

Schädliche Wirkung einer oralen Behandlung von Kaninchen mit Ampicillin

Autor(en): **Schatzmann, H.J. / Tscharner, C. von / Tschabold, M.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **119 (1977)**

Heft 4

PDF erstellt am: **10.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-591016>

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.

Aus dem Veterinär-pharmakologischen Institut und dem Institut für Tierpathologie der
Universität Bern

Kurze Originalmitteilung

Schädliche Wirkung einer oralen Behandlung von Kaninchen mit Ampicillin

von H. J. Schatzmann, C. von Tscharner und M. Tschabold¹

In einem Kaninchenzucht- und Mastbetrieb traten nach einer oralen Behandlung der Tiere mit Penbritin Veterinary Powder® (12 mg Ampicillin/kg. Tag) Durchfälle auf, die beinahe der Hälfte der vorhandenen Tiere das Leben kosteten. Dieser Vorfall veranlasste uns, einen kleinen Versuch anzustellen, der zeigen sollte, ob es möglich ist, dass zwischen der Medikation und dieser Erkrankung ein kausaler Zusammenhang bestand.

Aus 25 Hasenkaninchen derselben Zucht wurde eine Versuchsgruppe mit 16 und eine Kontrollgruppe mit 9 Tieren so zusammengestellt, dass in beiden das mittlere Tiergewicht gleich war (2,7 kg). Die Tiere wurden im gleichen, belüfteten und auf 18 °C gehaltenen Raum in Einzelkäfigen mit Bodenrost untergebracht und erhielten ein pelletiertes Futter (UFA 856), dem wir 500 ppm Formocibazol beimischen liessen, und Brunnenwasser ad libitum, aus 500-ml-Flaschen mit Glasnippeln (beim Züchter war dasselbe Futter mit 750 ppm Formocibazol und 25 ppm Zinkbacitracin versetzt). Die Tiere wurden 7 Tage lang unbehandelt beobachtet und erhielten vom 2. Tag an das Cibazol-Futter. Der Wasserkonsum in dieser Vorperiode war 80 ml/kg.Tag (abtropfendes Trinkwasser wurde in Bechern, die mit Trichtern verschlossen waren, aufgefangen und in Abzug gebracht). Danach wurde in der Versuchsgruppe während 6 Tagen dem Trinkwasser 18,75 mg pro 100 ml Penbritin Veterinary Powder® (das aus 10% Na-Ampicillin und 90% Lactose besteht) beigemischt. Die Lösung wurde täglich frisch hergestellt und unverbrauchtes Trinkwasser weggeschüttet. Die Kontrollgruppe erhielt Brunnenwasser. Die Dosis pro Tag variierte mit dem Wasserverbrauch und betrug im Mittel der 6 Tage 10 mg/kg.Tag (s. Abb. 1).

Abb. 1 und 2 zeigen den Verlauf der Ereignisse. Am ersten und zweiten Behandlungstag waren die Tiere apathisch, setzten weniger Kot ab als in der Vorperiode, und ihre Wasseraufnahme sank auf bedrohlich niedrige Werte ab. Auch der Appetit war sichtlich vermindert (die Futteraufnahme wurde nicht gemessen). In den 4 folgenden Behandlungstagen wurde zunehmend mehr Wasser getrunken (Abb. 1), aber der Aspekt der Tiere besserte sich nicht. Es ist nicht wahrscheinlich, dass die Oligodipsie ihren Grund in der Geruchs- und Geschmacks-

¹ Adresse: Postfach 2735, CH-3001 Bern.

