Therapeutischer Antibiotika-Einsatz über den Futterautomaten beim Kalb mit Trimethoprim als Modellsubstanz

Autor(en): **Wanner, M. / Schifferli, D. / Marti, A.**

Objekttyp: **Article**

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

Band (Jahr): **125 (1983)**

PDF erstellt am: **27.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-588157

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

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

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Schweiz. Arch. Tierheilk. *125,* 87–95, 1983

Aus der Eidgenössischen Forschungsanstalt für viehwirtschaftliche Produktion, 1725 Posieux[1], dem Veterinär-bakteriologischen Institut[2] und der Klinik für Nutztiere und Pferde[3] der Universität Bern

Therapeutischer Antibiotika-Einsatz über den Futterautomaten beim Kalb mit Trimethoprim als Modellsubstanz

von *M. Wanner*[1], *D. Schifferli*[2] *und A. Marti*[3]

In Kälbermastbetrieben ist es üblich, in den ersten Tagen nach Zukauf der Tiere und bei Massenerkrankungen sogenannte Medizinalmilch zu verfüttern. Diese Medizinalfutter enthalten meistens mehrere Antibiotika und/oder Chemotherapeutika in Dosierungen von insgesamt 1–4 g je kg Milchersatzpulver.

Uns interessierte nun, welche Wirkstoffkonzentrationen im Blut mit Medizinalfutter erreicht werden, wenn dieses über den Tränkeautomaten den Kälbern frei angeboten wird. Solche Untersuchungen sind uns aus der Literatur nicht bekannt. Als Modellsubstanz für diese Abklärung wurde das Chemotherapeutikum Trimethoprim (= TMP; Eigenschaften: *Simon und Stille,* 1979, *Pilloud,* 1982) gebraucht, dessen wichtigste pharmakokinetische Konstanten in einem Vorversuch bestimmt wurden.

