil®; Idozenabil®; Mineralstofflösung®; Hämoscon®; Lauritin®
AM 6 „Kolik-Präparate“	Novalgin®; Buscopan®; Illagin®; Metamizol®; Novamisulfon®; Chosalgan®
AM 7 Sedativa und Narkotika	Polamivet®; Rompun®; Combelen®; Dominal®; Chlorpromazin®; Vetranquil®; Thiogenal®; Chloralhydrat®; Myolaxin®; Domosedan®
AM 8 „Gynäkologische Arzneimittel“	Dinolytic®; Receptal®; Oxytocin®; Iliren C®
AM 9 „Lungentherapeutika“	Ventipulmin®; Bisolvomycin®; Pulmobronchitikum®; Lobelin®; Bisolvon®; Sputolysin®

Die Tabelle 1 ist nicht vollständig, da die Handelsnamen nicht immer angegeben wurden bzw. nicht immer lesbar waren.

sichtsmaßregeln gekoppelt sind, sowie Arzneimittel, deren i.v. Applikation nach tierärztlicher Erfahrung häufiger zu Nebenwirkungen führen.

Die eigenen Untersuchungen bestätigen also die Auffassung von *Eikmeier* (1978), wonach die i.v. Injektion beim Pferd ein risikobehaftetes Therapieverfahren ist. Treten bei Anwendung risikobehafteter Therapieverfahren UAW auf, so sind diese dann nicht vom behandelnden Tierarzt zu verantworten, wenn sie trotz Erfüllung der Sorgfaltspflicht beobachtet werden. Es ist allgemein anerkannt, daß die tierärztliche Sorgfaltspflicht erfüllt ist, wenn

1. die Einwilligung des Besitzers vorliegt,
2. der Besitzer über das Risiko aufgeklärt wurde,
3. eine Indikation für die Anwendung des Therapieverfahrens besteht und
4. die Maßnahme lege artis ausgeführt wird (*Eikmeier* 1978).

Einschränkend muß darauf hingewiesen werden, daß tödliche UAW selten (0,0028%) auftreten. Eine Information der Besitzer über dieses Risiko scheint somit nicht grundsätzlich erforderlich.

Die Injektionsgeschwindigkeit wird häufig als mitbestimmender Faktor für unerwünschte Arzneimittelwirkungen diskutiert. Die relative Häufigkeit der langsamen, schnelleren und schnellen i.v. Injektion bei nicht tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und bei Todesfällen ist in der vorliegenden Untersuchung nahezu gleich. Dies mag darauf hinweisen, daß die Injektionsgeschwindigkeit kein dominierender Faktor bei der Schwere des Zwischenfalls ist. Diese Einschätzung dürfte allerdings dann nicht mehr gelten, wenn die Geschwindigkeit der i.v. Medikamentenzufuhr sehr viel drastischer gesenkt wird. Eine langsame Medikamentenzufuhr kann unter Praxisbedingungen durch Tropfinfusion realisiert werden. Im übrigen könnte bei Verwendung der Tropfinfusion eine objektive Applika-