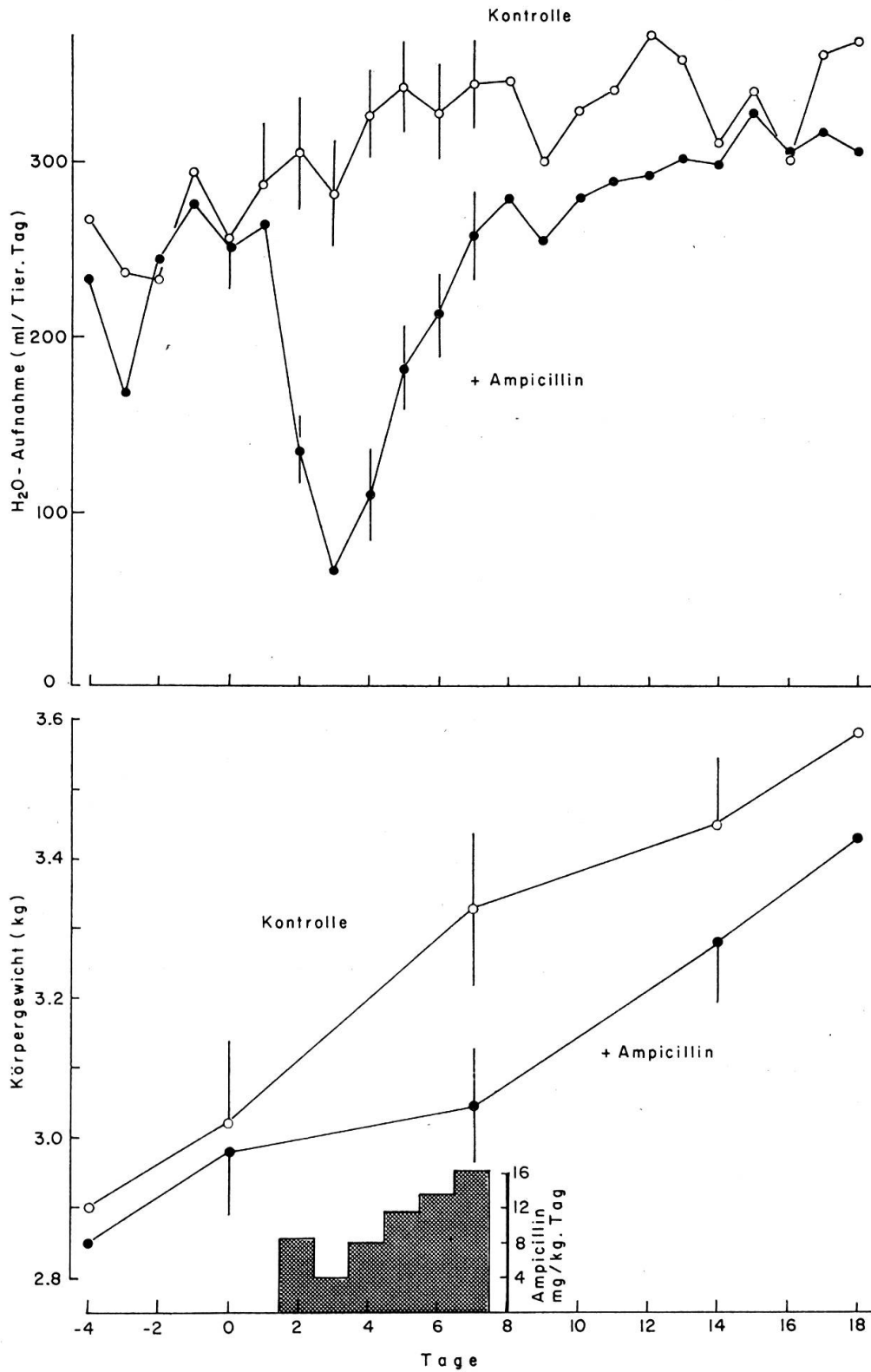
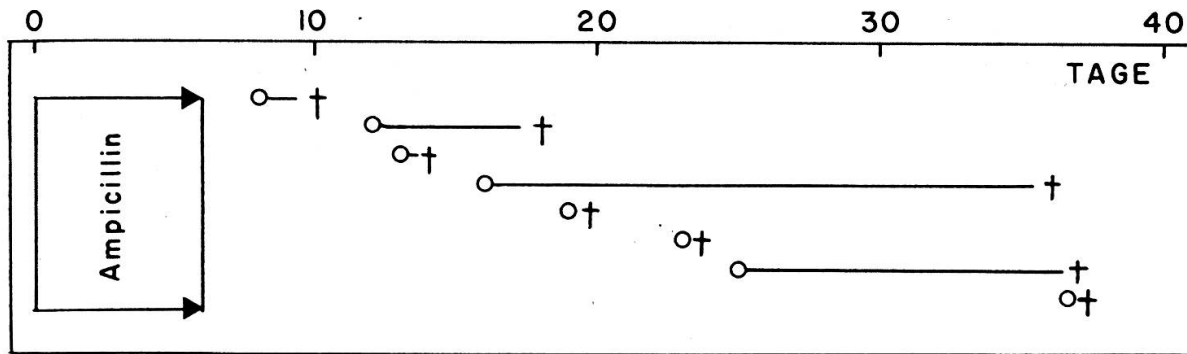


