

Die Bedeutung der Pharmakokinetik für die Dosierung in der Chemotherapie

Autor(en): **Dürr, A. / Frutiger, C. / Lior, Dinah**

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): **122 (1980)**

PDF erstellt am: **21.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592474>

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.

Die Bedeutung der Pharmakokinetik für die Dosierung in der Chemotherapie

von A. Dürr, Ch. Frutiger, Dinah Lior, M. Pilloud, T. Schlatter, P. Tschudi, H.J. Schatzmann

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit den Bewegungen und den chemischen Veränderungen der Pharmaka im Organismus, sie macht also Aussagen über Resorption, Verteilung und Elimination (chemische Zerstörung und Ausscheidung) der Wirkstoffe. Die herrschenden Gesetzmässigkeiten sind zusammenfassend dargestellt worden von Krüger-Thiemer (1), Dost (2), Dettli (3), Gibaldi und Perrier (20) und für die Veterinärmedizin im Besonderen von Baggot (4). Das praktische Ziel pharmakokinetischer Studien ist, Kenntnis des zeitlichen Verlaufs der Wirkstoffkonzentration am Ort der Wirkung zu erlangen. Umgekehrt kann man mit einigen wenigen pharmakokinetischen Kenngrössen die Dosis und das Dosisintervall (Dosierungsschema) abschätzen, die notwendig sind, damit am Ort der Wirkung die wirksame Konzentration während der ganzen Kur nicht unterschritten wird.

Chemotherapie

Das Auffinden des richtigen Dosierungsschemas auf diesem Weg ist bei Chemotherapeutika (einschliesslich der Antibiotika) besonders wichtig, weil der klinische Effekt, der angestrebt wird, «nur» die Genesung des Patienten ist, was ausschliesst, dass man von Stunde zu Stunde Symptome der Arzneimittelwirkung beobachten und die Dosis laufend anpassen kann, wie dies bei Medikamenten, die auf die Organe des Tieres wirken, möglich ist. Auf der andern Seite ist die pharmakokinetische Aufgabe bei Chemotherapeutika besonders leicht, weil die nötige Konzentration (c_{\min}) vorausgesagt werden kann. Sie ist gleich der in vitro gefundenen minimalen Hemmkonzentration (MHK) für die betreffende Bakterienart multipliziert mit einem «Sicherheitsfaktor» (SF). Der letztere stellt all das, was im Organismus unbekannterweise anders sein könnte als im Kulturmedium, in Rechnung (das Vorhandensein von Antagonisten, behinderte Diffusion im entzündlichen oder nekrotischen Gewebe, Schutz des Bakteriums durch unbekannte Substrate u.a.). Es muss zugegeben werden, dass seine Festlegung willkürlich ist und mehr durch gesunden Menschenverstand als auf Grund präziser quantitativer Kenntnisse erfolgt. Je nach Substanz werden für SF Werte zwischen 1 und 10 gebraucht.

Einmalige intravenöse Gabe

Die Prozesse, denen Arzneimittel im Organismus unterworfen sind, sind äusserst komplex. Glücklicherweise genügt meistens die Messung von bloss zwei Grössen, die

die Resultante sehr vieler Einzelvorgänge sind, um zu den praktisch nötigen Folgerungen zu kommen, nämlich die *Eliminationsgeschwindigkeit* und die *freie Konzentration* im Körper, die beide nach einer einmaligen intravenösen Verabreichung aus einigen Messungen am Venenblut zu erhalten sind. Zu verschiedenen Zeiten wird Blut entnommen, das Plasma abgetrennt und darin die Arzneimittelkonzentration gemessen.

Die üblichen Messmethoden (sowohl die chemischen wie die bakteriologischen) messen die *totale* Plasmakonzentration. Aber die allermeisten Pharmaka sind teilweise an Plasmaproteine gebunden. Zur freien Konzentration im Plasma kommt man, indem das Plasma vor der Messung *ultrafiltriert* wird, oder dadurch, dass man den Grad der Plasmaproteinbindung separat *in vitro* bestimmt und von der im Tierversuch gemessenen Totalkonzentration auf die freie Konzentration umrechnet.