Material und Methoden

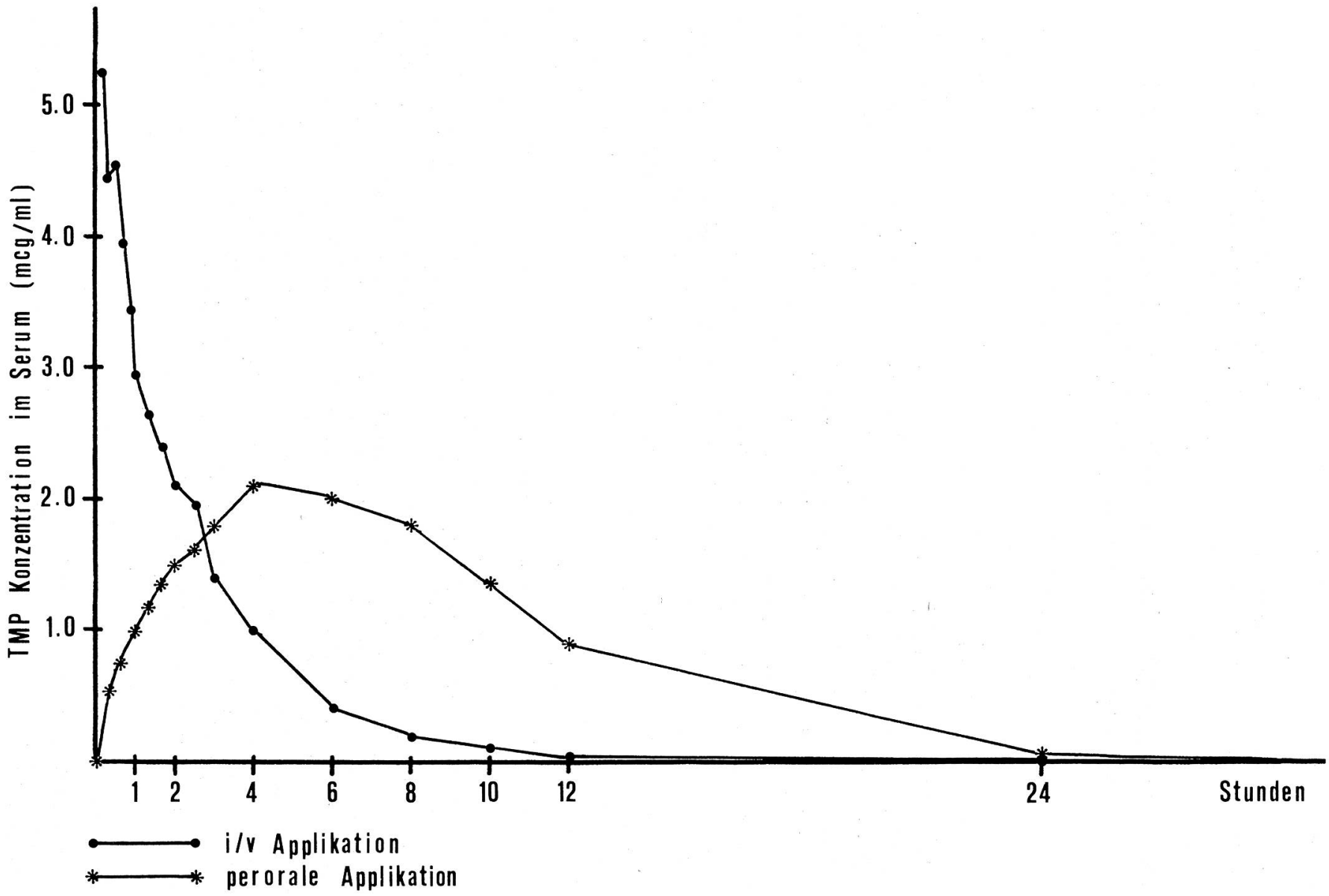
Tiere

Vorversuch: Vorerst wurde acht Kälbern (Körpergewicht: 71,1 ± 7,5 kg) TMP in einer Dosierung von 12 mg/kg Körpergewicht rasch in die linke Vena jugularis injiziert. Für die Bestimmung der TMP-Konzentration im Serum wurden dann zu bestimmten Zeiten Proben aus der rechten Vena jugularis entnommen. Vier Tage später erhielten die gleichen Kälber einmal morgens mit der Ersatzmilch 16 mg TMP/kg Körpergewicht (Verabreichung mittels Flasche mit Gummisauger). Wiederum wurden für die Serumspiegeluntersuchungen Proben aus der Vena jugularis gezogen.

Hauptversuch: Sechs Kälber aus dem Vorversuch und weitere sechs klinisch gesunde männliche Simmentaler Kälber (Körpergewicht bei Versuchsbeginn 78,3 ± 3,9 kg) erhielten über den Tränkeautomaten eine Ersatzmilch mit 72 mg TMP je kg trinkfertiger Milch. Der Tränkeautomat stand auf einer Waage, so dass für jedes Kalb die aufgenommene Milchmenge jederzeit gemessen werden konnte. Am ersten, zweiten und vierten Versuchstag wurde den Tieren zu bestimmten Uhrzeiten Blut aus der Vena jugularis entnommen.

TMP-Bestimmung

Die Bestimmung der TMP-Konzentration im Serum erfolgte mikrobiologisch (Diffusionstest auf ISO-Sensitest-Agar, Oxoid; Testkeim: Bacillus pumilus CN 607. Methode nach *Allen* und *Nimro-Smith,* 1978).


TMP Konzentration im Serum (mcg/ml)
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
1
2
4
6
8
10
12
24
Stunden
i/v Applikation
perorale Applikation

Pharmakokinetische Berechnungen

Die pharmakokinetischen Konstanten und die damit errechneten Dosierungsvorschläge nach oraler TMP-Gabe stützen sich auf ein offenes Einkompartiment-Modell mit Absorptions- und Eliminationskonstanten erster Ordnung (*Gibaldi und Perrier,* 1975). Eliminationskonstante und -halbwertszeit wurden aus den Werten der intravenösen Applikation bestimmt. Die Berechnung von Absorptionskonstante und -halbwertszeit geschah nach der von *Wagner und Nelson* (1964) beschriebenen Methode. Der Vergleich der berechneten Fläche unter der Serumspiegelkurve (Trapezregel) nach oraler mit der nach intravenöser Applikation ergab die orale Bioverfügbarkeit.