Table 1: Listing of drugs according to generic name and indications

AM 1 Trimethoprim/ Sulfonamid Preparations	Trimetho TAD®; Borgal®; Vetoprim®; Duoprim®; Vetrimosulf®; Trimetho Sulf®; Potrim®; Bigram®; Riketron®; Suprasulfan L®; Primozett®; Parkestaff®; Pentasulf®; Amphoprimum®
AM 2 other Antibiotics	Terramycin®; Langzeitsulfonamid®; Davosin®; Frisogent®; Chloramphenicol Lsg.®; Lincospectin-Lsg.®; Davosin®; Bayrena®; CTP®; Penicillin-G-Natrium®; Normimycin-V-LSG®; Chloromycetin®; Chlorojekt®; Oxytetracyclin 5%®; Oxytetrasel®; Gentamycin 5%®; Engemycin®
AM 3 Vitamin Preparations	Crescin®; Crescin forte®; Vigantol-E-comp.®; B-Neuron®; Streß-Vitam-N®; Vitamin ADE®; Vitatropin BC®; Vitamin C®
AM 4 Antipyretics	Dexa Tomanol®; Tomanol®; Antiphlogistikum 30%®; Finadyne®; Phänadex®; Phenylbutazon 20%®; Phenylarthrit®; Phenylarthrit forte®; Opticortenol S®; Dalben®
AM 5 „Metabolic Preparations“	Thoramangan®; Phoskanol®; Catosal®; Kynoselen®; Biodyl®; Fercobsang®; Bykahepar®; Anti-Histergan®; Vetibenzamin®; Thonophosphan®; Benadryl®; Mederantil®; Idozenabil®; Mineralstofflösung®; Hämoscon®; Lauritin®
AM 6 „Colic Preparations“	Novalgin®; Buscopan®; Illagin®; Metamizol®; Novamisulfon®; Chosalgan®
AM 7 Sedatives and Anaesthesia agents	Polamivet®; Rompun®; Combelen®; Dominal®; Chlorpromazin®; Vetranquil®; Thiogental®; Chloralhydrat®; Myolaxin®; Domosedan®
AM 8 „Theriotogenology Preparations“	Dinolytic®; Receptal®; Oxytocin®; Iliren C®
AM 9 „Respiratory Preparations“	Ventipulmin®; Bisolvomycin®; Pulmobronchitikum®; Lobelin®; Bisolvon®; Sputolysin®

Table 1 is not complete, as brand-names were partly not mentioned or unreadable.

tionszeit durch Angabe der Tropfenzahl pro Zeiteinheit durch den Hersteller festgesetzt werden.

Der weitaus größte Teil der beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen trat nach der ersten i.v. Applikation des entsprechenden Präparates auf. Da für jede Form der Allergie Voraussetzung ist, daß der Organismus bei einem ersten Kontakt durch das Antigen sensibilisiert wird (Trautwein 1982), würde dieses Ergebnis einer allergischen Genese weitgehend widersprechen. Es ist jedoch zu bedenken, daß etwaige Arzneimittelapplikationen durch andere Tierärzte in der Regel nicht bekannt sind. Daher ist fraglich, ob 81% der beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen tatsächlich nach der ersten Applikation des verabreichten Arzneimittels auftraten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigten sich bei 81% der gemeldeten Fälle bei Verabreichung nur eines einzigen Präparates. In den anderen Fällen wurden zusätzlich Arzneimittel verabreicht, die auch die Ursache für die

Symptomatik sein können und die Zuordnung der Erscheinungen zu den Arzneimitteln erschweren (Ungemach 1981). Pharmakokinetische und pharmakodynamische Mechanismen und pharmazeutische Inkompatibilitäten sind nach Baggot (1989) die Ursache für Arzneimittelinteraktionen. Kroker (1988) ergänzt, daß die Kombination verschiedener Arzneimittel auch über eine Verstärkung der toxischen Wirkungen der Einzelstoffe zu Komplikationen führen kann.

135 nicht tödliche und 20 tödliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten schon während der i.v. Injektion auf. In diesen Fällen ist eine intraarterielle Fehlinjektion eine wahrscheinliche Ursache dieser Reaktionen. Gabel und Koestner (1963), Gabel (1978) und Davis (1987) berichten über Arzneimittelapplikationen in die Arteria carotis communis. Die plötzliche hohe Konzentration von Pharmaka im zentralen Nervensystem und die dadurch verursachte

