

Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion von Tierarzneimitteln

Autor(en): **Wanner, Marcel**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **94 (2003)**

Heft 6

PDF erstellt am: **09.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-982001>

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.

Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion von Tierarzneimitteln*

Marcel Wanner, Institut für Tierernährung der Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Pharmakokinetik

Die Begriffe Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion gehören zur Pharmakokinetik. Nach *Dost* (1), der diesen Begriff einführte, versteht man unter Pharmakokinetik die Lehre von der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und einverleibtem Pharmakon.

Standard in der Pharmakokinetik ist, nach der Verabreichung eines Wirkstoffes dessen Konzentration im Blut über die Zeit zu bestimmen und diese Blutspiegelkurve mathematisch zu beschreiben (für weitergehende Informationen sei auf die Spezialliteratur verwiesen, z.B. 1–3). Die Grundlagen der Pharmakokinetik leiten sich aus einem einfachen Modell ab (Abb. 1), das am Beispiel der oralen und intravenösen Applikation eines Pharmakons erläutert werden soll. Der oral verabreichte

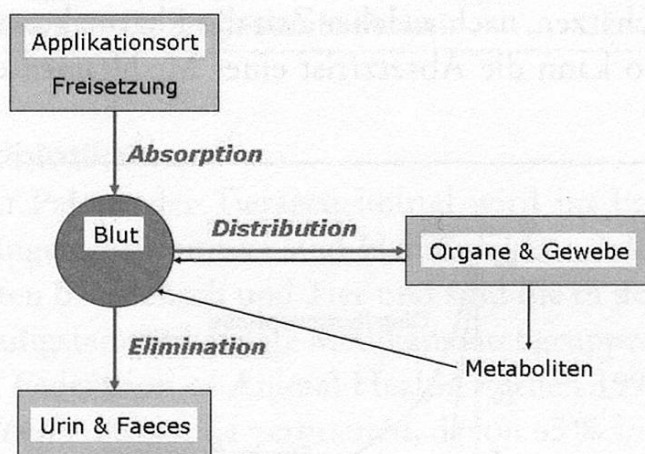


Abbildung 1 Das einfache Modell für die Pharmakokinetik

*Vortrag gehalten an der 115. Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Lebensmittel- und Umweltchemie, Bern, 12. September 2003

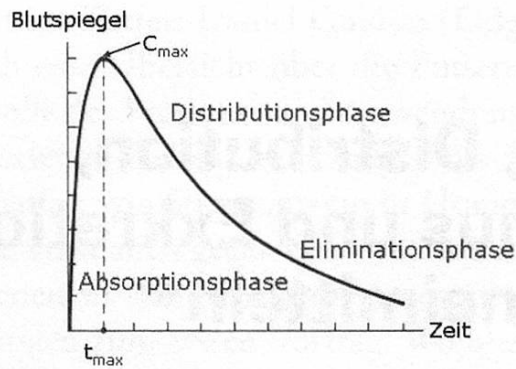


Abbildung 2 **Blutspiegelkurve nach oraler Applikation eines Pharmakons**

Wirkstoff wird im Magen-Darm-Trakt freigesetzt und absorbiert (=Absorptionsphase). Sofort wird er über das Blut in die verschiedenen Organe und Gewebe verteilt (=Distributionsphase), wobei sich zwischen Blut und Organen ein Gleichgewicht einstellt. Fast gleichzeitig beginnt auch die Ausscheidung des Wirkstoffes aus dem Organismus (=Eliminationsphase). Die drei Phasen überlagern sich also teilweise. Abbildung 2 zeigt eine Blutspiegelkurve nach oraler Applikation. Die maximale Konzentration (C_{\max}) erlaubt abzuschätzen, ob ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel erreicht wird.