Resultate

Der Verlauf der TMP-Konzentration im Serum nach intravenöser und peroraler Verabreichung ist in Abb. 1 dargestellt. Aus den Werten der i/v-Applikation lässt sich eine Eliminationshalbwertszeit von 98 ± 20 Min. errechnen (Tab. 1). Der Mittelwert der oralen Bioverfügbarkeit beträgt nach 12 Stunden 109 ± 35%, wobei nur die Werte der Kälber 1–5 in die Berechnung miteinbezogen wurden. Die hohen Werte der Bioverfügbarkeit bei einigen Kälbern (insbesondere Kalb Nr. 6, Tab. 1) deutet darauf hin, dass die Löslichkeit des intravenös applizierten TMP-Präparates im Blut vermutlich schlecht war.

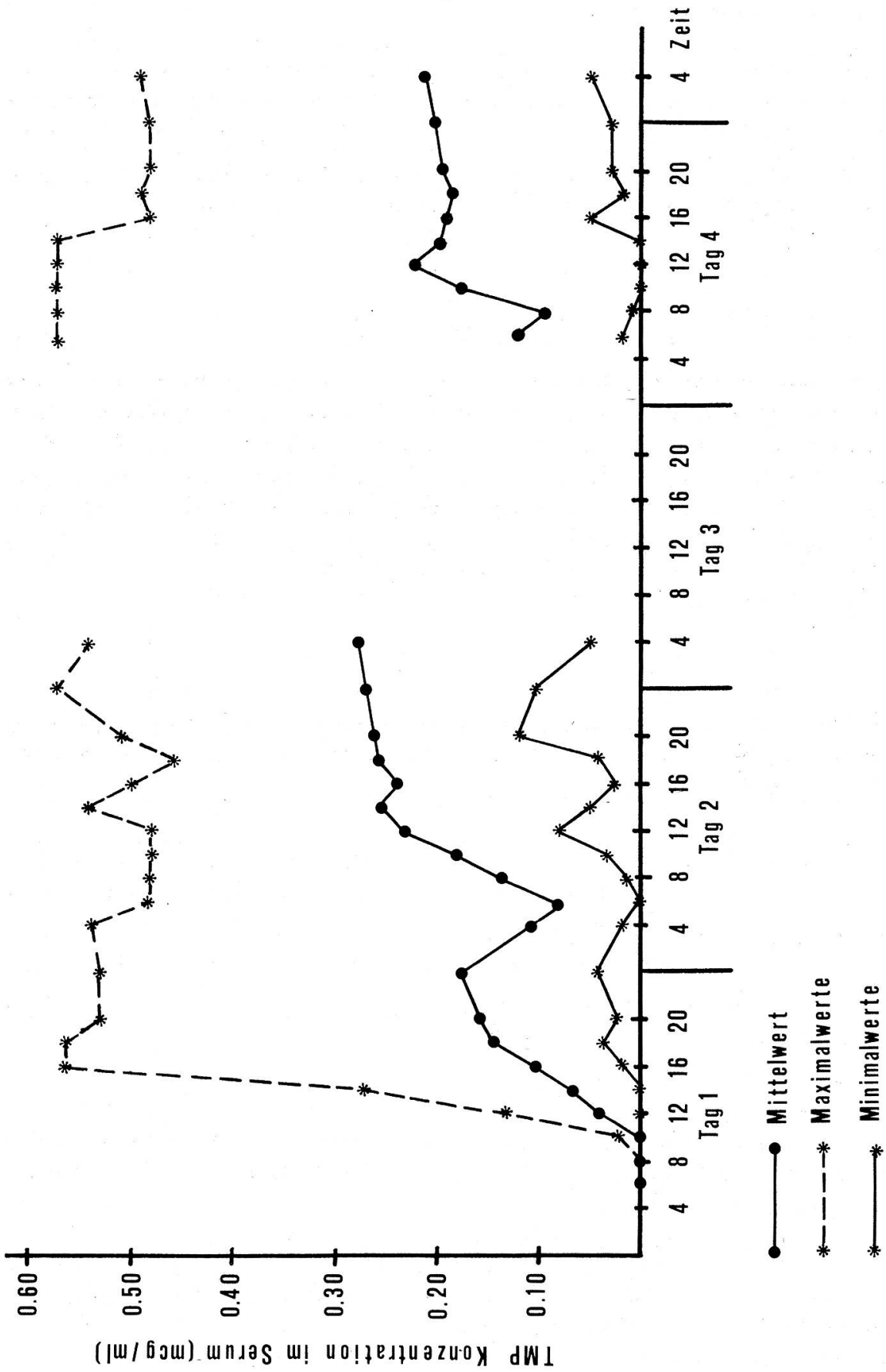
Tabelle 1: Wichtigste pharmakokinetische Daten von TMP bei gesunden Kälbern: Eliminationshalbwertszeit $t\,½_e$, Absorptionshalbwertszeit nach oraler Aufnahme $t\,½_a$ und orale Bioverfügbarkeit nach 12 Stunden F