Ischämie der betroffenen Gehirnteile führen sehr rasch zu dramatischen unter Umständen auch tödlichen UAW. Um eine Fehlpunktion der A. carotis, die in Höhe der Injektionsstelle weitestgehend durch den M. omohyoideus geschützt ist, zu erkennen, sollte die Kanüle ohne aufgesetzte Spritze in das Gefäßlumen eingeführt werden (Bonfig 1985, Eikmeier 1987, Dietz 1988). Die Arzneimittelapplikation sollte erst nach Beurteilung des abfließenden Blutes erfolgen. Die überwiegende Mehrzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen stellte sich aber erst im Anschluß an die i.v. Arzneimittelapplikation ein. Weiterhin dauerten die UAW bei 523 Pferden (52%) maximal nur 5 Minuten. Hierbei sind Idiosynkrasie (Wilkinson 1984, Zeller 1985, Puyt 1986), Allergie (Eikmeier 1981, Hapke 1981, Davis 1984, Zeller 1985) und anphylaktoide Reaktionen (Hapke 1981, Zeller 1985) als mögliche Ursachen zu diskutieren.

Deegen (1993) empfiehlt als Initialtherapie bei Zwischenfällen die i.v. Applikation von Sympathomimetika mit alpha-adrenerger Wirkungskomponente als Zusatz zur Basisinfusion. Diese Substanzen wirken mit einer sofortigen Vasokonstriktion direkt am Erfolgsorgan, nämlich am weitgestellten Blutgefäß. Bei den meisten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (65%) ergriffen die Tierärzte keine Gegenmaßnahmen. 42,4% der Pferde verstarben trotz medikamentöser Therapie. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung geht außerdem hervor, daß eine deutliche Verringerung der Todesrate durch medikamentöse Gegenmaßnahmen nicht erzielt werden konnte. Die ergriffenen Gegenmaßnahmen bestanden in erster Linie in der Verabreichung von Glukokortikoiden, obwohl diese keine direkte vasoaktive Wirkung haben, sondern vor allem gegen die Entstehung bzw. Wirkung von Entzündungsmediatoren wirken. An dieser Stelle muß darauf hingewiesen werden, daß bei akut lebensbedrohenden Schockzuständen Glukokortikoide wegen ihres langsamen Wirkungseintritts nur als Zusatztherapie sinnvoll sind (Hapke 1983, Kaiser 1987, Deegen 1988, Löscher et al. 1991). Ebenso ist von Antihistaminika keine direkte vasoaktive Wirkung zu erwarten.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß der Grad der Störung des Allgemeinbefindens keinen Einfluß auf den Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung hatte. Dies steht im Gegensatz zu anderen Untersuchungsergebnissen (Margraf 1986). Bedenkt man, daß bei 77 der 158 tödlichen und bei 447 der 850 nicht tödlichen beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen das Allgemeinbefinden der Patienten vor der i.v. Injektion nicht gestört war, stellt sich erneut die Frage nach der Indikation für die i.v. Arzneimittelapplikation. Bei kritischer Prüfung der Einzelfälle könnte sich ergeben, daß in manchen Fällen die Indikation für eine i.v. Injektion nicht vorlag, was dazu führen würde, daß aus haftpflichtrechtlicher Sicht die tierärztliche Sorgfaltspflicht nicht erfüllt wurde.

Aufgrund der von den Tierärzten geschätzten jährlichen Gesamtinjektionszahlen ergab sich, daß bei 0,08% aller i.v.

Injektionen Venenveränderungen beobachtet wurden. Auch Eikmeier (1985) weist auf die bedauerliche Häufigkeit der Venenschäden und die damit verbundenen Haftungsansprüche hin. Es ist bekannt, daß die Venenschäden teilweise durch eine fehlerhafte Injektionstechnik bedingt waren. Jedoch ist davon auszugehen, daß ein Teil der Venenveränderungen auch nach lege artis durchgeführter Injektion entstanden ist. So sind häufiges Punktieren der Vene (Wintzer 1982) und die Applikation reizender Arzneimittel (Zeller 1978) in vielen Fällen durch die Erkrankung des Patienten indiziert und ebenso wie die besondere Venenempfindlichkeit des Pferdes (Eikmeier 1985) mitbestimmende Faktoren bei der Entstehung von Venenschäden. Weiterhin legt Deegen (1988) dar, daß die erhöhte Thrombosebereitschaft, die aufgrund der zu behandelnden Grunderkrankung bei vielen Patienten vorliegt, die Ursache für die Entstehung einer Venenthrombose ist.