Wird das Arzneimittel intravenös verabreicht, entfällt die Absorptionsphase. Abbildung 3 zeigt eine Blutspiegelkurve nach intravenöser Injektion eines Pharmakons. Die Distribution des Wirkstoffes führt zum anfänglich steilen Abfall des Blutspiegels. Anschliessend folgt die langsamere Eliminationsphase. Aus der Steigung der Eliminationsgeraden kann die Eliminationshalbwertszeit berechnet werden. Diese erlaubt abzuschätzen, nach welcher Zeit das Pharmakon aus dem Organismus ausgeschieden ist. So kann die Absetzfrist eines Medikamentes bestimmt werden,

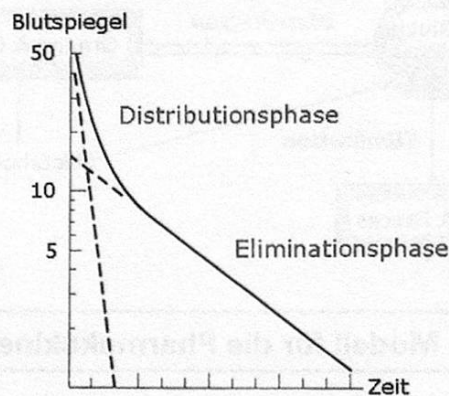


Abbildung 3 **Blutspiegelkurve nach intravenöser Injektion eines Pharmakons**

d.h. die Zeitspanne, die nach einer Medikamentenapplikation verstreichen muss, bis die vom behandelten Tier stammenden Produkte (z.B. Milch, Eier, Honig) wieder verwendet werden dürfen oder das Tier geschlachtet werden darf.

Die Abbildung 4 zeigt die Blutspiegelkurven von Chlortetrazyklin, wenn dieses gesunden Ferkeln in einer Dosierung von 8 mg/kg Körpergewicht intravenös (i.v.) oder mit 40 mg/kg KG oral (p.o.) verabreicht wird (4). Bei der oralen Verabreichung wurde das Medikament mit Flüssigfutter oder mit Trockenfutter verabreicht, was sich auf die Absorption bzw. auf die maximale Wirkstoffkonzentration im Blut deutlich auswirkt.

Die Kenntnisse der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Medikamentes sind Voraussetzung für seinen sicheren und effektiven Einsatz.

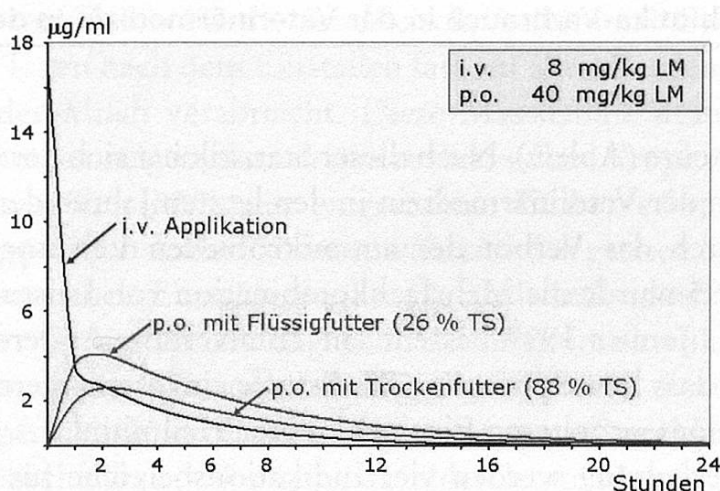


Abbildung 4 **Blutspiegelkurve nach intravenöser und oraler Applikation von Chlortetrazyklin an gesunde Ferkel**

Indikation für Antibiotika

Aus der grossen Palette der Tierarzneimittel wird im Folgenden nur auf die Antibiotika eingegangen. Antibiotika sind Heilmittel zur Bekämpfung bakterieller Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier und sind die in der Human- und Veterinärmedizin am häufigsten verwendete Medikamentengruppe. Gemäss einer Schätzung der European Federation of Animal Health wurden 1999 in der EU und der Schweiz 13 216 Tonnen Antibiotika verbraucht, davon 65 % in der Humanmedizin, 29 % in der Veterinärmedizin und 6 % als Leistungsförderer. Eine ähnliche prozentuale Verteilung veröffentlichte das Animal Health Institute für die USA, wo 1998 insgesamt mehr als 22 321 Tonnen Antibiotika eingesetzt wurden, 64,5 % in der Human- und 29,5 % in der Veterinärmedizin sowie 6 % als Leistungsförderer. Leider wurde bisher der Einsatz von Antibiotika in der Schweiz nicht im Detail erhoben. Die einzige Information liefert die Treuhandstelle der Schweizerischen