Kalb Nr.		1	2	3	4	5	6	7	8	$\bar{x} \pm s$
Gewicht	(kg)	66	67	73	68	68	66	86	76	71.1 ± 7.5
$t\,½_e$	(min)	103	88	62	95	92	131	99	114	98 ± 20
$t\,½_a$	(min)	279	189	183	239	289	264	149	157	219 ± 56
F	(%)	82	61	141	135	126	210	(83)[1]	(87)[1]	109 ± 35[2]

[1] orale Bioverfügbarkeit nach 10 Stunden
[2] nur die Werte der Kälber Nr. 1–5 in die Berechnung einbezogen

Nach einmaliger oraler Verabreichung kann TMP nach einer Latenzzeit von 30 ± 19 Min. im Serum nachgewiesen werden, und die mittlere Absorptionshalbwertszeit beträgt 219 ± 56 Min.

Bei der Verabreichung von TMP über den Futterautomaten ergeben sich sehr grosse Unterschiede im Wirkstoffgehalt des Serums zwischen den einzelnen Kälbern. In Abb. 2 sind neben dem Mittelwert die zu jedem Untersuchungszeitpunkt höchste und tiefste gemessene TMP-Konzentration aufgetragen. Innerhalb dieser beiden Extreme verlaufen die Serumspiegelkurven der zwölf gesunden Kälber.


TMP Konzentration im Serum (mg/ml)
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
4 8 12 16 20 4 8 12 16 20 4 8 12 16 20 4 Zeit
Tag 1
Tag 2
Tag 3
Tag 4
Mittelwert
Maximalwerte
Minimalwerte

Diskussion

Pharmakokinetische Daten sind artspezifisch und innerhalb einer Spezies gibt es teilweise erhebliche Unterschiede je nach Alter des Individuums, Gesundheitszustand, Funktionsfähigkeit der Ausscheidungsorgane usw. So beträgt die Eliminationshalbwertszeit von TMP nach *Kovács et al.* (1976) bei neugeborenen Kälbern 4,25 ± 0,30 Stunden und nach *Davitiyananda und Rasmussen* (1974) bei Kühen 71 ± 8 Min. Die in diesem Versuch bestimmte t $½_e$ von 98 ± 20 Min. (Tab. 1) liegt also deutlich näher beim Wert für adulte Rinder. Für das adulte Schaf geben *Atef et al.* (1978) eine t $½_e$ von 43,6 ± 2,27 Min., für Saugferkel *Romváry und Horvay* (1976) 3,65 Std. und für Hunde *Sigel et al.* (1981) 2,51 Std. an.

TMP, das allein nur bakteriostatisch wirkt, wird meistens zusammen mit einem Sulfonamid eingesetzt. Diese Kombination besitzt einen bakteriziden Effekt und hat eine um ein Vielfaches höhere Aktivität. Bei den meisten Erregern ergibt sich die beste Wirkung bei einem Konzentrationsverhältnis von einem Teil TMP zu 20 Teilen Sulfonamid (*Bushby,* 1973). Weil TMP eine im Vergleich zu den herkömmlichen Sulfonamiden kürzere Halbwertszeit hat (*Kovács et al.,* 1976, *Davitiyananda und Rasmussen,* 1974), sind die pharmakokinetischen Daten des TMP die limitierenden Faktoren in Dosierungsberechnungen. Deshalb ist es gerechtfertigt, bei solchen Berechnungen nur die minimalen Hemmstoffkonzentrationen der verschiedenen pathogenen Keime gegenüber dem optimal potenzierten TMP zu berücksichtigen. Darauf basieren die Dosierungsberechnungen in Tabelle 2.