Die freie Konzentration (die Konzentration im Plasmawasser) ist nach Erreichung des Verteilungsgleichgewichts im Körper gleich der freien Konzentration im Verteilungsraum, d.h. in dem Anteil des Körperwassers, der für den Wirkstoff in der Zeit, über die eine vernünftige Therapie überhaupt ausgedehnt werden kann, zugänglich ist. Diese Aussage gilt sogar dann, wenn der Wirkstoff an andere Proteine (Bindegewebe, Zellmembran, intrazelluläre Proteine) auch und ganz anders gebunden wird als an die Plasmaproteine. Für die antibakterielle Wirkung ist zweifellos die freie Konzentration das Ausschlaggebende. Sie ist die Grösse, die wir festlegen wollen.

Der Zeitverlauf der freien Konzentration im Plasma nach einer intravenösen Injektion ist bedingt durch a) die Elimination und b) die Verteilung im Körper (s. Abb. 1).

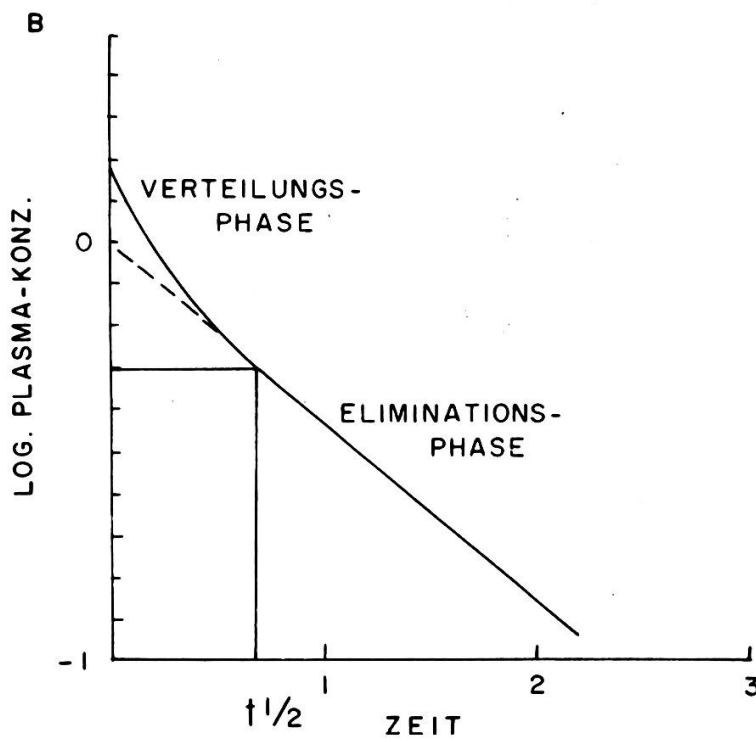
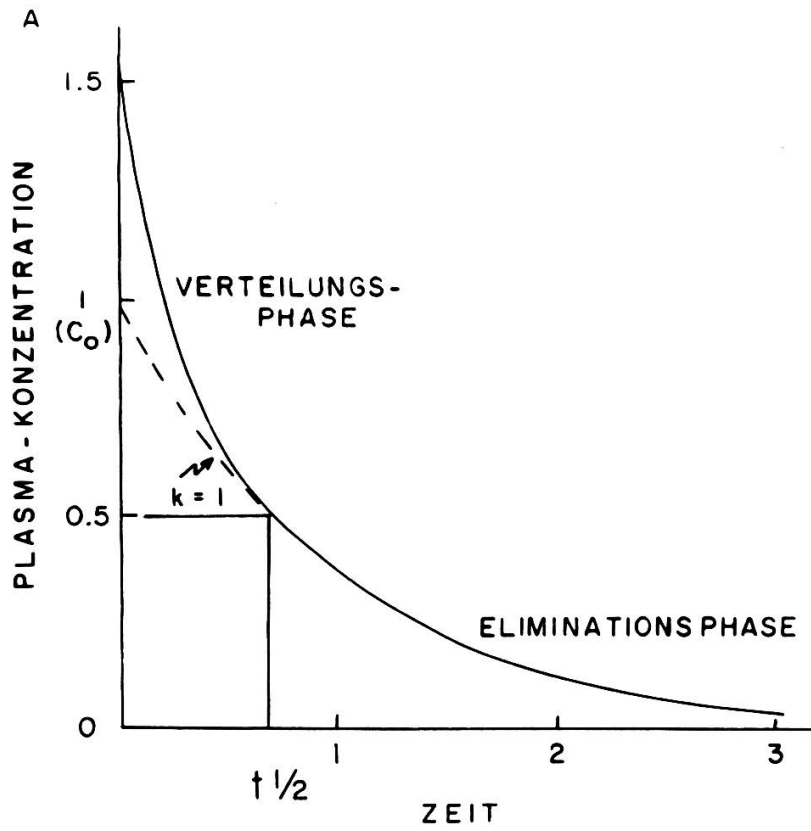
a) Die *Elimination* erfolgt in guter Näherung so, dass die Plasmakonzentration logarithmisch über die Zeit abfällt. Dies ist auf den ersten Blick erstaunlich, wenn man bedenkt, dass sich im Eliminationsprozess meistens mehrere Vorgänge überlagern (z. B. renale Ausscheidung, Veränderung der Verbindung im Stoffwechsel und renale Ausscheidung des oder der Metaboliten). Wenn aber die Bedingung erfüllt ist, dass jeder Einzelvorgang seinerseits dem logarithmischen Gesetz folgt, ist die Resultante wiederum ein logarithmischer Abfall. Logarithmischer Abfall bedeutet, dass die Geschwindigkeit der Elimination zu jeder Zeit proportional der herrschenden Konzentration ist (die Geschwindigkeit ist die Neigung der Kurve, d.h. die Tangente). Die Neigung wird also genau in dem Mass geringer wie die Konzentration fällt, daher die nach unten konvexe Biegung der Kurve. Eine logarithmische Kurve wird zu einer