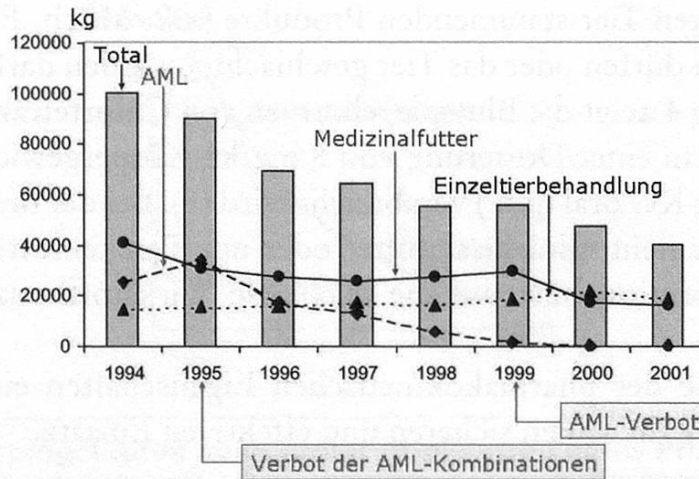


Abbildung 5 **Antibiotika-Verbrauch in der Veterinärmedizin in der Schweiz**

Antibiotikaimporteure (Abb. 5). Nach dieser Statistik hat sich der Gesamtverbrauch von Antibiotika in der Veterinärmedizin in den letzten Jahren deutlich vermindert, was einerseits durch das Verbot der antimikrobiellen Leistungsförderer (AML) bedingt ist (5). 1995 wurde die Mehrfachkombination von Leistungsförderern verboten; seit dem 1. Januar 1999 besteht ein Totalverbot. Andererseits beruht der Rückgang darauf, dass heute potentere Wirkstoffe eingesetzt werden, und vielleicht ist er auch Folge eines gezielteren Einsatzes dieser Heilmittel.

In der Nutztierhaltung werden vier Indikationsbereiche für den Antibiotika-Einsatz unterschieden (6):

- Therapie: Behandlung einer bestehenden Infektion. Es wird das kranke Individuum behandelt. Die Antibiotikum-Applikation erfolgt meist parenteral als Injektion.
- Metaphylaxe: Behandlung einer Tiergruppe, wenn einzelne Tiere in der Gruppe erkrankt sind und damit gerechnet werden muss, dass noch weitere erkranken. Die erkrankten Tiere werden individuell parenteral behandelt. Gleichzeitig erhalten alle Tiere der Gruppe Antibiotika im Futter, mit der Milch oder im Trinkwasser zur Prophylaxe.
- Prophylaxe: vorbeugende orale Verabreichung von Antibiotika mit dem Futter, der Milch oder im Trinkwasser an alle Tiere in Phasen, in denen ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht.
- Einsatz als antimikrobielle Leistungsförderer, was seit dem 1. Januar 1999 in der Schweiz verboten ist. Bei diesen antimikrobiellen Leistungsförderern handelte es sich um Antibiotika, die in der Medizin und Veterinärmedizin nicht verwendet wurden (7, 8).

Erkrankt ein Tier an einer bakteriellen Infektion, wird es in der Regel parenteral mit einem Antibiotikum behandelt. Auf diese Einzelfälle wird hier nicht eingegan-

gen. Vielmehr soll auf die orale Medikation von ganzen Herden oder Tiergruppen in der Mast, d.h. in der Fleischproduktion hingewiesen werden.

Anwendung von Antibiotika in der Mast von Rind und Schwein

In Mastbetrieben werden junge Tiere (Alter: Kälber 2–4 Wochen, Ferkel 9–10 Wochen) unterschiedlicher Herkunft eingestallt. Der Wechsel vom Geburts- in den Mastbetrieb bedeutet für diese Tiere einen Stress, selbst wenn der Transport und die Angewöhnung an die Mastfütterung noch so schonend gemacht werden. Im Maststall muss sich das einzelne Tier mit seinem noch unreifen Immunsystem mit der Keimflora der andern Tiere auseinandersetzen. In dieser Einstellphase treten darum häufig Infektionskrankheiten, insbesondere Erkrankungen des Atemapparates und/oder Durchfall auf.