Bei oraler Applikation von 3,4 mg TMP/kg Körpergewicht alle 12 Std. oder von 34,3 mg TMP alle 24 Stunden in einer TMP-Sulfonamid-Kombination werden Serumspiegel erreicht, die über den minimalen Hemmstoffkonzentrationen der häufigsten kälberpathogenen Keime liegen (Tab. 2).

Tabelle 2: Minimale Dosierung von TMP bei peroraler Verabreichung je nach Erreger, minimaler Hemmstoffkonzentration (= MHK; geometrischer Mittelwert der empfindlichen Stämme) und Dosierungsintervall

Erreger	MHK[1] (mcg/ml)	Dosierungsintervall 12 Std.	24 Std.
S. viridans E. coli Salmonella sp.	0,03	0,6[2]	6,5
C. pyogenes L. monocytogenes	0,05	1,0	10,7
S. pneumoniae S. aureus	0,09	1,9	19,3
K. pneumoniae	0,16	3,4	34,3

[1] nach *Bushby* (1973)
[2] Dosisangaben in mg TMP/kg Körpergewicht

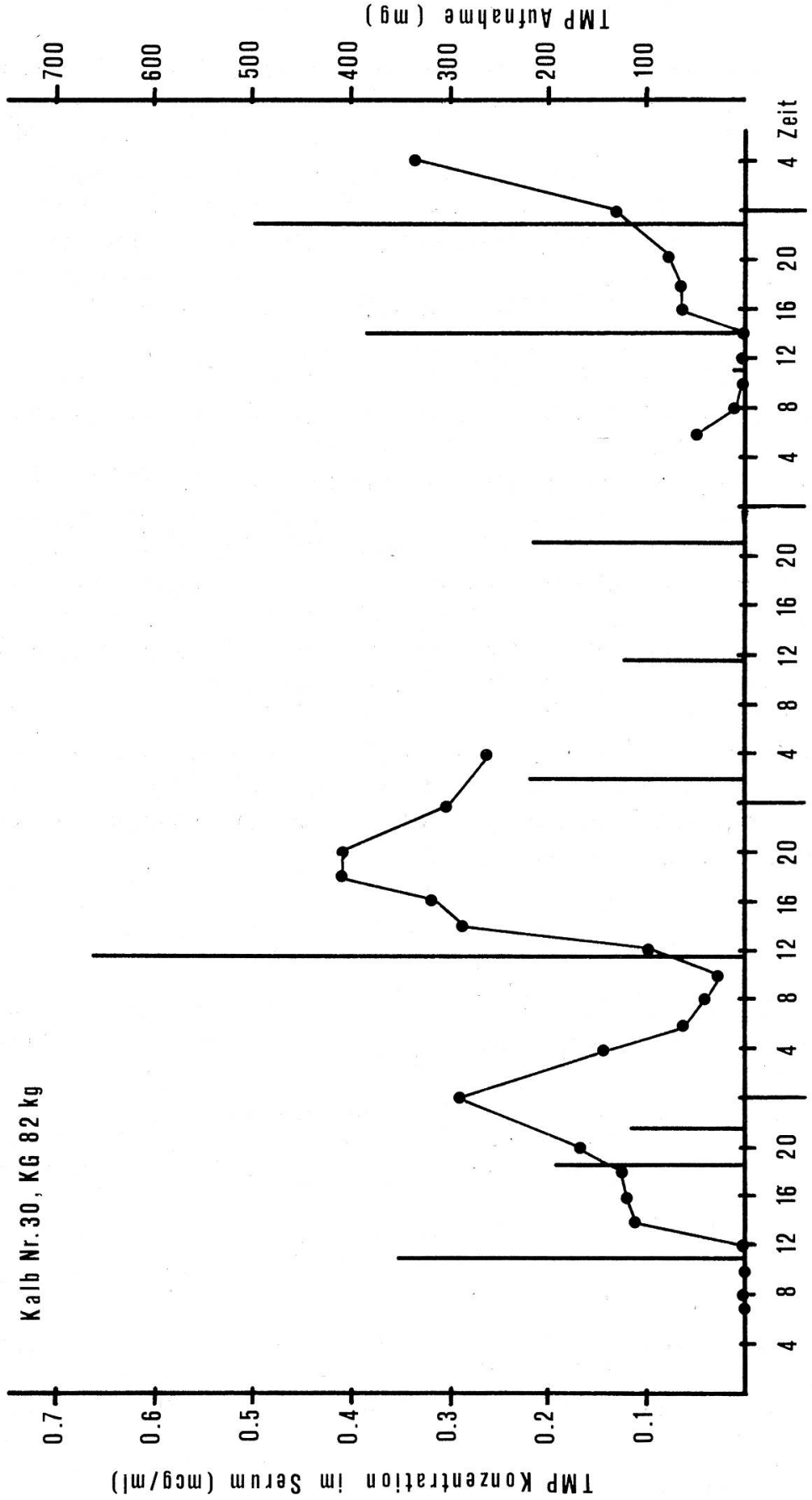


Abb. 3 Einfluss der Futteraufnahme auf den individuellen Serumspiegel von TMP beim Kalb.