Literatur

- Adams, H. R. (1975): Acute adverse effects of antibiotics. J. Am. Vet. Med. Assoc. 166, 983-987
- Alexander, F. und Colett, R. A. (1975): Trimethoprim in the horse. Equine vet. J. 7, 203-206
- Bagott, J. D. (1989): Adverse drug reactions and drug interactions. Proc. of Eleventh Bain-Fallon Memorial Lectures. Equine Pharmacology and Therapy, 62-71
- Beuer, E. (1986): Nierennekrosen durch nichtsteroidale Analgetika. Tierärztl. Umsch. 41, 474-479
- Bone, J. F., Catcott, E. J., Gabel, A. A., Johnson, L. E. und Riley, W. F. (1963): Equine medicine and surgery. 1. Aufl., American Veterinary Publication
- Bonfig, H. (1985): Injektions- und Infusionstechnik an der V. jugularis externa und der V. thoracica externa. Prakt. Tierarzt, Coll. Vet. 66, 31-34
- Buschmann, H. (1982): Allergien und durch Überempfindlichkeitsreaktionen bedingte Krankheiten beim Haustier. Tierärztl. Prax. 10, 281-189
- Clausen, H. (1981): Bestimmung des Herzminutenvolumens mit der Thermodilutionsmethode bei Pferden vor und nach Verabreichung von Clenbuterol oder Carazolol. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- Collin, J., Collin, C., Constable, F. C. und Johnston, J. D. A. (1975): Infection thrombophlebitis and infection with various cannulas. Lancet 2, 150-153
- Davis, L. E. (1984): Hypersensitivity reactions induced by antimicrobial drugs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 1131-1136
- Davis, L. E. (1987): Adverse drug reactions in the horse. Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 3, 153-179
- Deegen, E. (1988): Infusionstherapie beim Pferd. Tierärztl. Umsch. 43, 766-772
- Deegen, E. (1993): Die intravenöse Injektion beim Pferd- ein risikobehaftetes Therapieverfahren? in: X. Tagung über Pferdekrankheiten, Essen, 1993; Ber.
- Dick, I. G. C. und White, S. K. (1987): Possible potentiated sulphonamide-associated fatality in an anaesthetised horse. Vet. Rec. 121, 288
- Dietz, O. (1988): Die intravenöse Injektion in: Dietz, O., Schaetz, F., Schleiter H. und Teuscher, R. (Hrsg.): Anästhesie und Operationen bei Groß- und Kleintieren. Verlag Enke, Stuttgart, 101-104
- Eckhoff, G. A. (1980): Mechanisms of adverse drug reactions and interactions in veterinary medicine. J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1131-1133

