

Gemeldete unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2006

C. R. Müntener^{1,2}, L. Bruckner³, B. Gassner², A. Stürer⁴, D. C. Demuth¹, F. R. Althaus¹, R. Zwahlen²

¹Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, ²Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern, ³Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI), Mittelhäusern, ⁴Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum (STIZ), Zürich

Zusammenfassung

Im Jahr 2006 wurden insgesamt 190 unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet: 118 betrafen pharmakologisch aktive und 72 immunologische Arzneimittel. Die Mehrzahl der gemeldeten Reaktionen betraf die Anwendung von Antiparasitika (48%) und jede zweite Meldung betraf einen Hund. Danach folgten bei den Tierarzneimitteln, der Häufigkeit nach, die Antiinfektiva (20%) und die heterogene Gruppe der umgewidmeten Präparate (12%). Katzen bildeten die zweithäufigste betroffene Tiergruppe (24%), gefolgt von Rindern/Kälbern (16%). Bei immunologischen Arzneimitteln überwiegen die Meldungen beim Hund (62%), gefolgt von Pferden (11%) und Rindern (10%). Am häufigsten wurde über unerwünschte Wirkungen nach Anwendung eines Piroplasmose-Impfstoffs berichtet. Zusätzlich gingen 349 Anfragen beim STIZ ein. Wir präsentieren zudem eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion in Form eines Stevens-Johnson Syndroms bei einer Katze, sowie einen Fall von Ketaminmissbrauch. Wir sind besonders erfreut über die zunehmenden Teilnahmen der praktizierenden KollegInnen und arbeiten an zusätzlichen Anpassungen des etablierten Systems.

Schlüsselwörter: Pharmacovigilance, Antiparasitika, Piroplasmose Impfstoff, Stevens-Johnson Syndrom, Ketaminmissbrauch

Declarations of suspected adverse reactions due to veterinary drugs and vaccines in 2006

We received 190 reports of suspected adverse events (SARs) following the use of veterinary drugs for the year 2006: 118 declarations for veterinary drugs and 72 declarations following the application of immunological medicinal products. Most of the 118 declarations relate to the use of antiparasitic drugs (48%) and every second declaration to drug use in dogs. Other drug classes concerned were, in decreasing order, anti-infectives (20%) and drugs used off-label (12%; other target species or other indication). For the vaccines, most of the reactions occurred in dogs (62%) followed by horses (11%) and cattle (10%). The most frequently reported reactions concerned the use of a vaccine against piroplasmosis. Another 349 requests for information were processed by the Swiss Toxicological Information center. We also present a case of a serious adverse reaction in form of a Stevens-Johnson syndrome in a cat as well as a case of ketamine abuse. We note the growing interest of practicing veterinarians with pleasure and are currently working on further adaptations to the system.

Keywords: pharmacovigilance, antiparasitics, piroplasmosis vaccine, Stevens-Johnson syndrome, ketamine abuse

Einleitung

Die Pharmacovigilance für Tierarzneimittel wurde ab dem 1. Januar 2002 in der Schweiz gesetzlich verankert. Seitdem gilt eine Meldepflicht für jede Person, welche entweder Medikamente abgibt (Tierärzte und Apotheker) oder anwendet (Tierärzte; HMG Art. 59, Anonym 2000). Die Meldungen können entweder an das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich oder an die Swissmedic, das Schweizerische Heilmittelinstitut oder, bei unerwünschten Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln an das Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI, Mittelhäusern) adressiert

werden (Müntener et al, 2004). Jede Meldung wird in Bezug auf Kausalzusammenhang zwischen Applikation und Reaktion untersucht und nach internationalen Kriterien eingeteilt bevor sie archiviert wird (ABON-System; EMEA, 2003). Beim Vorliegen von mehreren ähnlichen Berichten (ein so genanntes Signal) werden unter Einbezug von den verschiedenen betroffenen Instanzen wie Vertreibern, Herstellern und anderen Behörden, Massnahmen erarbeitet und von der zuständigen Behörde (Swissmedic oder IVI) verfügt. Das Endziel der Sammlung und Aufarbeitung der Meldungen ist eine Verbesserung der Arzneimit-

telsicherheit für Patienten und Anwender. Sie kann mehrere Formen annehmen, von Anpassungen der Arzneimittelinformation eines betroffenen Präparates bis hin zur Sistierung der Zulassung.

Nachfolgend präsentieren wir einen Überblick über Meldungen, welche im Jahr 2006 bei den Meldestellen eingegangen sind. Insgesamt wurden 190 Meldungen von unerwünschten Wirkungen erstattet: 118 betrafen pharmakologisch aktive und 72 immunologische Arzneimittel. Zusätzlich erhielt im Jahr 2006 das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum (STIZ, Zürich) 349 Anfragen über potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen und versehentliche Applikationen von Tier- und Humanarzneimitteln an Menschen oder Tieren.

Einheitlicher Auftritt: VetVigilance

Während der Aufbauphase des Projektes «Pharmacovigilance für Tierarzneimittel» wurde allen Beteiligten klar, dass die Aufteilung der Zulassungen und der entsprechenden Meldestellen für die Pharmaco- und Vaccinovigilance zur Konfusion führen könnte. Im August 2006 wurde deshalb in Zusammenarbeit mit der Vaccinovigilance Meldestelle des IVI eine Internet-Plattform für die Vigilance im Veterinärbereich etabliert. Die unter www.vetvigilance.ch etablierte Webseite soll alle für die Praktiker relevanten Informationen zentralisiert darstellen. Das Ziel der Plattform ist eine möglichst umfassende Information im Bereich der Vigilance im Sinne des bereits existierenden Projektes CliniPharm für die klinische Veterinärpharmakologie. Als zusätzlicher Vorteil der eigenen Domäne bietet sich auch eine eigens dafür aufgeschaltete Mail-Adresse für die Meldungen (uaw@vetvigilance.ch). Ausgehend von der Eingangsseite sind die wichtigsten Bereiche wie Rückrufe und Warnungen, relevante Modifikationen der Arzneimittelinformationen und die nötigen Informationen zur Meldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung direkt zugänglich. Alle wichtigen Informationen sind sowohl auf Deutsch als auch auf Französisch erhältlich. In Zusammenarbeit mit den Zulassungsfirmen wurde in diesem Rahmen beschlossen, dass die Hinweise auf eine Modifikation der Arzneimittelinformationen jeweils ein Jahr lang nach der Zulassung durch Swissmedic aufgeführt und danach gelöscht werden. VetVigilance bietet zusätzlich Informationen über aktuelle Themen wie z.B. Resistenzen gegen Antiparasitika bei Kleinwiederkäuern oder Fibrosarkome nach Impfungen bei Katzen. Publikationen mit Relevanz zur Vigilance im Veterinärbereich sind auch mit jeweiligem Link zur Zusammenfassung aufgelistet. Eine Erweiterung der VetVigilance-Seite ist momentan in Planung; diese sieht auch eine Vereinfachung der verfügbaren Mel-

deformulare vor. Die bisher gesammelte Erfahrung zeigt, dass das Meldesystem unter praktizierenden Kolleginnen und Kollegen bekannt ist, dass aber zugleich die Hürde zu melden als zu gross eingeschätzt wird. Die Formulare werden voraussichtlich im Rahmen der neulich definierten Richtlinie der Europäischen Heilmittelbehörde EMEA angepasst (EMEA, 2005). Es ist aber noch zu betonen, dass eine Meldung nicht zwingend mit dem Formular erstattet werden muss. In vielen Fällen kann schon eine telefonische oder kurze mail Mitteilung genügen. In solchen Fällen kann sich aber je nach Bearbeitungsgrad eine Rückfrage als nötig erweisen.