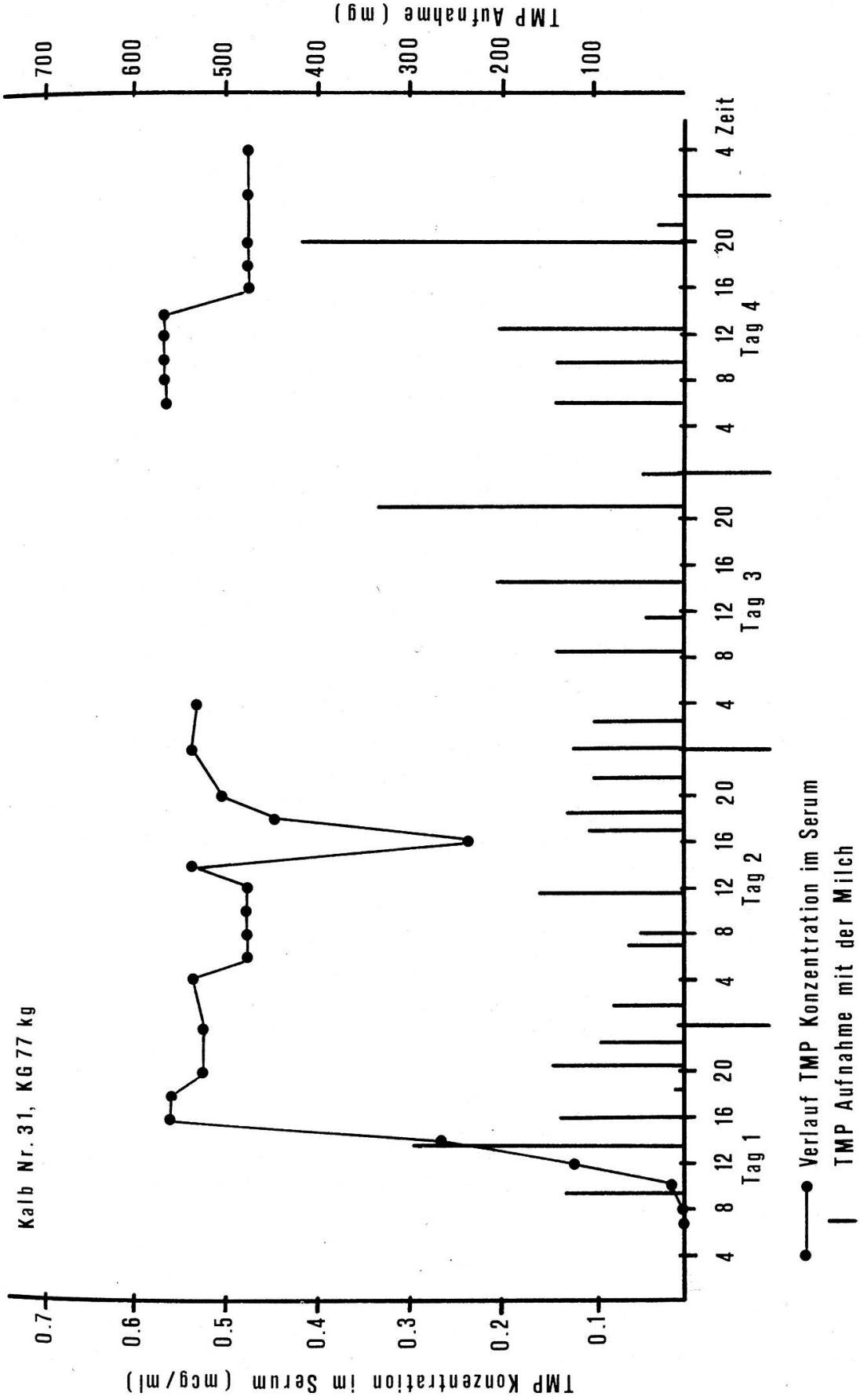


Abb. 3' Einfluss der Futteraufnahme auf den individuellen Serumspiegel von TMP beim Kalb.

Nach oraler Applikation wird TMP rasch und, wie der Mittelwert der Bioverfügbarkeit zeigt (Tab. 1), vollständig absorbiert. Deshalb ist TMP als Modellsubstanz gewählt worden, um die Wirkstoffkonzentrationen im Serum von Kälbern zu untersuchen, wenn diesen ein Medizinalfutter über den Futterautomaten ad libitum verabreicht wird.

Bei Futtermedikation ist die Wirkstoffkonzentration im Serum primär von der Futteraufnahme des Tieres abhängig. Die Kälber verhalten sich aber sehr unterschiedlich sowohl in bezug auf die Anzahl Mahlzeiten pro Tag wie auch in bezug auf die insgesamt aufgenommene Futtermenge. In Abb. 3 ist das Verzehrsverhalten und der davon abhängige Verlauf der Wirkstoffkonzentration des Serums am Beispiel zweier Kälber dargestellt. Durch dieses unterschiedliche Verzehrsverhalten ergeben sich nun innerhalb einer Gruppe sehr grosse Differenzen im Wirkstoffspiegel des Serums der einzelnen Tiere. Abbildung 2 zeigt, innerhalb welchen Bereiches diese Konzentrationen schwanken können.

Obwohl die Kälber pro Tag durchschnittlich 741 mg TMP (= 9,5 mg TMP/kg Körpergewicht) mit der Milch aufgenommen haben, finden sich zu jedem Zeitpunkt Tiere, deren Wirkstoffspiegel unterhalb der minimalen Hemmstoffkonzentration z.B. für E.coli liegt, die nach *Bushby* (1973) bei alleiniger Anwendung von TMP 0,27 mcg/ml