Abb. 1 Ampicillin im Trinkwasser, 18,75 mg/100 ml, als Penbritin Veterinary Powder®. Versuchsgruppe: 16 Kaninchen, Kontrolle 9 Kaninchen. Ordinate: Wasseraufnahme, Körpergewicht und aufgenommene Dosis als Funktion der Zeit. Punkte: Mittelwerte \pm 1 mittlere Abweichung des Mittelwerts.



○ Diarrhoe, † Tod eines Tiers
Anzahl behandelte Tiere 16

Abb. 2 Zeitliches Auftreten von Durchfall mit tödlichem Ausgang nach Behandlung von 16 Kaninchen mit einer mittleren oralen Dosis von 10 mg/kg.Tag Ampicillin im Trinkwasser während 6 Tagen. Gleicher Versuch wie Abb. 1 mit verlängerter Zeitskala.

veränderung des Wassers durch das Medikament hatte, da man beobachten konnte, dass in den ersten Stunden der Medikation die Trinkflaschen reichlich benützt wurden, und weil nach Absetzen des Medikaments keine überschüssige Wasseraufnahme stattfand. Während der Behandlungswoche blieb das Körpergewicht in statistisch gesicherter Weise ($<0,001$) hinter dem der Kontrolltiere zurück. Später war kein gesicherter Unterschied mehr nachweisbar (s. Abb. 1). Nach Sistieren der Ampicillinverabreichung traten bei 8 Tieren zu ganz verschiedenen Zeiten schwere Durchfälle auf. Tiere, die Diarrhoe zeigten, starben ausnahmslos, entweder nach längerer Dauer oder schon nach einem Tag (s. Abb. 2), während Tiere ohne Durchfall bis zum Versuchsende am Leben blieben (40 Tage). Die Wasseraufnahme und damit die Dosis war bei den betroffenen und den verschont gebliebenen Tieren der Versuchsgruppe nicht statistisch gesichert verschieden. In der Kontrollgruppe blieben alle Tiere ebenso lang völlig gesund. Der Unterschied in der Morbidität und Mortalität der beiden Gruppen ist statistisch gesichert ($P < 0,05$, für den Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur).

Die Obduktion der verendeten Tiere ergab als regelmässigen Befund eine schwere, herdförmig-nekrotisierende Enteritis und eine Exsikkose. Mit Ausnahme des leeren Rectums enthielten alle Darmabschnitte flüssigen Kot. Caecum und Colon waren von subserösen Petechien übersät. Bei zwei Tieren ergab die histologische Untersuchung eine vollständige Destruktion des Dickdarmepithels. Die Kaninchen mit perakutem Krankheitsverlauf wiesen ausserdem eine hochgradige Tubulonephrose mit fast vollständigem Untergang des Tubulusepithels auf.