Ergebnisse

Im Jahr 2006 verzeichnete die Veterinärvigilance wiederum eine erhebliche Zunahme der Anzahl eingereichten Meldungen im Vergleich zum vorherigen Jahr. Es sind insgesamt 118 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln und nicht-zulassungspflichtigen Produkten und 72 Meldungen von Reaktionen nach Anwendung von immunologischen Arzneimitteln eingereicht worden. Im Vergleich zum Jahr 2005 (85 resp. 20 Meldungen) entspricht dies bei den pharmakologisch aktiven Tierarzneimitteln eine Zunahme von ungefähr 40%. Trotzdem soll hier nicht der Eindruck erweckt werden, der Einsatz von Tierarzneimitteln sei in der Schweiz immer häufiger mit Problemen verbunden. Es zeigt sich viel mehr, dass die Bemühungen über das Projekt und seine langfristige Vorteile zu informieren zu einer höheren Aufmerksamkeit bei praktizierenden Tierärzten führt. Dies widerspiegelt sich bei der Verteilung der meldenden Personen. Wie schon im Jahr 2005 festgestellt, wurde ungefähr jede zweite Meldung (46% vs. 47% durch Vertreter/Hersteller) von praktizierenden Kolleginnen und Kollegen übermittelt (Abb. 1). Bei den Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln wurden ungefähr ein Drittel der Meldungen durch praktizierende Kollegen eingereicht. 5% der Pharmacovigilance Meldungen (n = 6) wurden von Tierbesitzern freiwillig eingereicht. In den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 ist die Auswertung der Meldungen nach Anwendung von pharmakologischen Tierarzneimitteln vorgestellt. Am häufigsten wurden unerwünschte Reaktionen bei Hunden und Katzen gemeldet. Zu dieser Kategorie gehören 74% (oder 87) der Meldungen. Der Schwerpunkt liegt bei den Hunden, welche 68% der Meldungen bei Kleintieren ausmachen (59 Meldungen bei Hunden, 28 Meldungen bei Katzen). Danach folgen mit abnehmender Häufigkeit Rinder und Kälber (19 Meldungen) gefolgt von Pferden (7 Meldungen) und Schweinen (2 Meldungen). Hinzu kamen noch 2 Meldungen, welche Menschen betra-

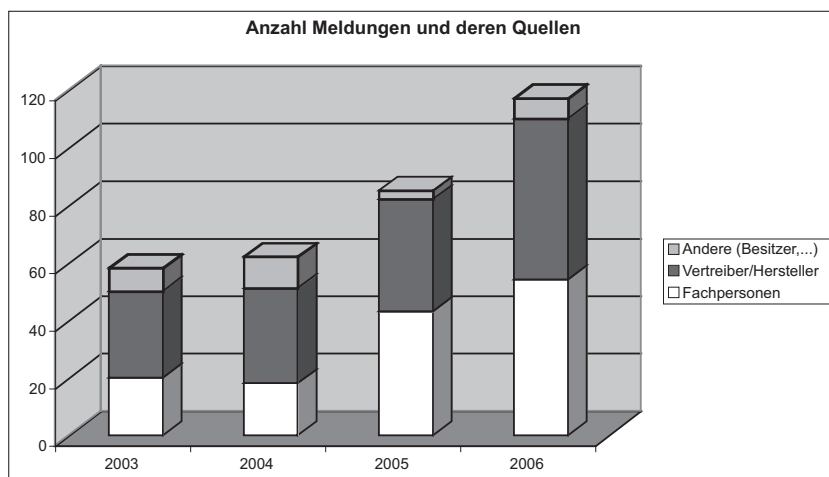


Abbildung 1: Anzahl der gemeldeten unerwünschten Wirkungen nach Quelle. Die Gesamtzahl der Meldungen für Tierarzneimittel (ohne Impfstoffe oder Sera) stieg von 58 im Jahr 2003 auf 118 im Jahr 2006.

fen. Eine dieser Meldungen wird noch später detaillierter vorgestellt (siehe Diskussion, Fallbeispiele). Diese Verteilung entspricht wiederum sowohl den vorherigen Jahren (Müntener et al., 2007; Müntener et al., 2005; Müntener et al., 2004) wie auch der Situation im Ausland (Dyer et al., 2006). Wir führen diese Verteilung auf das grosse Spektrum der zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten und auf die intensiven Tier-Besitzer Beziehungen im Kleintiersektor zurück.

Eine Aufschlüsselung der eingereichten 118 Meldungen nach Medikamentenklassen anhand des zugeordneten ATCvet-Codes ist in Tabelle 2 vorgestellt. Wie schon in den früheren Jahren sind Antiparasitika mit 57 Meldungen (48% der Gesamtzahl) die grösste Gruppe. Fast alle Meldungen dieser Kategorie betreffen dermatologische Reaktionen nach einer topischen Anwendung bei Kleintieren. Die Reaktionen sind meistens in der Packungsbeilage des jeweiligen Produktes beschrieben und klingen ohne spezifische

Behandlung ab. In einigen seltenen Fällen wurde zusätzlich von Erbrechen oder Durchfall berichtet. Bei Kleintieren betrafen 13 von insgesamt 53 Meldungen nach Anwendung von Antiparasitika eine vermutete

Tabelle 1: Anzahl der im Jahr 2006 eingereichten Meldungen von unerwünschten Wirkungen bei pharmakologisch aktiven Tierarzneimitteln, sortiert nach Tierart. Die Mehrheit (74%) der Meldungen betrifft Präparate, die bei Kleintieren angewendet wurden.