Abb. 1

A. Verlauf der freien Konzentration im Plasma bei i.v. Verabreichung. Der Überschuss über der logarithmischen Kurve im Anfangsteil beruht auf Verteilung im Körper. Für die reine Elimination wurde

$$\left(\frac{\text{Dosis}}{V} = \right) c_0 = 1; k = 1 \text{ angenommen.}$$

B. Dasselbe in halblogarithmischer Darstellung. Die Eliminationsphase wird linear. Extrapoliert nach der Zeit 0 gibt diese Gerade c_0 (die freie Konzentration, die nach Verteilung erhalten würde, wenn keine Elimination stattfände).



Geraden (Abb. 1), wenn für die Ordinate der Logarithmus der Konzentration gewählt wird.

Die Gleichung der Kurve lautet:

$$v = \frac{dc}{dt} = -k \cdot c \quad (1)$$

$$\text{oder} \quad \ln c = -k \cdot t \quad (2)$$

$$\text{oder} \quad \log c = -0,434 \cdot k \cdot t \quad (3)$$

$$\text{oder} \quad c = c_0 \cdot e^{-kt} \quad (4)$$

wobei v die Geschwindigkeit, c die Konzentration zu jeder Zeit, c_0 die Konzentration zur Zeit 0, t die Zeit und k eine Konstante bedeuten. Die Geschwindigkeitskonstante k kann durch die Halbwertzeit ($t_{1/2}$, die Zeit bis c_0 auf $c_0/2$ abgefallen ist) ausgedrückt werden,

$$k = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{0.69}{t_{1/2}} \quad (5)$$

$t_{1/2}$ und damit k ist leicht graphisch aus der linearisierten Zeitkurve zu erhalten (Abb. 1).

b) Nur im Anfangsteil der Kurve überlagert die *Verteilungskurve* die *Eliminationskurve*. Das kommt daher, dass die Verteilung verglichen mit der Elimination rasch ist und bald zu einem Abschluss kommt, nämlich dann, wenn Gleichverteilung (der noch im Körper verbliebenen) Gesamtmenge der Wirksubstanz erreicht ist. Die reine Eliminationsgeschwindigkeit erhält man, indem man so lange wartet, bis die zuerst «überlogarithmische» Kurve logarithmisch geworden ist. Die Verteilungsgeschwindigkeit erhält man durch Subtraktion der Geraden in Fig. 1B von der wirklichen Kurve. (Die Verteilung kann ihrerseits mehrere logarithmische Kurven enthalten, wenn die Substanz in mehrere Kompartimente mit verschiedener Geschwindigkeit abwandert.) Bei einmaliger i.v. Gabe durchläuft die Konzentration im Gewebe eine zweiphasische Kurve, die nie die im Blut gemessenen hohen Werte erreicht.