In der Kälbermast (Produktion von hellem Kalbfleisch) und in der Kälberaufzucht (Aufzucht von Tieren für die Rindfleischproduktion=Grossviehmast) werden in den ersten Tagen nach dem Einstallen fast auf allen Betrieben prophylaktisch Antibiotika mit der Milch verabreicht. Diese Massnahme drängt sich auf; denn eigene Untersuchungen zeigen, dass in dieser Phase ohne Prophylaxe selbst auf gut geführten Betrieben über 80% der eingestellten Kälber erkranken können (9). Durchfall und Respirationsleiden können während der ganzen Kälbermast auftreten, wobei meist nur noch Einzeltiere erkranken, die individuell parenteral behandelt werden. In der Grossviehmast dagegen sind Infektionskrankheiten sehr selten.

In der Schweinehaltung werden Antibiotika mit dem Futter oder mit dem Trinkwasser hauptsächlich in der Ferkelphase gegen Durchfall eingesetzt. Die Häufigkeit von Durchfallerkrankungen hat in den letzten Jahren, insbesondere seit dem Verbot der antimikrobiellen Leistungsförderer deutlich zugenommen. Eine ähnliche Entwicklung wurde auch in Schweden und in Dänemark nach dem Verbot der Leistungsförderer beobachtet (10, 11). In der Schweiz wird bei Durchfall hauptsächlich Colistin, ein gegen Gram negative Keime wirkendes Antibiotikum mit dem Futter verabreicht. Beim Einstallen von Ferkeln auf einem Mastbetrieb werden heute selten mehr Antibiotika zur Prophylaxe eingesetzt. Grund dafür ist die landesweite Tilgung wichtiger Erreger von Lungenkrankheiten (12). In der Ausmast erkranken die Schweine kaum mehr.

Probleme beim Antibiotika-Einsatz in der Praxis

Ziel eines jeden Antibiotika-Einsatzes ist es, am Ort der Infektion wirksame Medikamentenkonzentrationen während genügend langer Zeit zu erreichen. Dies gilt auch für die Prophylaxe, wo am möglichen Infektionsort therapeutische Wirkstoffspiegel erreicht werden müssen. Primäre Voraussetzung für das Erreichen von wirksamen Antibiotikum-Konzentrationen in Blut und Gewebe ist die richtige Dosierung des Medikamentes im Futter, in der Milch bzw. im Trinkwasser. Bei der Rezeptur sollte – sofern bekannt – berücksichtigt werden, dass die Absorption des Pharmakons aus dem Magen-Darm-Trakt keine konstante Grösse ist, sondern

durch verschiedene Faktoren wie Fütterungstechnik, Futterzubereitung und Antibiotikum-Konzentration im Futter bzw. in der Milch oder im Trinkwasser beeinflusst wird (13).

Werden in einer Tiergruppe Arzneimittel mit dem Futter, der Milch oder dem Trinkwasser verabreicht, dann wird das «Durchschnittstier» dieser Herde behandelt, indem bei der Rezeptur von einer durchschnittlichen Lebendmasse und einer durchschnittlichen Futter- bzw. Trinkwasseraufnahme und einem normalen Verzehr- und Trinkverhalten der Tiere ausgegangen wird. Die individuellen Unterschiede müssen vernachlässigt werden. Aber letztendlich bestimmt das Individuum und sein individuell unterschiedliches Verzehr- und Trinkverhalten, wann, wie viel und wie rasch Futter, Milch bzw. Wasser und damit das Medikament aufgenommen werden. Darum gibt es bei der Behandlung einer Herde immer Individuen mit ungenügendem Wirkstoffspiegel. Abbildung 6 zeigt, innerhalb welcher Grenzen die Blutspiegel einer Gruppe von je sechs gesunden Ferkeln schwanken, wenn sie Oxy- bzw. Chlortetrazyklin in einer Dosierung von 300 mg/kg Futter bei restriktiver Fütterung erhalten (14).