Tierart	Anzahl	% Total
Hund	59	50 %
Katze	28	24 %
Pferd / Esel	7	6 %
Rind / Kalb	19	16 %
Schwein	2	2 %
Geflügel	1	1 %
Mensch	2	2 %
Total	118	100 %

Tabelle 2: Aufteilung der im Jahr 2006 eingegangenen Meldungen nach ATCvet Code. Meldungen unerwünschter Wirkungen bei Hunden und Katzen werden spezifisch aufgelistet. QZ ist ein fiktiver Code, um Meldungen über UAWs bei umgewidmeten Präparaten (d.h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) zu gruppieren.

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% des jeweiligen Totals)		
	Alle Spezies	Hund	Katze
QA: Gastrointestinaltrakt	4 (3%)	0	1 (4%)
QC: Kardiovaskuläres System	1 (1%)	1 (2%)	0
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	2 (2%)	2 (3%)	0
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	3 (3%)	2 (3%)	1 (4%)
QI: Immunbiologika	Siehe Tabelle 3		
QJ: Antiinfektiva	20 (17%)	2 (3%)	3 (10%)
QM: Muskel- und Skelettsystem	6 (5%)	4 (7%)	0
QN: Nervensystem	5 (4%)	1 (2%)	2 (7%)
QP: Antiparasitika	57 (48%)	42 (72%)	11 (39%)
QR: Respirationssystem	2 (2%)	2 (3%)	0
"QZ": Umgewidmete Präparate	14 (12%)	2 (3%)	9 (32%)
Nicht-zulassungspflichtige Präparate (ALP registriert, Tierpflegeprodukte)	4 (3%)	1 (2%)	1 (4%)
Total	118	58	28

Unwirksamkeit der betreffenden Präparate, meistens gegenüber Zecken. Dazu muss erwähnt werden, dass die Wirkung der angewendeten Insektizide erst nach einer gewissen Einwirkungszeit auftritt, insbesondere wenn eine Wirkung gegen Zecken erreicht werden soll. Somit ist es möglich, dass die zur Zeit der Vorstellung anhaftenden Zecken zwar nicht mehr lebensfähig, aber noch nicht vom Tier gefallen sind. Zudem muss auch betont werden, dass bei hohem Infestationsdruck die Wirkdauer der Produkte entsprechend reduziert sein kann. Vor allem bei der Bekämpfung des Flohbefalls ist es deshalb wichtig, die Umgebung entsprechend zu behandeln. Im Jahr 2006 erreichten uns wiederum drei Meldungen über die irrtümliche Anwendung von «Spot-On» Präparaten auf Permethrinbasis bei Katzen, eine Problematik, welche im Rückblick des Jahres 2005 in Detail beschrieben wurde (Müntener et al., 2007). Diese Präparate sind auf Grund der hohen PermethrinKonzentration (zwischen 400 und 700 mg pro ml, je nach Präparat) für Katzen toxisch und deshalb ausschliesslich für Hunde zugelassen. Die Tiere zeigten Apathie und Schläfrigkeit. Eine der Katzen wurde zudem mit Tremor und Konvulsionen vorgestellt. Nach Behandlung konnten sich zwei Tiere erholen, während die dritte Katze auf Grund hoffnungsloser Prognose euthanasiert wurde. Alle angewendeten Präparate sind auf dem Schweizer Markt deutlich gekennzeichnet mit einem Hinweis auf die absolute Kontraindikation der Anwendung bei der Katze.

Die zweite Klasse, aus welcher wir im Jahr 2006 am meisten Meldungen erhielten ist die Klasse der Antibiotika (ATCvet: QJ). Bei den 20 eingegangenen Meldungen betrafen gerade 5 unerwünschte Wirkungen bei Kleintieren. Diese Meldungen waren sehr heterogen und beschrieben entweder lokale Reaktionen am Injektionsort oder, in einem Fall, Erbrechen nach oraler Verabreichung. Auf eine besonders schwerwiegende Reaktion bei einer Katze gehen wir später noch detaillierter ein (siehe Diskussion, Fallbeispiele). Bei den restlichen 15 gemeldeten Reaktionen betraf die Hälfte (7 Meldungen) eine vermutlich allergische Reaktion nach Anwendung eines Trockenstellers mit einer Kombination von Benzylpenicillin und Neomycin bei Kühen: Es wurde über eine derbe Schwellung des Euters berichtet, welche in einigen Fällen dolent war und zum Teil mit Fieber einherging. Die Reaktion verschwand entweder spontan oder nach Behandlung mit einer nicht näher definierten «abschwellenden Salbe» (originaler Wortlaut der Meldung) oder Entzündungshemmern (entweder lokal oder systemisch appliziert). Die möglichen Ursachen der beobachteten Reaktionen sind nicht restlos geklärt: zum einen könnte es sich um allergische Manifestationen handeln, für welche Penicilline mindestens nach systemischer Applikation bekannt sind, oder um das ungewollte Einbringen von Keimen ins Euter

trotz sorgfältiger Applikation. Sollte dies der Fall sein, würden die antibiotischen Wirkstoffe die sich entwickelnde, fulminante Infektion erfolgreich bekämpfen, womit sowohl die initialen Entzündungsreaktionen mit Fieber wie auch das meist spontane Verschwinden der Symptome erklärt wären. Obwohl die abschliessende Beurteilung sowie eventuelle Massnahmen noch ausstehen, scheint die Inzidenz solcher Reaktionen sehr gering zu sein.

Die dritthäufigste «Klasse» für welche Reaktionen gemeldet wurden, ist diejenige der umgewidmeten Präparate. Solche Anwendungen finden bei einer nicht zugelassenen Zieltierart oder für eine nicht zugelassene Indikation statt. Diese Gruppe wird mit dem fiktiven ATCvet Code «QZ» erfasst und in Tabelle 2 dargestellt. Aufgrund der grossen Heterogenität ist es schwierig Trends zu erkennen. Es zeigte sich aber, dass 9 der 14 gemeldeten Reaktionen sich bei Katzen ereigneten (3 davon waren die erwähnten Anwendungen von «Spot-On» Präparaten mit Permethrin). Dies widerspiegelt die eher kleine Anzahl Präparate welche spezifisch für Katzen zugelassen sind. Insbesondere im Bereich der oral anzuwendenden, nicht-steroidalen Entzündungshemmer müssen häufig Präparate für Katzen umgewidmet werden. Gerade in diesem Bereich spielt die Pharmacovigilance eine wichtige Rolle für die Verbesserung der Sicherheit solcher Behandlungen.