- Eikmeier, H.* (1978): Haftpflichtfragen bei i.v. Injektion und rektaler Untersuchung. *Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr.* 91, 68-71
- Eikmeier, H.* (1981): Gesundheitsschäden durch Arzneimittel. *Tierärztl. Prax.* 9, 141-151
- Eikmeier, H.* (1985): Haftpflichtfragen bei der i.v. Injektion. *Prakt. Tierarzt, Coll. Vet.*, 66, 41-42
- Eikmeier, H.* (1986): Chemotherapeutika, Antibiotika, Sulfonamide in: *Eikmeier, H.*: Therapie innerer Krankheiten der Haustiere. 3. Aufl. Verlag Enke, Stuttgart, 227-233
- Eikmeier, H.* (1987): Zwischenfälle bei der intravenösen Injektion. *Prakt. Tierarzt* 6, 5-6
- Eikmeier, H.* (1990): Intravenöse Injektion. in: *Eikmeier, H., Fellmer, E. und Moegle, H.* (Hrsg.): Lehrbuch der gerichtlichen Tierheilkunde. 1. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 92-94
- Eyre, P., und Hanna, C. J.* (1980): Equine allergies. *Equine Pract.* 2, 40-46
- Gabel, A. A.* (1978): Intravenous injections - complications and their prevention. *Proc. Ann. Conv. Am. Assoc. Equine pract.* 23, 29-38
- Gabel, A. A. und Koestner, A.* (1963): The effect of intracarotid artery injection of drugs in domestic animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 142, 1397-1403
- Gerhards, H.* (1987): Die konservative Behandlung der Thrombophlebitis der V. jugularis beim Pferd. *Tierärztl. Umsch.* 42, 234-237
- Gray, A. K., Kidd, A. R., O'Brian, J. und Evans, C. W.* (1989): Suspected adverse reaction to medicines during 1988. *Vet. Rec.* 124, 286-287
- Gray, A. K., Evans, C. W. und Kidd, A. R.* (1990): Suspected adverse reactions to medicines during 1989. *Vet. Rec.* 126, 376-378
- Gunson, D. E.* (1983): Renal papillary necrosis in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 182, 263-266
- Hapke, H. - J.* (1970): Unbeabsichtigte Arzneimittelwirkungen. *Tierärztl. Umsch.* 25, 163-169
- Hapke, H. - J.* (1972): Ist die Calciumwirkung auf Herz und Kreislauf abhängig von der Temperatur der Infusionslösung? *Tierärztl. Umsch.* 27, 184-188
- Hapke, H. - J.* (1981): Störwirkungen bei Tierarzneimitteln. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 88, 274-278
- Hapke, H. - J.* (1983): Arzneimittel zur Behandlung der Allergie. in: *Hapke, H. - J.* (Hrsg.): Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen Klinik und Praxis. 2. Aufl. Verlag Enke, Stuttgart, 297-302
- Huskamp, B.* (1985): Die chirurgische Behandlung der Thrombophlebitis. *Prakt. Tierarzt, Coll. Vet.*, 66, 38-40
- Kaiser, H.* (1987): Indikationen für die pharmakologische Kortikoidtherapie. in: *Kaiser, H.* (Hrsg.): Cortisonderivate in Klinik und Praxis. 8. Aufl., Verlag Georg Thieme, Stuttgart, New York, 82-251
- Karcher, L. F., Dill, S. G., Anderson, W. J. und King, J. M.* (1990): Right dorsal colitis. *J. Vet. Internal Med.* 4, 247-253
- Keen, P., und Livingston, A.* (1983): Adverse reactions to drugs. *In Practice* 5, 174-180
- Kelly, M. J.* (1981): Drug interactions - indications and contraindications. *Gaines Vet. Symposium* 30, 23-29
- Klinger, W., Reinicke, C. und Hodel, C.* (1989): Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. 5. Aufl. Fischer Verlag, Frankfurt am Main
- Kraft, H.* (1982): Haftpflichtfälle beim Pferd in der tierärztlichen Praxis. in: DEUTSCHE VETERINÄRMEDIZINISCHE GESELLSCHAFT (Hrsg.): 8. Arbeitstagung der Fachgruppe Pferdekrankheiten, Freiburg, 234-240
- Kroker, R.* (1988): Arzneimittelwechselwirkungen bei der Kombinationstherapie. *Prakt. Tierarzt* 69, 46-53
- Lüscher, W., Ungemach, F. R. und Kroker, R.* (1991): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