beträgt. Beim Einsatz von TMP zusammen mit einem Sulfonamid liegt die MHK von TMP für E.coli bei 0,03 mcg/ml. Doch auch in bezug auf diesen Wert finden sich Kälber, die über Stunden nur subinhibitorische Wirkstoffspiegel haben.

Die grossen Unterschiede im Wirkstoffgehalt des Serums, wie sie selbst bei gesunden Kälbern bei ad libitum-Verabreichung von Medizinalmilch über den Futterautomaten zu beobachten sind, gilt es bei der Wahl eines Medikamentes zu berücksichtigen. Für den Einsatz über den Futterautomaten eignen sich nur Antibiotika und Chemotherapeutika, die auch in hohen Dosen nicht toxisch wirken und die möglichst niedrige minimale Hemmstoffkonzentrationen für die wichtigsten pathogenen Keime erfordern. TMP erfüllt diese Anforderungen.

Eine Behandlung kranker Kälber mit Medizinalfutter über den Tränkeautomaten ist problematisch, da erkrankte Tiere in der Regel nur wenig Futter aufnehmen. Der Medizinalfuttereinsatz kann die individuelle Behandlung des erkrankten Tieres in der Herde nicht ersetzen, sondern dient lediglich der Unterstützung der Initialtherapie und der Prophylaxe für die übrigen Tiere.

Zusammenfassung

Die Wirkstoffkonzentrationen im Serum klinisch gesunder Kälber, denen eine Trimethoprim-haltige Medizinalmilch über den Futterautomaten frei angeboten wird, werden untersucht. Zusätzlich werden auch die wichtigsten pharmakokinetischen Konstanten von TMP zuerst bei i/v, dann bei peroraler Verabreichung bestimmt.