In 5 Kadavern, die bakteriologisch untersucht wurden, fanden sich in den Organen keine pathogenen Erreger, ausser in einem Fall *Bordetella bronchiseptica* in der Trachea. Im Darminhalt war der bakteriologische Befund uncharakteristisch, ausser bei einem Tier, wo die *Coli*-Keime verschwunden und *Klebsiella pneumoniae* aufgetreten waren.

Angesichts der geringen direkten Warmblütertoxizität von Ampicillin ist es höchst wahrscheinlich, dass die Erkrankung durch eine Störung der Darmflora zustande kam. Die postulierte «Dysbakterie» ist leider mit den üblichen bakteriologischen Methoden nicht beweisbar, weil es sich darum handeln müsste, das Überwuchern toxinproduzierender oder das Verschwinden für die Fermentation nötiger Keime nachzuweisen.

Lithander (1964), der für das Studium der Liquorpassage von Ampicillin Kaninchen riesige intravenöse Dosen des Antibiotikums verabreichte (48 mg/kg.Tag und 192 mg/kg.Tag), sah 5–8 Tage nach Beginn dieser Behandlung bei relativ vielen Tieren Diarrhoe auftreten. Der Verdacht wurde geäußert, dass beim Pferd andere Breitspektrumantibiotika (die Tetracycline) über den Mechanismus der Dysbakterie im Darm schwere, sogar tödliche Störungen auslösen können (Andersson et al., 1971; Cook, 1973). Beim Menschen ist die durch resistente Staphylokokken verursachte Enteritis eine gefürchtete Komplikation der oralen Anwendung von Breitspektrumantibiotika (Cook et al., 1957; Gsell und Kesselring, 1955; Senn und Lundsgaard-Hansen, 1956; Weinstein et al., 1954).

Vermutlich ist die Zusammensetzung der Darmflora vor der Antibiotikumgabe entscheidend dafür, ob schwere oder unbedeutende Störungen durch Selektionierung bestimmter Keime durch das Mittel auftreten. Der vorliegende Versuch zeigt also bloss, dass therapeutische Dosen von Ampicillin beim Kaninchen verheerende Folgen haben können, nicht aber dass sich solche unweigerlich ergeben müssen.

Wir danken Herrn Prof. J. Nicolet (Veterinär bakteriologisches Institut der Universität Bern) für die bakteriologische Untersuchung des Materials.

Zusammenfassung

Sechzehn Kaninchen erhielten während 6 Tagen Trinkwasser mit 18,75 mg/100 ml Ampicillin (Penbritin Veterinary Powder®) und nahmen im Mittel davon 10 mg/kg.Tag auf. Während eines Monats nach dem Absetzen der Medikation starben 8 Tiere unter dem Bild einer Enteritis. Neun Kontrolltiere, die unter identischen Haltungsbedingungen nur Brunnenwasser bekommen hatten, zeigten keine Krankheitszeichen (8/8 gegen 0/9 hat eine Zufallswahrscheinlichkeit $<0,05$ und stellt damit einen statistisch gesicherten Unterschied dar). Da Ampicillin für Vertebraten sehr wenig toxisch ist, dürfte die schädliche Wirkung über eine Störung des bakteriellen Gleichgewichts im Darm zustande gekommen sein.

Résumé

Pendant 6 jours 16 lapins ont reçu 18,75 mg d'ampicilline par 100 ml dans l'eau d'abreuvement (Penbritin Veterinary Powder®) et ils en ont absorbé en moyenne 10 mg par kilo et par jour. 8 lapins sont morts pendant le mois qui suivait la fin de l'administration du médicament; ces lapins présentaient l'image d'une entérite. Les 9 animaux de contrôle gardés dans des conditions identiques ont reçu de l'eau de fontaine et ils n'ont présenté aucun symptôme de maladie (au rapport 8 sur 8 contre 0 sur 9 correspond une probabilité due au hasard plus petite que 0,05; aussi la différence entre les deux groupes est-elle réelle. L'ampicilline étant peu toxique pour les vertébrés, son effet nuisible doit probablement être recherché dans une altération de l'équilibre de la flore intestinale.