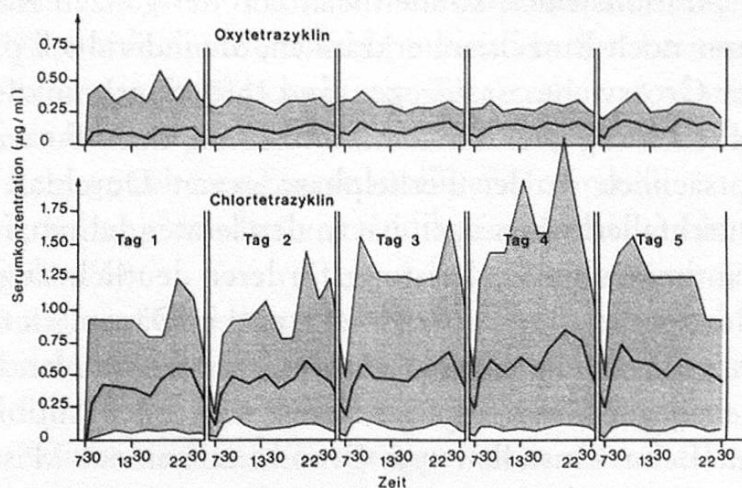


Abbildung 6 Behandlung von sechs gesunden Ferkeln mit Oxy- bzw. Chlortetrazyklin über das Futter bei restriktiver Fütterung
Die Blutspiegel schwanken innerhalb der schraffierten Fläche.

Jede Antibiotika-Anwendung beim Nutztier ist gefolgt von einer Absetzfrist. Artikel 18a der Fleischhygieneverordnung verlangt, dass alle Antibiotika-Einsätze aufgezeichnet werden. Zur Aufzeichnung gehört zwingend die Angabe der Absetzfrist und des Freigabedatums für Fleisch und Milch. Je nach Eliminationshalbwertszeit des Medikaments dauert die Absetzfrist unterschiedlich lang. Trotz des Einhaltens dieser Absetzfrist können in seltenen Fällen Rückstände im Fleisch auftreten. Einer der Gründe dafür ist, dass bei einer Verabreichung von Antibiotika

über Futter, Milch oder Trinkwasser die Fütterungs- und Tränkeeinrichtungen kontaminiert werden und dass es dadurch zu Verschleppungen des Wirkstoffes kommen kann. Die Eliminationshalbwertszeit gibt nur an, wann ein Medikament aus dem Tier ausgeschieden ist, sie sagt jedoch nichts darüber aus, wann das Medikament aus dem Betrieb ausgeschieden ist (vgl. Vortrag von Glenn Kennedy auf Seite 510)!

Gemeinsame Verantwortung

Nur gesunde Tiere liefern gesunde Lebensmittel. Tierärzte und Landwirte tragen gemeinsam die Verantwortung. Krankheiten gilt es möglichst zu verhindern oder im Bedarfsfall effizient zu behandeln. Tierarzneimittel und insbesondere Antibiotika müssen so zurückhaltend wie möglich eingesetzt werden. Es darf festgehalten werden, dass heute in der Ausmast von Kälbern und Schweinen sowie in der Grossviehmast nur noch selten Antibiotika eingesetzt werden. Der Konsument darf dem Produzenten vertrauen.

Zusammenfassung

Pharmakokinetik ist die Lehre der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und einverleibtem Pharmakon. Die Kenntnisse der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Medikamentes (Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion) sind Voraussetzung um Absetzfristen für Tierarzneimittel bei Nutztieren festzulegen. Bei der oralen Verabreichung eines Pharmakons beeinflussen verschiedene Faktoren wie Fütterungstechnik, Futterzubereitung und Antibiotikum-Konzentration im Futter bzw. in der Milch oder im Trinkwasser die Absorption des Pharmakons im Magen-Darm-Trakt. Diese Faktoren sollten in der Rezeptur berücksichtigt werden. Krankheiten bei Nutztieren werden heute möglichst effizient behandelt, und Tierarzneimittel – insbesondere Antibiotika – werden so zurückhaltend wie möglich eingesetzt, um Rückstände in tierischen Lebensmitteln zu verhindern und der bakteriellen Antibiotika-Resistenz im Veterinärbereich vorzubeugen.