- Margraf, G.* (1986): Die Problematik der intravenösen Injektion und Infusion beim Pferd unter besonderer Berücksichtigung der Sulfonamide. München, Univ., Vet.-med. Fak., Diss.
- Meschter, C. L., Gilbert, M., Krook, L., Maylin, G. und Corradino R.* (1990): The effects of Phenylbutazone on the intestinal mucosa of the horse: a morphological, ultrastructural and biochemical study. *Equine Vet. J.* 22, 255-263
- Ndiritu C. G. und Enos, L. R.* (1977): Adverse reactions to drugs in a Veterinary Hospital. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 171, 335-339
- Puyt, J. D.* (1986): Durch Antibiotika und Antibiomimetika verursachte iatrogene Unfälle bei Equiden. *Pro Vetrinario* 3, 9-12
- Ring, J.* (1982): Arzneimittelbedingte Unverträglichkeitsreaktionen. *Dtsch. Ärztebl.* 79, 33
- Riond, J. - L., Riviere, J. E., Duckett, W. M., Atkins, C. E., Devernigan, A., Rikihisa, Y. und Spurlock, S. L.* (1992): Cardiovascular effects and fatalities associated with intravenous administration of doxycycline to horses and ponies. *Equine vet. J.* 24, 41-45
- Roberts, M. C. und English, P. B.* (1979): Antimicrobial chemotherapy in the horse: II. The application of antimicrobial therapy. *J. Equine Med. Surg.* 3, 308-315
- Schleifer, H.* (1988): Die intravenöse Injektion. in: *Dietz, O., Schaeetz, F., Schleifer, H. und Teuscher, R.* (Hrsg.): Anästhesie und Operation bei Groß- und Kleintieren. 4. Aufl., Verlag Enke, Stuttgart, 101-104
- Schliching, K. E. und Zeller R.* (1978): Untersuchungen über Gefäßwandschäden an der V. jugularis externa des Pferdes bei Verwendung von Kunststoffkanülen. *Berl. Münch., Tierärztl. Wochenschr.* 91, 232-235
- Snow, D. H., Douglas, T. A., Thompson, H., Parkins, J. J. und Holmers, P. H.* (1981): Phenylbutazone toxicosis in equidae: A biochemical and pathophysiological study. *Am. J. Vet. Res.* 42, 1754-1759
- Stowe, C. M.* (1975): Adverse drug reactions. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 166, 980-981
- Taylor, P. M., Rest, R. J., Duckham, T. N. und Wood, E. J. P.* (1988): Possible potentiated sulfonamide and detomidine interactions. *Vet. Rec.* 122, 143
- Trautwein, G.* (1982): Spezifische Krankheitsbedingungen. in: *Schulz, L. - C.* (Hrsg.): Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. 9. Aufl. Verlag Enke, Stuttgart, 39-61
- Ungemach, F. R.* (1981): Abwehr von Arzneimittelrisiken - Verpflichtung für jeden Tierarzt. *Prakt. Tierarzt* 62, 832-846
- Watkins, J.* (1983): Mechanisms of hypersensitivity to intravenous agents. *Vet. Res. Commun.* 7, 195-200
- Wilkinson, G. T.* (1984): Adverse effects of drugs. in: Refresher Course For Veterinarians. Proceedings No 71. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 47-58
- Wintzer, H. - J.* (1980): Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Pferd. *Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr.* 93, 241-243
- Wintzer, H. - J.* (1982): Thrombophlebitis der V. jugularis externa. in: *Wintzer, H. - J.* (Hrsg.): Krankheiten des Pferdes. Ein Leitfaden für Studium und Praxis. Verlag Parey, Berlin, Hamburg, 386-387
- Zeller, R.* (1978): Die Thrombophlebitis der V. jugularis beim Pferd. in: *Hauser, K. W.* (Hrsg.): Pferdekrankheiten. Arch. tierärztl. Fortbildung 2. Aufl. Schlütersche Verlagsanstalt und Druckerei, Hannover, 181-186
- Zeller, R.* (1985): Anaphylaktoide Reaktionen bei Injektionen. *Prakt. Tierarzt, Coll. Vet.*, 66, 28-30

Dr. Kirstin Brandt

Klinik für Pferde
Tierärztliche Hochschule
Bischofsholer Damm 15
30173 Hannover