Der Verteilungsraum V (ein fiktives Volumen, in welchem sich der Stoff verteilt) wird gefunden, indem man c_0 auf der Kurve in Abb. 1B nach der Zeit 0 extrapoliert. Die Dosis dividiert durch c_0 ist dieser Raum.

$$V = \frac{\text{Dosis}}{c_0} \quad (6)$$

Mit MHK, k , V können wir eine richtige Dosierung für einmalige intravenöse Gabe errechnen. Wir wollen z. B., dass die Therapie 24 Stunden lang wirksam sein soll, d. h. bei 24 Stunden soll die freie Konzentration noch z. B. die doppelte MHK betragen. Also:

$$c_{24} = 2 \text{ MHK} = c_0 \cdot e^{-kt} = \frac{\text{Dosis}}{V} \cdot e^{-24 \cdot k}$$

$$\text{Dosis} = \frac{2 \text{MHK} \times V}{e^{-24k}} = 2 \text{MHK} \times V \times e^{+24k}$$

$$\text{Dosis} = 2 \text{MHK} \times V \times \exp\left(\frac{0.69 \times 24}{t^{1/2}}\right)$$

($t^{1/2}$ in h gemessen)

Einmalige paravasale Verabreichung

Im Allgemeinen will man aber die Dosis oral oder intramuskulär geben. In diesem Fall vergeht einige Zeit, bis die maximale Konzentration im Plasmawasser erreicht ist, weil vom Depot im Darm oder im Muskel der Wirkstoff mit einer charakteristischen Geschwindigkeit in den Körper abgegeben wird. Das erreichte Maximum ist auf jeden Fall kleiner als das c_0 bei intravenöser Gabe (s. Abb. 2). Man nennt diesen Vorgang die Resorption, für die die Geschwindigkeit durch eine neue Konstante k' bestimmt ist. k' kann grundsätzlich aus Kurven wie in Abb. 2 bestimmt werden, aber ganz im Gegensatz zur Elimination hat diese Resorptionskonstante keinen charakteristischen Wert für eine bestimmte Wirksubstanz, denn sie hängt weitgehend von der Darmfüllung, der Darmmotorik, dem Lösungsgrad, der Injektionstechnik, dem Injektionsvolumen und der Art des Exzipients ab. Man müsste sie also mindestens für jede neue Aufmachung des betreffenden Präparates neu bestimmen. Wenn k' viel grösser ist als k (s. Tab. I), kann man es glücklicherweise vernachlässigen und in erster Näherung annehmen, dass auch bei z. B. intramuskulärer Injektion die Re-