Die Kausalitätsbeurteilung aller Meldungen ergibt, dass 53% der eingereichten Meldungen (63) nach dem ABON-System als «Möglich» (B) eingestuft wurden, das heisst, dass die Applikation des Präparates eine der möglichen Ursachen für die beobachteten Reaktionen war (EMEA, 2003). Bei 28 weiteren Meldungen (24%) kam keine andere Ursache als die Anwendung des Präparates in Frage, und die Kausalität wurde entsprechend als «Wahrscheinlich» (A) eingestuft. In den restlichen Fällen waren entweder zu wenig Informationen vorhanden (24 Meldungen, 20%) oder jegliche Kausalität konnte ausgeschlossen werden (3 Meldungen, 3%). In der Verteilung der Kausalität unterscheidet sich die Schweiz, wie in den vorherigen Jahren von den anderen Ländern, indem der Anteil der Kausalitätsstufen A und B deutlich höher liegt als in den umliegenden Ländern. Wir führen diese Tatsache auf eine Tendenz zurück, dass uns eher schwerwiegende Ereignisse mit klarer Kausalität gemeldet wurden.

Eine Zusammenfassung der Meldungen unerwünschter Wirkungen nach Anwendung von immunologischen Arzneimitteln findet sich in Tabelle 3. Im Jahr 2006 wurden dem IVI 72 Meldungen eingereicht: 28 von Tierärzten, 44 von Firmen, welche immunologische Arzneimittel vertreiben. Die Meldungen wurden bezüglich der Kausalität nach dem bereits erwähnten «ABON» System eingeteilt. 35 Meldungen wurden als «B möglich», 28 als «A wahrschein-

lich» beurteilt, in 5 Fällen war ein Zusammenhang zwischen Impfung und unerwünschter Wirkung «unwahrscheinlich (N)», und in 3 Fällen lagen nicht genügend Informationen vor, um die Meldung zu klassifizieren (O). Die Mehrheit dieser Meldungen betraf vermutete unerwünschte Wirkungen bei Hunden (45, 62.5%). Meldungen wurden erstattet, weil die Tiere im Anschluss an die Behandlung mit immunologischen Arzneimitteln lokale Reaktionen an der Impfstelle (Schwellungen, Schmerz), schlechten Allgemeinzustand, Fieber, Diarrhöe/Kolik zeigten. In 3 Fällen kam es im Anschluss an Impfungen zu Todesfällen, ein kausaler Zusammenhang konnte aber in keinem dieser Fälle bewiesen werden. Die Meldungen über Unverträglichkeiten konzentrierten sich auf 28 Fälle, die bei Hunden nach der Impfung gegen Piroplasmose auftraten und durch Symptome wie Apathie, verschlechterter Allgemeinzustand, Fieber, sowie Dolenz am ganzen Körper charakterisiert waren. In der Regel trat die unerwünschte Wirkung innert 12-24 Stunden nach der Impfung auf; bei allen Hunden waren die Symptome spätestens nach 3 Tagen abgeklungen. Teilweise wurden betroffene Hunde mit Antihistaminika und Antiphlogistika behandelt. Der verwendete Impfstoff wurde in der Schweiz als erstem Land zugelassen und in der Praxis verwendet. In den klinischen Untersuchungen, welche vor der Zulassung durchgeführt wurden, traten keine derartigen Unverträglichkeitsreaktionen auf. Dies erstaunt weiter nicht, wenn die 28 Fälle in Relation zur Anzahl der eingeführten Impfstoffdosen gestellt wird. Aus den beiden Zahlen kann eine Inzidenz von ca. 1% errechnet werden; d.h. bei jedem hundertsten, geimpften Hund trat eine massive Unverträglichkeitsreaktion auf. Ereignisse, welche mit einer derartigen niedrigen Inzidenz auftreten, sind nur dann vor der

Zulassung des Präparates in experimentellen Untersuchungen nachweisbar, wenn sehr grosse Tierzahlen in die klinischen Studien eingeschlossen sind. Aufgrund dieser Erfahrungen mit dem Impfstoff wurde in der Schweiz und auch in andern Ländern ein Hinweis in die Arzneimittelinformation aufgenommen, dass «Geimpfte Hunde nach der Impfung Fieber und/oder Apathie durchmachen, einen steifen Gang entwickeln und verminderten Appetit zeigen können».

In 7 Fällen wurde über eine mangelnde Wirksamkeit berichtet. Beim Rind bestand in 5 Fällen der Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit von Impfstoffen gegen Trichophytie, in einem Fall beim Geflügel wurde trotz Coccidiose Impfung ein Wachstumsrückstand beobachtet, der auf eine Coccidiose zurückzuführen sein könnte. In allen Fällen musste auch eine unsachgemässe Applikation des Impfstoffs in Betracht gezogen werden.

Anfragen, welche im Jahr 2006 beim STIZ eingegangen sind, werden in Tabelle 4 summarisch dargestellt. In diesem Jahr sind insgesamt 349 Anfragen eingegangen. 77 Anfragen betrafen die Aufnahme von Tierarz-

Tabelle 4: Anfragen beim Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) im Jahr 2006, aufgeschlüsselt nach Arzneimitteltyp und Patientengruppe.

Art der Anfrage	Anzahl	Prozentualer Anteil
Tierarzneimittel bei Menschen	77	22
Humanarzneimittel bei Tieren	212	61
Tierarzneimittel bei Tieren	60	17
Total	349	100

Tabelle 3: Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen von immunologischen Arzneimitteln im Jahr 2006.

Species	total	Allergische Reaktion							mangelnde Wirksamkeit				TA		andere								
		Reaktion an Impfstelle		Abort	verschlechterter AZ		Fieber	Kolik/Diarrhoe	tödlich	A (wahrscheinlich)	B (möglich)	O (nicht klassifizierbar)	N (unwahrscheinlich)	Firma	Tollwut	Piroplasmose	Staupe/Hcc/Lepto	Katzenseuche/-schnupfen	Influenza/Tetanus	Trichophytie	Clostridien	andere	
Hund	45	6	16	16	7	3	1	33	7	4	14	31	11	28	5						1		
Katze	6	2		2	2		1	1	4	1	5	1	3			3							
Pferd	8		1	1		7	2		8		7	1						8					
Rind	7		1					1	5	2	1	6							5		2		
Schaf/Ziege	4		3					1	2	1	1	3								3	1		
Schwein	1		1						1			1									1		
Huhn	1								1			1									1		
	72	8	22	1	18	16	5	3	7	35	28	3	5	28	44	14	28	5	3	8	5	3	6

neimitteln bei Menschen, versehentlich oder in suizidaler Absicht. Die häufigste betroffene Klasse war diejenige der Antiparasitika (30%), also Präparate, welche am häufigsten bei Kleintieren durch ihre Besitzer appliziert werden. Bei 212 Anwendungen oder Aufnahmen von Humanarzneimitteln bei Tieren überwiegen Präparate aus der ATC-Gruppen «N Nervensystem» mit 26% gefolgt von «M Muskelapparat» (15%, sehr häufig in Form von Entzündungshemmern) und «C Kardiovaskuläres System» (13%). Schlussendlich wurden noch 60 Anfragen nach Applikation von Tierarzneimitteln bei Tieren entgegengenommen. Bei diesen überwiegen wiederum die Antiparasitika (35%, darunter eine irrtümliche Anwendung eines Permethrin-enthaltenden "Spot-On" Präparates bei einer Katze) und Präparate aus der Gruppe «QM Bewegungsapparat». Die am häufigsten betroffenen Tierarten waren Hunde und Katzen.