Résumé

Les concentrations sériques de substances actives sont analysées chez des veaux sains nourris à l'automate avec un lait médicamenteux contenant de la triméthoprime. Les constantes pharmacocinétiques les plus importantes sont également déterminées après administration d'abord i/v, puis orale de triméthoprime.

Riassunto

La concentrazione di sostanze attive presenti nel siero viene misurata in vitelli sani, alimentati per mezzo di distributore automatico con latte medicato contenente trimethoprim. Inoltre vengono determinate le più importanti costanti farmacocinetiche dopo somministrazione dapprima i/v poi orale di trimethoprim.

Summary

Active drug-concentration was measured in healthy calves after automatic feeding of trimethoprim-supplemented milk. Additionally the most significant pharmacokinetic constants were determined after i/v and later on oral administration of trimethoprim.

Literatur

Allen J. G. and Nimro-Smith R. H.: Trimethoprim; in Reeves' laboratory methods in antimicrobial chemotherapy, pp. 227–231 (Churchill Livingstone, Edinburgh 1978). – *Atef M., Al-Khayyat A.A. and Fahd K.:* Pharmacokinetics and tissue distribution of trimethoprim in sheep. Zbl. Vet. Med. A *25,* 579–584 (1978). – *Bushby S. R. M.:* Trimethoprim-sulfametoxazole in vitro microbiological aspects. J. infect. Dis. Suppl. *128,* 442–462 (1973). – *Davitiyananda D. and Rasmussen F.:* Half-lives of sulfadoxine and trimethoprim after a single intravenous infusion in cows. Acta. vet. scand. *15,* 356–365 (1974). – *Gibaldi M. and Perrier D.:* Pharmacokinetics, pp. 1–43 (Marcel Dekker, New York 1975). – *Kovács J., Romváry A. and Horvay M. S.:* Beiträge zur Pharmakokinetik verschiedener Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen bei neugeborenen Kälbern. Acta vet. Acad. Sci. hung. *26,* 73–93 (1976). – *Pilloud M.:* Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités de la triméthoprime et de son association avec les sulfamidés. Schweiz. Arch. Tierheilk. *124,* 307–314 (1982). – *Romváry A. and Horvay M. S.:* Data on the pharmacokinetics of sulfonamid-trimethoprim combinations in sucking pigs. Zbl. Vet. Med. A *23,* 781–792 (1976). – *Sigel C. W., Ling G. V., Bushby S. R. M., Woolley J. L., De Angelis D. and Eure S.:* Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfadiazine in the dog; urine concentrations after oral administration. Am. J. Vet. Res. *42,* 996–1001 (1981). – *Simon C. und Stille W.:* Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis; 4. Aufl., p. 163 (Schattauer, Stuttgart/New York 1979). – *Wagner J. G. and Nelson E.:* Kinetic analysis of blood levels and urinary excretion in the absorptive phase after single doses of drug. J. Pharm. Sci *53,* 1392 (1964).

Manuskripteingang: 4. September 1982

BUCHBESPRECHUNGEN

Dog and Cat Nutrition. A Handbook for Students, Veterinarians, Breeders and Owners. De *S. E. Blaza, I. H. Burger, D. W. Holme, D. S. Kornfeld, A. T. B. Edney, Å. A. Hedhammar, J. Leibetseder, L. W. Hall et P. T. Kendall.* 128 pages. Ed. A. T. B. Edney, Pergamon Press, 1982. Price not known.

Chaque être soucieux de bien nourrir son animal de compagnie, entendez un chien ou un chat, peut être rassuré. Les auteurs de cet ouvrage s'attachent intelligemment à résoudre leurs problèmes. Ce livre constitué de 10 chapitres, deux appendices et d'un index est un modèle du genre. Le texte souvent simplifié n'en reste pas moins complet. Il recouvre l'ensemble des problèmes de nutrition qui nous préoccupent. A la lecture d'un abord agréable on ne s'offusquera pas devant l'absence de certains détails pathophysiologiques. Les auteurs ont recherché la clarté et certes pas un fouillis d'informations confuses. Cela n'enlève d'ailleurs rien à sa qualité. Le lecteur désireux d'informations supplémentaires trouvera au terme des chapitres et dans le deuxième appendice (le premier étant consacré à un guide des calories destinées aux animaux) de nombreuses références. A recommander.

P. Bichsel, Berne