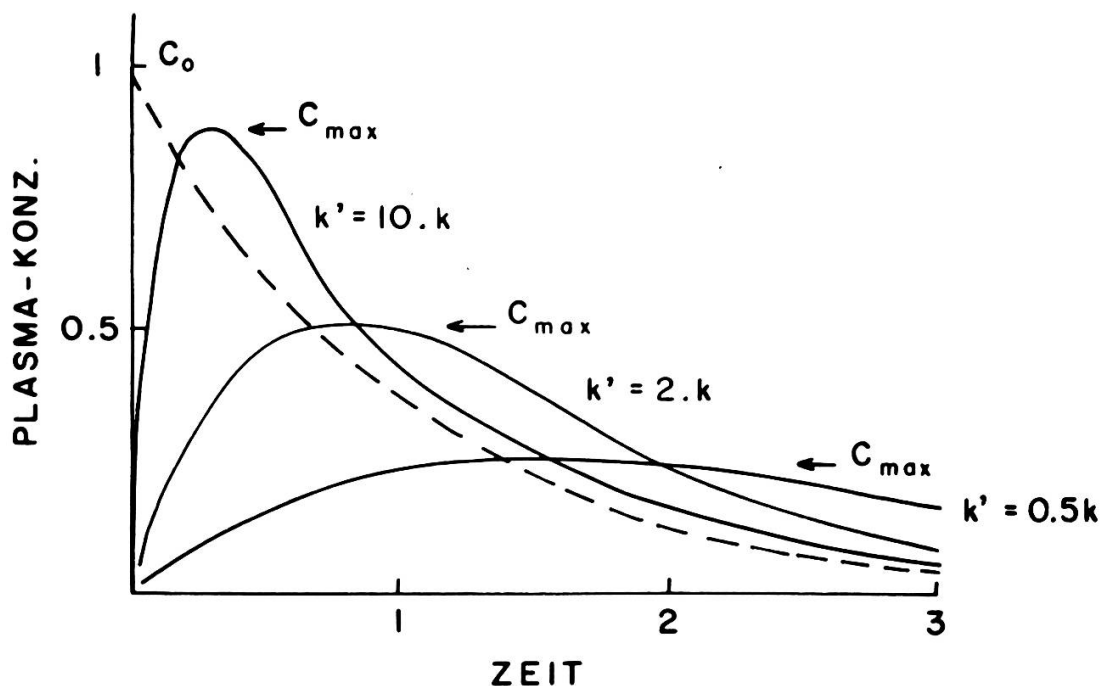


Abb. 2 Konzentrationsverlauf im Plasma nach paravasaler Verabreichung bei drei verschiedenen Invasionsgeschwindigkeiten aus dem Depot, verglichen mit Bild bei i.v. Verabreichung der gleichen Dosis. Annahmen sonst wie in Abb. 1. c_{\max} ist immer kleiner als c_0 .

Tabelle I Invasionskonstante (k') und Halbwertzeiten der Resorption für lösliche Chemotherapeutika

	k' (h^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	Zufuhr- weg	Spezies	
Na-Penicillin-G	8.7	4.76	i. m.	Mensch	Dost (2)
Kanamycin	4.3	9.7	i. m.	Hund	Baggot (4)
Sulfadimin	1.55	26	intraduo- denal	Mensch	Bünger zitiert bei Dost (2)
Sulfafurazol	2.05	20.2			
Sulfaphenazol	0.81	51			

sorption momentan erfolgt. Sicher nicht richtig ist diese Vereinfachung bei all den Präparaten, bei denen absichtlich Vorkehrungen getroffen worden sind, um die Resorption zu verlangsamen (Präparate mit ausdrücklicher Depotwirkung wie z. B. Procain-Penicillin). Auf den Sinn dieser Massnahme kommen wir später zurück.

Mehrmalige Verabreichung

Jedermann weiss, dass Chemotherapie mit einer einzigen Dosis in der Regel nicht erfolgreich ist. Es dauert mindestens Tage, bis ein Keim unter der Chemotherapie vom infizierten Organismus besiegt wird. Wollte man mit einer Dosis tagelang über