Diskussion (Fallbeispiele)

Als ersten Fall möchten wir auf eine schwerwiegende Hautreaktion bei einer Katze nach Anwendung von Amoxicillin (sowohl subkutan "long acting" als auch oral), Carprofen (oral) und einem immunstimulierenden Präparat (parenteral) eingehen. Die Katze, eine 7-Monate alte, 3.8 kg schwere männliche Ragdoll, entwickelte einen Tag nach der Behandlung, welche im Rahmen einer Kastration erfolgte, Fieber und Anorexie, worauf sie 10 Tage lang mit Amoxicillin und Carprofen behandelt wurde. Die Katze wurde auf Grund dermatologischer Veränderungen ins Tierspital Zürich eingeliefert. Bei der Aufnahme war sie in einem mässigen Allgemeinzustand mit leichter Dehydratation (ca. 5%). Die Temperatur betrug 38.4°C, der Puls 250/Min. Die dermatologische Untersuchung zeigte "Alopezie, Erythem, Bullae und Erosionen am ventralen Abdomen" (Wortlaut der Meldung). Zudem zeigte die Haut ein positives Nikolski-Phänomen: die oberflächlichen Hautschichten liessen sich bei leichtem Druck ablösen. Nach zusätzlichen Abklärungen wurde deshalb die Diagnose «Stevens-Johnson Syndrom» (SJS) gestellt. Dieses Syndrom wurde erstmals 1922 in der Humanmedizin beschrieben (Stevens und Johnson, 1922) und wird oftmals mit der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN, Lyell Syndrom; Lyell, 1956) assoziiert. Nach der heute gültigen humanmedizinischen Definitionen handelt es sich aber beim SJS um eine mildere Form der TEN mit einer Unterscheidung, welche auf dem Ausmass der betroffenen Hautoberfläche basiert: SJS bis 10% der ganzen Körperoberfläche, TEN ab 30% (French, 2006). Diese Unterscheidung wird in der Veterinärmedizin oft nicht gebraucht und beide Begriffe werden demzufolge als Synonyme verwendet. Veterinärmedizinisch handelt es sich um eine seltene vesikobullöse ulzera-

tive Manifestation, welche vor allem bei Hunden und Katzen beschrieben ist (Scott et al., 1995). Die Pathogenese ist noch nicht komplett geklärt: Zur Diskussion steht eine Immunreaktion, welche sich gegen Komplexe richtet, die aus reaktiven Metaboliten eines verabreichten Wirkstoffes und Gewebekomponenten des betroffenen Patienten (Wolkenstein et al., 1995) bestehen. Dieser Mechanismus, bei welchem auch zytotoxische T-Zellen involviert sind, erklärt die beobachtete Latenzzeit, welche bis zu 3 Wochen betragen kann (French, 2006). Das histopathologische Bild im Anfangsstadium präsentiert sich als massiver apoptotischer Zelltod von Keratinozyten (Paul et al., 1996), der auf eine erhöhte Expression des membrangebundenen FasL zurückzuführen ist (Fas-Ligand, CD95L; Ito et al., 2004; Abe et al., 2003). Das Allgemeinbefinden ist meistens gestört durch Fieber, Anorexie, und Lethargie. Die Diagnose wird anhand der Hautläsionen (multifokal oder generalisierte vesikobullöse Erscheinungen und eventuell Nekrosen und Ulzera, sowie positives Nikolski-Zeichen) unter Ausschluss anderer Ursachen wie SLE, Verbrennungen oder Erythema multiforme major gestellt (Scott et al., 1995). Eine definitive Diagnose liefert die Histopathologie nach einer Biopsie: Es treten hydropische Degeneration der basalen Epidermalzellen, koagulative Nekrose der Epidermis und dermoepidermale Trennung mit resultierenden subepidermalen Vesikeln auf (Scott et al., 1995).

Es werden verschiedene Wirkstoffe als Auslöser von SJS/TEN in der Literatur erwähnt: am häufigsten werden im humanmedizinischen Bereich Antibiotika/Chemotherapeutika (darunter in abnehmender Häufigkeit Sulfonamide, Aminopenicilline, Chinolone, Cephalosporine und Tetracycline), sowie nicht-steroidale Entzündungshemmer und antikonvulsive Medikamente erwähnt (French, 2006). Die Inzidenz wird mit ungefähr 6 Fällen pro eine Million pro Jahr angegeben (French, 2006). Das Syndrom ist hingegen viel seltener in der veterinärmedizinischen Literatur erwähnt. Bei Hunden und Katzen kommen unter anderen folgende Wirkstoffe als Auslöser in Frage: Penicilline, Sulfonamide (vor allem in Kombination mit Trimethoprim), Cephalosporine und Levamisol (Scott et al., 1995). Hinzu kommt, dass auf Grund einer weniger präzisen Anwendung der Terminologie in der Veterinärmedizin Angaben über die Inzidenzen solcher Reaktionen bei Kleintieren schwierig zu eruieren sind. Das Syndrom wird als SJS, TEN oder sogar Erythema multiforme beschrieben. In einem Rückblick der Jahre 1990 bis 1996 wurden 101 kutane unerwünschte Wirkungen bei Hunden untersucht (Scott und Miller, 1999). 8 dieser Fälle wurden als Erythema multiforme beschrieben, wovon 5 auf Sulfonamide und einer auf Amoxicillin zurückzuführen waren. Ein anderer Rückblick mit spezifischem Fokus auf Erythema multiforme listet 16 Fälle bei Hunden