Riassunto

Un gruppo di 16 conigli ha ricevuto acqua da bere con 18,75 mg/100 ml di ampicillina (Penbritin Veterinary Powder®) per 6 giorni. Otto di questi animali hanno manifestato diarrea e sono morti entro un mese, mentre in un gruppo di controllo di 9 animali, posti nello stesso locale alle stesse condizioni, ma senza ampicillina nell'acqua, non è comparsa alcuna manifestazione patologica (8/8 rapportato a 0/9 è significativo allo 0,05 di probabilità). L'assunzione giornaliera di ampicillina variava da 4 a 16 mg/kg con una media di 10 mg/kg giornalieri. Le ricerche anatomo-istopatologiche hanno rilevato una grave enterite in tutti gli animali e un danneggiamento dei tubuli renali in quelli morti dopo poco tempo dall'inizio della diarrea. Considerando la bassa tossicità della ampicillina per i vertebrati, è probabile che la causa delle lesioni riscontrate risieda nel disturbo dell'equilibrio della flora batterica intestinale conseguente all'antibiotico.

Summary

Eight out of 16 healthy rabbits receiving drinking water with 18.75 mg/100 ml ampicillin (Penbritin Veterinary Powder®) during 6 days, developed diarrhoea and died within a month, whereas in a control group of 9 animals, housed in the same room under equal conditions but drinking tap water, no signs of ill health appeared (8/8 versus 0/9 is significant at the 0.05 level of probability). The dose of ampicillin taken up varied with the water intake between 4 and 16 mg/kg.day (see fig. 1) and was on average 10 mg/kg.day. Morphological examination post mortem revealed severe enteritis in all animals and renal tubular damage in those who died shortly after the onset of diarrhoea. The bacteriological analysis gave variable and inconclusive results. In view of the low vertebrate toxicity of ampicillin it seems likely that a disturbance of the bacterial equilibrium in the intestine brought about by the antibiotic was the cause of the adverse effect observed.

Literatur

Andersson G., Ekman L., Mansson J., Persson S., Rubarth S., Tufveson G.: *Soertryk af nordisk veterinærmedicin* 23, 9 (1971). – Cook W. R.: *Vet. Record* 93, (I) 15 (1973). – Cook J., Elliott C., Elliott-Smith A., Frisby B. R., Gardner A. M. N.: *Brit. med. J.* (I) 542 (1957). – Gsell O., Kesselring F.: *D. med. W'schrift* 80, 1218 (1955). – Lithander A.: *Postgraduate med. J. Suppl.* 40, 112 (1964). – Senn A., Lundsgaard-Hansen P.: *Helv. med. Acta* 23, 1 (1956). – Weinstein L., Goldfield M., Chang T. W.: *New England J. med.* 251, 247 (1954).

PERSONELLES

Prof. Dr. Dr. h. c. Paul Cohrs 80jährig

Am 22. März d.J. feierte in Hannover Professor Dr. P. Cohrs seinen 80. Geburtstag. Im Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule kam an diesem Tag ein grosser Kreis von Freunden, ehemaligen Schülern und Mitarbeitern sowie Fachkollegen zusammen, um dem Jubilar ihre Verehrung und Dankbarkeit zu zeigen. Vor dem Festakt wurde dem Jubilaren durch die Niedersächsische Landesregierung ein sehr hoher Verdienstorden verliehen. Der Name von P. Cohrs ist – weit über den Bereich der Pathologie hinaus – in der ganzen tierärztlichen Welt ein Begriff. Seine Verdienste, sein Lebenswerk und seine Persönlichkeit sind in der Deutschen Tierärztlichen Wochenschrift – deren Redaktion er über zwei Jahrzehnte vorstand – anlässlich seines 60., 70. und 75. Geburtstags gewürdigt worden (*DTW* 64, 117–118, 1957; 74, 133–134, 1967; 79, 121–122, 1972).

Professor Cohrs hat nach wie vor lebhaftes Interesse an allen fachlichen und berufs-