Summary "Absorption, distribution, metabolism and excretion of veterinary drugs"

Pharmacokinetics is the study of the quantitative confrontation between organism and incorporated pharmaceutical. Knowledge of the pharmacokinetic characteristics of a drug (absorption, distribution, metabolism and excretion) is a prerequisite for the determination of discontinuation periods for veterinary drugs with food-producing animals. With the oral intake of a pharmaceutical, various factors such as feeding technique, fodder preparation and antibiotics concentration in the fodder or in the milk or drinking water influence the absorption of the pharmaceutical in the gastro-intestinal tract. These factors should be taken into consideration in the prescription. Today, diseases of food-producing animals are

treated as efficiently as possible and veterinary drugs – in particular antibiotics – are used as reservedly as possible, in order to avoid residue in animal-based foodstuffs and to prevent bacterial antibiotics resistance in the veterinary area.

Résumé

La pharmacocinétique est la science de la confrontation entre l'organisme et le médicament ingéré. La connaissance des propriétés pharmacocinétiques d'un médicament (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) est indispensable pour déterminer le délai d'attente de médicaments vétérinaires chez les animaux domestiques. En cas d'administration orale d'une préparation pharmaceutique, différents facteurs tels que la technique d'alimentation, la préparation des aliments et la concentration d'antibiotique dans les aliments resp. dans le lait ou l'eau potable influencent l'absorption du médicament dans le tube digestif. Ces facteurs doivent être pris en compte dans la prescription. Aujourd'hui, les maladies des animaux domestiques sont traitées le plus efficacement possible et les médicaments vétérinaires – en particulier les antibiotiques – sont utilisés le moins souvent possible afin d'empêcher des résidus dans les aliments d'origine animale et de prévenir la résistance bactérienne aux antibiotiques dans le domaine vétérinaire.

Key words

Pharmacokinetics, antibiotics, veterinary medicine, animal health

Literatur

- 1 Dost F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968)
- 2 Klotz U.: Einführung in die Pharmakokinetik. Govi-Verlag, Frankfurt a. Main (1988)
- 3 Shargel L. and Yu A.B.C.: Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. Prentice Hall International, London (1992)
- 4 Sutter H.-M. und Wanner M.: Einfluss der Futterzubereitung auf die Pharmakokinetik von peroral verabreichtem Chlortetrazyklin beim abgesetzten Ferkel. Tierärztl. Prax. **18**, 27–32 (1990)
- 5 Stärk K.: Bakterielle Antibiotikaresistenz im Veterinärbereich. BVET-Magazin 1/2003, 17–20 (2003)
- 6 Schwarz S., Kehrenberg C. and Walsh T.R.: Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. Internat J Antimicrob Agents **17**, 431–437 (2001)
- 7 Wanner M.: Antimikrobielle Leistungsförderer – Rückblick und Alternativen. Schweiz. Arch. Tierheilk. **141**, 93–97 (1999)
- 8 Wanner M.: Das AML-Verbot – wurde der Teufel mit dem Beelzebub ausgetrieben? In: Gesunde Nutztiere, Tagungsbericht des Instituts für Nutztierwissenschaften vom 15. Mai 2003 an der ETH-Zürich (Hrsg.) pp. 13–21 (2003)
- 9 Huwyler U., Reeve-Johnson L., Korfitsen J., Liesegang A. and Wanner M.: Efficacy evaluation of the use of oral tilmicosin in pneumonic calves. Schweiz. Arch. Tierheilk. **141**, 203–208 (1999)
- 10 Wierup M.: The experience of reducing antibiotics used in animal production in the Nordic countries. Internat J Antimicrob Agents **18**, 287–290 (2001)
- 11 DANMAP 2001: Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Danish Veterinary Institute, Copenhagen (2001)

- 12 Zimmermann W., Masserey T., Maurer T. und Keller H.: Flächensanierung von EP und APP – ein Gesundheitsprojekt in der Schweineproduktion. Tierärztl. Umschau **56**, 339–344 (2001)
- 13 Wanner M.: Der orale Einsatz von Antibiotika in der Therapie und Prophylaxe beim Schwein. In: Vitamine und Zusatzstoffe bei Mensch und Tier. 4. Symposium 30.9.–1.10.1993 in Jena, pp. 244–252 (1993)
- 14 Reichert J.: Blutspiegel von Chlor- und Oxytetracyclin beim Ferkel nach Futter oder Wassermedikation bei unterschiedlicher Fütterungstechnik. Vet. med. Diss, Universität Zürich (1988)

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Marcel Wanner, Institut für Tierernährung, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich,
mwanner@vetphys.unizh.ch