(4 Fälle mit Sulfonamid/Trimethoprim-Kombination und je einmal Chloramphenicol, Enrofloxacin und Lincomycin) und 1 Fall bei einer Katze (Amoxicillin-Clavulansäure) in den Jahren 1988-1996 auf (Scott und Miller, 1999). Die Behandlung eines SJS/TEN Syndroms erfolgt primär symptomatisch und eine kausale Frühdiagnose spielt dabei eine entscheidende Rolle (French, 2006). Eine neuere Therapiemöglichkeit ist die intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen welche immer einen gewissen Anteil an Anti-Fas Antikörper enthalten. Diese Therapie wurde schon mehrmals in der humanmedizinischen Literatur beschrieben und auch erfolgreich in der Veterinärmedizin angewendet (Nuttall und Malham, 2004; Byrne und Giger, 2002). Im vorliegenden Fall wurde die Katze zuerst mit NaCl-Infusionen, Schmerzmittel (Buprenorphin) und Cefalexin versorgt. Später erhielt sie insgesamt dreimal humane Immunglobuline (1 g/kg). Die Hautläsionen wurden möglichst steril mit NaCl-Lösung gespült und mit einer Silbersulfadiazin-Salbe abgedeckt. Im späteren Verlauf wurden humanes Albumin (auf Grund einer Hypoalbuminämie), Clindamycin (11 mg/kg, 2x/T), und Enrofloxacin (2.5 mg/kg, 2x/T) eingesetzt. Als Komplikationen entwickelte die Katze eine hämolytische Anämie (therapiert mit Bluttransfusion und Glukokortikoiden) und eine Polymyopathie (Therapie mit Vitaminen des B-Komplexes). Nach 23 Tagen im Tierspital konnte die Katze glücklicherweise in sehr gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Aus der Sicht der Pharmacovigilance wurde die Kausalität des Falles als «B Möglich» eingestuft. Als medikamentöse Ursache kommen in diesem Fall vor allem Amoxicillin und Carprofen in Frage. Trotz intensiver Suche konnte keine Publikation über einem Stevens-Johnson Syndrom nach Anwendung von Carprofen gefunden werden. Bekannt ist lediglich, dass NSAIDs zu den häufigsten Auslösern des Syndroms zählen, wobei die verschiedenen NSAID-Klassen differenziert werden müssen. Am häufigsten wurden in der Humanmedizin SJS und TEN nach Anwendung von Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitoren (sog. "Coxibe"; in abnehmender Reihenfolge Valdecoxib, Celecoxib und Rofecoxib; La Grenade et al., 2005) beobachtet. Die hohe Inzidenz solcher unerwünschten Reaktionen führte im April 2005 zur Sistierung der Zulassung eines Human-Präparates mit dem Wirkstoff Valdecoxib (Swissmedic, 2005). Der zweite Fall beschreibt einen seltenen aber sehr wichtigen Aspekt der Pharmacovigilance, nämlich den Missbrauch von zugelassenen Präparaten. In diesem Fall erreichte uns die Meldung über die Abteilung Pharmacovigilance der Swissmedic, welche sich mit unerwünschten Reaktionen von Humanarzneimitteln bei Menschen befasst. Es handelte sich um eine junge, 17-jährige Tierarztpraxisassistentin, welche sich in einer schwierigen Lebensphase befand

und auf Empfehlung (sic!) einer Kollegin eine kleine Dosis Ketamin «versuchte». Durch die sich entwickelnde Toleranz (Wolff und Winstock, 2006) nahm die junge Frau immer grössere Dosen des Wirkstoffes ein: zuerst 15 bis 30 mg in unregelmässigen Abständen bis 100 mg 2mal pro Tag zur Zeit der Meldung. Der Fall wurde entdeckt, weil die Patientin aufgrund wiederkehrender migräneartiger Kopfschmerzen den Arzt konsultierten musste. Gleichzeitig fragte sich der Tierarzt, weshalb der Verbrauch von Ketamin in der Praxis derart gestiegen sei, dass regelmässige Nachbestellungen nötig wurden.

Ketamin wurde aus dem verwandten Wirkstoff Phencyclidin (PCP, «Angel Dust») weiterentwickelt und erstmals weltweit 1962 zugelassen (Jansen, 2000). Es handelt sich um ein sogenanntes dissoziatives Anästhetikum (Domino et al., 1965), welches auch gewisse analgetische und psychedelische Eigenschaften besitzt. Der Begriff «dissoziativ» beschreibt einen Zustand bei welchem eine funktionelle und elektrophysiologische Trennung zwischen den Thalamokortikal- und limbischen Systemen erzeugt wird (Wolff und Winstock, 2006). Somit werden weder visuelle noch akustische oder schmerzhafte Stimuli bearbeitet. Eine Studie mit der neuen Methode der «pharmazeutischen Kernspintomographie» (phMRI: pharmaceutical MRI) konnte die durch Ketamin beeinflussten Gehirnareale genau definieren: Es handelt sich um frontale, hippocampale, sowie einige kortische und limbische Areale, welche unter anderen bei der Schizophrenie eine Rolle spielen (Littlewood et al., 2005). Der dissoziative Zustand entsteht durch eine nicht-kompetitive agonistische Bindung an die NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat), welche eine Interferenz mit den exzitatorischen Transmittern Glutamat und Aspartat mit sich bringt (Wood, 2005). Eine Affinität von Ketamin zu weiteren Rezeptoren wie Opioid-, Noradrenalin-, Serotonin und muskarinerge Rezeptoren ist ebenfalls dokumentiert (Nishimura et al., 1998; Hirota et al., 1999). Entsprechend wurde vermutet, dass die psychoaktiven Effekte von Ketamin durch die Beeinflussung der monoaminergen Rezeptoren vermittelt werden (Nishimura et al., 1998). Die ersten nicht-medizinischen Anwendungen ("recreational use") wurden in 1971 in den USA beschrieben und es wird vermutet, dass diese zuerst bei aus dem Vietnam Krieg heimkehrenden Soldaten erfolgten. Die illegalen Anwendungen nahmen vor allem ab dem Jahr 1990 in verschiedenen Ländern in der Partyszene sprunghaft zu. Ketamin kann in gelöster oder kristalliner Form konsumiert werden. Die Applikation erfolgt intravenös, intramuskulär, transnasal oder oral (Anonym, 1999). Eine Studie aus Schottland, welche die Anwendung in der Partyszene untersuchte, zeigte, dass Ketamin am häufigsten als Dosis von 125 mg intranasal konsumiert wurde (Dalgarno und Shewan, 1996). Die erwünschten Effekte sind

medizinisch gesehen bekannte, unerwünschte Nebenwirkungen des Anästhetikums Ketamin: Es treten Halluzinationen mit ausgeprägter Formen- und Farbenvielfalt sowie Gefühlen der «Ich-Entgrenzung» und der «Ich-Auflösung» auf (Anonym, 1999). Diese Gefühle, welche auf English auch als «out-of-body experiences (OBE)» beschrieben werden, wurden im Jahr 2002 einer spezifischen Gehirnstruktur, dem Gyrus angularis, zugeschrieben (Blanke et al, 2002). Dies zeigt, dass diese Struktur, welche bis jetzt bei Tieren nicht beschrieben wurde, für die somatosensorische Integration und die Wahrnehmung des eigenen Körpers eine entscheidende Rolle spielt. Dem Ketamin werden zusätzlich anti-depressive Effekte zugeschrieben (Zarate et al., 2006). Die Droge stammt entweder aus Ländern mit liberaleren Gesetzgebung wie China oder Indien (Gough, online) oder sie wird gestohlen, bevorzugt bei Veterinärmediziner, weil die entsprechenden Tierarzneimittel als Lösungen in höherer Konzentration vorliegen und teilweise (zu) leicht zugänglich sind (Anonym, 1999; Wolff und Winstock, 2006). Die nicht-medizinische Anwendung von Ketamin ist nicht gefahrlos, obwohl der Wirkstoff eine relativ grosse Sicherheitsmarge aufweist (Matsuki et al., 2002). Das Risiko besteht in der kurzen Wirkungsdauer, welche zur wiederholten Einnahme verführt, welche schliesslich eine Kumulation des Wirkstoffs zur Folge hat. Zudem tritt nach Einnahme eine gestörte Wahrnehmung der Umgebung ein (Jansen, 2000). Eine Studie bei Patienten, welche aufgrund von Ketaminmissbrauch ins Spital eingeliefert wurden, listete Sympathikus-Hyperaktivität, Brustschmerzen, Herzklopfen, Sprachprobleme, Halluzinationen, Verhaltensänderungen wie Aggressivität oder panische Ängste sowie Tachykardie als häufigste Symptome auf (Weiner et al., 2000). Auch Rhabdomyolyse kann nach Überdosierung beobachtet werden. Die Langzeiteffekte nach wiederholter Anwendung sind unter anderen «Flashbacks», Aufmerksamkeitsstörungen, Ängstlichkeit und reduzierte Sozibilität (Siegel, 1978). Von besonderer Bedeutung bei Langzeitanwendung ist die Toleranzentwicklung. Die Fähigkeit von Ketamin über die Stimulierung der Dopaminausschüttung mit Belohnungsregelkreisen zu interferieren spielt dabei eine wichtige Rolle (Smith et al., 1997). Sowohl Gewöhnung (Jansen, 1990) wie auch Abhängigkeit bei Medizinalpersonen

sind beschrieben worden (Moore und Bostwick, 1999). Es gibt aber Hinweise, dass sich keine Toleranz der analgetischen Effekte entwickelt (Klepstad und Borchgrevink, 1997).

Zurzeit ist Ketamin in der Schweiz nicht der Betäubungsmittelgesetzgebung unterstellt und muss demzufolge in der Tierarztpraxis laut gesetzlichen Vorschriften nicht separat unter Verschluss gehalten werden. Das vorliegende Beispiel, zeigt aber deutlich, dass ein erhebliches Missbrauchsrisiko besteht. Eine weitere, in der Veterinärmedizin eingesetzte Substanz, die ein ähnliches Missbrauchspotential aufweist, ist Dextromethorphan (Bryner et al., 2006; Schwartz, 2005; Miller, 2005).

Schlussfolgerungen

In den letzten 3 Jahren hat die Anzahl der gemeldeten unerwünschten Wirkungen stetig zugenommen (Abbildung 1). Es soll aber hier nicht den Eindruck erweckt werden, der Tierarzneimittelleinsatz sei in der Schweiz in den letzten Jahren mit zunehmender Häufigkeit mit Risiken verbunden. Die Zunahme zeigt vielmehr, dass sich das Meldesystem, das für die Meldung unerwünschter Tierarzneimittelwirkungen eingerichtet wurde, etabliert hat und, dass das Bewusstsein für die entsprechende Problematik bei den praktizierenden TierärztInnen steigt. Die korrekte Information über Heilmittelrisiken bleibt nach wie vor der Schwerpunkt der Pharmacovigilance. Er wird durch das Aufschalten einer eigenen Webseite künftig noch gezielter bearbeitet. Das erwähnte Beispiel über Ketaminmissbrauch gibt auch einen Eindruck über die Vielfältigkeit der Fälle, die in einem Pharmacovigilancesystem Eingang finden können.

Dank

Wir danken allen beteiligten Personen hier nochmals herzlich für die investierte Zeit und sind besonders erfreut über den stetig zunehmenden Anteil von praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten, die uns ihre Meldungen zukommen lassen.

Effets indésirables de médicaments vétérinaires annoncés en 2006

Durant l'année 2006, 190 annonces d'effets indésirables de médicaments ont été faites : 118 concernant des substances pharmacologiquement actives et 72 des produits immunologiques. La majorité des

Notifiche di effetti indesiderati di medicinali veterinari nel 2006

Nel 2006 sono state inoltrate in totale 190 notifiche di effetti indesiderati di medicinali, tra cui 118 di medicinali farmacologicamente attivi e 72 di immunobiologici. La maggior parte delle rea-

réactions annoncées concernait des antiparasitaires (48%) et la moitié d'entre elles des chiens. Suivaient, par ordre de fréquence, les anti-infectieux (20%) et le groupe hétérogène des produits reconvertis (12%). Les chats constituaient le 2ème groupe le plus représenté (24%) suivi des bovins (16%). Pour ce qui est des produits immunologiques, les annonces les plus nombreuses concernaient les chiens (62%) suivis des chevaux (11%) et des bovins (10%). L'utilisation d'un vaccin contre la piroplasmose a donné souvent lieu à des annonces d'effets indésirables. En outre, 349 demandes ont été adressées au Centre d'Information Toxicologique de Zurich. Nous présentons en outre une grave réaction sous la forme d'un syndrome de Stevens-Johnson chez un chat ainsi qu'un cas d'utilisation inappropriée de Kétamine. Nous sommes particulièrement heureux de la participation croissante des praticiens et nous travaillons à des adaptations complémentaires du système établi.

zioni notificate concernevano l'uso di antiparassitari (48%) di cui la metà riguardavano un cane. Seguono, a seconda della frequenza, gli antiinfettivi (20%) e il gruppo eterogeneo dei preparati la cui destinazione è stata cambiata (12%). I gatti formano il secondo gruppo per frequenza (24%) seguito dai manzi/vitelli (16%). Nel caso dei medicinali immunobiologici predomina la notifica di cani (62%) seguita dai cavalli (11%) e dai manzi (10%). Gli effetti indesiderati riguardavano più frequentemente l'uso di un vaccino della piroplasmosi. Inoltre sono giunte 349 domande al CSIT. Qui di seguito vi presentiamo il caso di un gatto che ha subito quale effetto indesiderato la sindrome di Stevens-Johnson e un caso di abuso di chetamina. Siamo lieti per l'incremento della partecipazione di colleghe e colleghi e lavoriamo ad adattamenti supplementari del sistema già in uso.

Literatur

Abe R., Shimizu T., Shibaki A., Nakamura H., Watanabe H., Shimizu H.: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome are induced by soluble Fas-ligand. *Am. J. Pathol.* 2003, 162: 1515–1520.

Anonym: Missbrauch von Ketamin: neue Modesubstanz der Szene. *Deutsches Ärzteblatt.* 1999, 96: A-2724–A2726.

Anonym, Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG), SR 812.21. 2000.

Anonym, Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV), SR 812.212.27, 2004.

Blanke O., Ortigue S., Landis T., Seeck M.: Stimulating illusory own-body perceptions. *Nature.* 2002, 419: 269–270.

Bryner J. K., Wang U. K., Hui J. W., Bedodo M., MacDougall C., Anderson I. B.: Dextromethorphan abuse in adolescence: an increasing trend: 1999–2004. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2006, 160: 1217–1222.

Byrne K. P., Giger U.: Use of human immunoglobulin for treatment of severe erythema multiforme in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, 220: 197–201.

Dalgarno P. J., Shewan D.: Illicit use of ketamine in Scotland. *Journal of psychoactive drugs.* 1996, 28: 191–199.

Domino E. F., Chodoff P., Corssen G.: Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol. Ther.* 1965, 6: 279–286.

Dyer F., Spagnuolo-Weaver M., Tait A.: Suspected adverse reactions, 2005. *Vet. Rec.* 2006, 158: 464–466.

EMA/CVMP/552/03: Guideline on causality assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products, 2003.

EMA/CVMP/893/04: Guideline on EU veterinary suspected adverse reaction report form for veterinarians and health professionals, 2005.

French L. E.: Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol. Int.* 2006, 55: 9–16.

Gough N.: Ketamine: China's Other White Powder. *Time Asia online*, zugänglich unter <http://www.time.com/time/asia/covers/1101020520/ketamine.html>

Hirota K., Okawa H., Appadu B., Grandy D., Devi L., Lambert D.: Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology.* 1999, 90: 174–182.

Ito K., Hara H., Okada T., Shimojima H., Suzuki H.: Toxic epidermal necrolysis treated with low-dose intravenous immunoglobulin: immunohistochemical study of Fas and Fas-ligand expression. *Clin. Exp. Dermatol.* 2004, 29: 679–680.

Jansen K. L.: Ketamine – can chronic use impair memory? *Int J Addict.* 1990, 25: 133–139.

Jansen K. L. R.: A review of the nonmedical use of ketamine: use, users and consequences. *J. Psychoactive Drugs.* 2000, 32: 419–433.

Klepstad P., Borchgrevink P. C.: Four years' treatment with ketamine and a trial of dextromethorphan in a patient with severe post-herpetic neuralgia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* 1997, 41: 422–426.

La Grenade L., Lee L., Weaver J., Bonnel R., Karwoski C., Governale L., Brinker A.: Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in asso-

ciation with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf.* 2005 28: 917–924.

Littlewood C. L., Jones N., O'Neill M. J., Mitchell S. N., Tricklebank M., Williams S. C.: Mapping the central effects of ketamine in the rat using pharmacological MRI. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006, 186: 64–81.

Lyell A.: A toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br. J. Dermatol.* 1956, 68: 355–361.

Matsuki A., Ishihara H., Kotani N., Sakai T., Hirota K., Muraoka M., Hashimoto H., Tsubo T., Takahashi S., Koh H., Wakayama S., Sato Y., Nagao H.: A clinical study of total intravenous anesthesia by using mainly propofol, fentanyl and ketamine -- with special reference to its safety based on 26,079 cases. *Masui*. 2002, 51: 1336–1342.

Miller S. C.: Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. *Addict. Biol.* 2005, 10: 325–327.

Moore N. N., Bostwick J. M.: Ketamine dependence in anesthesia providers. *Psychosomatics*. 1999, 40: 356–359.

Müntener C. R., Gassner B., Demuth D. C., Althaus F. R., Zwahlen R.: Pharmacovigilance für Tierarzneimittel in der Schweiz. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2004, 146: 499–505.

Müntener C. R., Gassner B., Demuth D. C., Althaus F. R., Zwahlen R.: Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2004. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2005, 147: 304–310.

Müntener C. R., Bruckner L., Gassner B., Demuth D. C., Althaus F. R., Zwahlen R.: Gemeldete unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2005. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2007, 149: 57–63.

Nishimura M., Sato K., Okada T., Yoshiya, I., Schloss P., Shimada S., Tohyama M.: Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in human embryonic kidney 293 cells. *Anesthesiology*. 1998, 887: 768–774.

Nuttall T. J., Malham T.: Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 2004, 45: 357–361

Paul C., Wolkenstein P., Adle H., Wechsler J., Garchon H. J., Revuz J., Roujeau J. C.: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br. J. Dermatol.* 1996, 134: 710–714.

Schwartz R. H.: Adolescent abuse of dextromethorphan. *Clinical pediatrics*. 2005, 44: 565–568.

Scott D. W., Miller W. H.: Idiosyncratic cutaneous adverse drug reactions in the dog: literature review and report of 101 cases. *Canine Practice*. 1999, 24: 16–22.

Scott D. W., Miller W. H.: Erythema multiforme in dogs and cats: literature review and case material from the Cornell University College of veterinary Medicine (1988–96). *Vet. Dermatol.* 1999, 10: 297–309.

Scott D. W., Miller W. H., Griffin C. E.: Immunologic skin diseases. In: Muller & Kirk's Small animal dermatology, 5th edition. Hrsg. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London. 1995, 596–602.

Siegel R. K.: Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. In: Phencyclidine abuse: an appraisal. Hrsg. Peterson R. C. und Stillman R. C., National Institute of Drug Abuse, Rockville, MD, USA, 1978

Smith G. S., Schloesser R., Brodie J. D., Dewey S. L., Logan J., Vitkun S. A., Simkowitz P., Hurley A., Cooper T.: Glutamate modulation of dopamine measured in vivo with positron emission tomography (PET) and 11 C-raclopride in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology*. 1997, 18: 18–25.

Stevens A. M., Johnson F. C.: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am. J. Dis. Child.* 1922, 24: 526–533.

Swissmedic: Sofortiger Vertriebsstopp für Bextra® Filmtabletten, 7. April 2005. Zugänglich unter www.swissmedic.ch

Weiner A. L., Vieira L., McKay C. A., Bayer M. J.: Ketamine abusers presenting to the emergency department: a case series. *J. Emerg. Med.* 2000, 18: 447–451.

Wölff K., Winstock A. R.: Ketamine. From medicine to misuse. *CNS Drugs* 2006, 20: 199–218.

Wolkenstein P., Charue D., Laurent P., Revuz J., Roujeau J. C., Bagot M.: Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. Role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsants. *Arch. Dermatol.* 1995, 131: 544–551.

Wood P. L.: The NMDA receptor complex: a long and winding road to therapeutics. *IDrugs* 2005, 8: 229–235.

Zarate C. A., Singh J. B., Carlson P. J., Brutsche N. E., Ameli R., Luckenbaugh D. A., Charney D. S., Manji H. K.: A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006 63: 856–864.

Korrespondenzadresse

Cedric R. Müntener, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich; cedric.muentener@vetpharm.uzh.ch, Fax: 044.635.89.10

Manuskripteingang: 16. Mai 2007

Angenommen: 6. Juni 2007