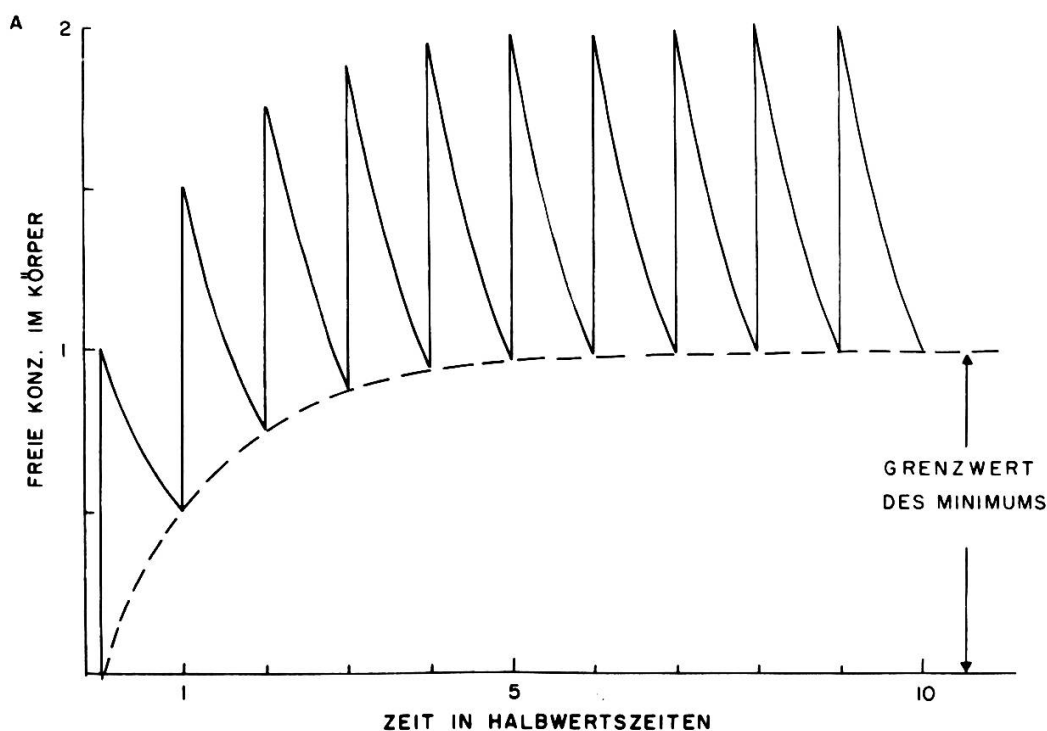
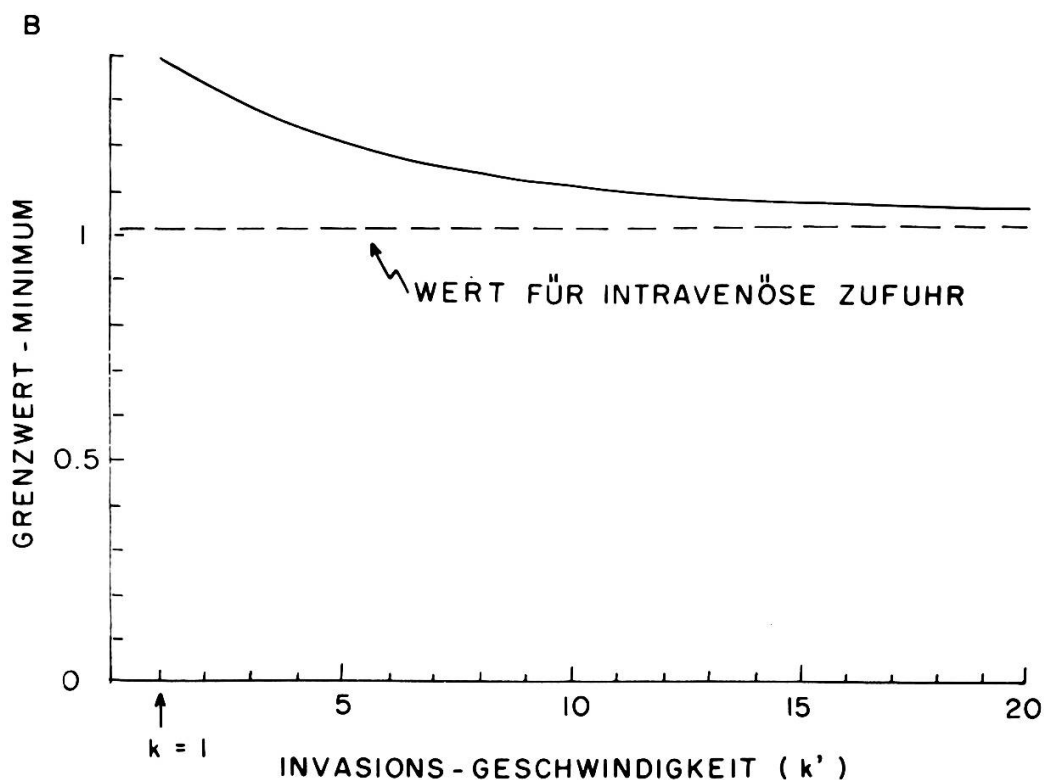


Abb. 3

A. Konzentrationsverlauf im Plasma bei mehrfacher Wiederholung derselben (intravenösen) Dosis stets nach einer Halbwertzeit. Annahmen wie in Abb. 1, Verteilungsphase vernachlässigt. Beachte die grossen Schwankungen des Blutspiegels. Der Grenzwert des Minimums (c_{\min}) ist die gewünschte Konzentration am Ort der Wirkung.



B. zeigt, wie dieser Grenzwert von der Invasionsgeschwindigkeit abhängt, wenn die Verabreichung paravasal erfolgt.

der minimal wirksamen Konzentration bleiben, müsste die initiale Spitzenkonzentration so hoch sein, dass man in den toxischen Bereich des Mittels gerät. Zudem ist eine solche Therapie höchst unökonomisch, weil während der Spitze die Elimination sehr rasch ist, also viel Medikament nutzlos verloren geht. Die richtige Antwort auf das Problem ist die Wiederholung einer mässigen Dosis in kurzen Intervallen. Gewünscht wird, dass der Grenzwert des Minimums (s. Abb. 3A) gleich dem oben definierten c_{\min} wird. Bei einem festgesetzten Intervall wird dies durch geeignete Wahl der Dosis erreicht. Für den Gleichgewichtszustand lässt sich das Problem leicht lösen:

$$\text{Dosis} = c_{\min} \cdot V \cdot (e^{k\tau} - 1) \quad (7)$$

wobei τ das Dosierungsintervall darstellt. Abb. 3A zeigt, wie sich die Plasmakonzentration unter einem solchen Regime verhält. Eine Faustregel sagt, dass das Dosierungsintervall (τ) nicht länger als die Halbwertszeit sein soll, damit die Spitzen nicht zu hoch werden. Hält man dieses Dosierungsschema von Anfang bis Ende durch (Unterhaltungsdosis von Anfang an), steigen die Maxima und Minima der Konzentration langsam gegen einen Grenzwert an (Abb. 3A). Die Geschwindigkeit dieses Anstiegs ist gegeben durch die Ausscheidungskonstante. Also je länger die Halbwertszeit der Elimination ist, desto langsamer wird der Gleichgewichtszustand erreicht. Nach einer Halbwertszeit ist man auf 50% des Gleichgewichtswerts, nach zwei Halbwertszeiten auf 75%, nach drei Halbwertszeiten auf 87,5% etc. Bei schweren Infekten ist es sehr unerwünscht, wenn es Tage dauert, bis die Therapie voll wirksam wird. Des-

halb wird für Chemotherapeutika mit einer Halbwertzeit von vielen Stunden die initiale Dosis so gewählt, dass sofort der Grenzwert erreicht wird und dann mit der Unterhaltungsdosis weitergefahren.

$$\text{Initialdosis} = c_{\min} \cdot V \cdot e^{k\tau} \quad (8)$$

Je grösser die Halbwertzeit eines Mittels ist, umso stärker weicht die nötige Initialdosis von der Unterhaltungsdosis ab.

Bei paravasaler Zufuhr wird der Grenzwert des Minimum höher als nach Gleichung (7) berechnet. Wenn aber die Invasionskonstante (k') etwa zehnmal grösser ist als die Eliminationskonstante (k), beträgt der Fehler nur einige Prozent (s. Abb. 3 B). Wie einige Beispiele in Tabelle I zeigen, ist für gelöste Stoffe bei i.m. Injektion oder enteraler Verabreichung tatsächlich k' meist bedeutend grösser als k .

Depotpräparationen

Bei Chemotherapeutika mit einer Halbwertzeit in der Grösse von 10 Stunden ist das Verfahren auch in der Veterinärmedizin durchaus praktikabel (Sulfonamide, Tetracycline). Bei Chemotherapeutika mit einer Halbwertzeit in der Grössenordnung von wenigen Stunden ist es undurchführbar, weil man nicht alle paar Stunden dosieren kann. Hier kommen Depotpräparate zu ihrem Recht. Ihr Nutzen ist der, dass sie erlauben, eine grosse Dosis zu plazieren, ohne dass gleichzeitig eine sehr hohe Spitzenkonzentration im Organismus entsteht und dass ihre Verwendung die Ausscheidung verzögert. Letzteres kommt daher, dass, wenn $k' \ll k$ ist, der abfallende Teil der Kurve in Abb. 2 nicht mehr von k , sondern von k' beherrscht wird. In einem Beispiel von Dost (2) verlängerte Procain-Penicillin G die Ausscheidungshalbwertzeit um das 8.7fache gegenüber Na-Penicillin G (36 min), wenn beide i.m. gegeben wurden. Bleibt man in diesem Beispiel bei einem fixen Verhältnis des Dosisintervalls zur Halbwertzeit (z. B. 1), so muss trotz des jetzt anstatt 0.6 Stunden 5.2 Stunden betragenden Intervalls die Einzeldosis nicht erhöht werden, weil im Exponent von Gleichung (7) die reziprok proportionalen Grössen k und τ multipliziert werden. Will man das Intervall auf 24 Stunden ausdehnen, muss allerdings die Einzeldosis etwa verzehnfacht werden, man spart aber gegenüber der halbstündlichen Dosierung von Na-Penicillin immer noch ein Vielfaches an der Tagesdosis ein. Die Resorption kann verzögert werden, indem das Mittel ungelöst als schwerlösliche Kristalle oder amorph in Öl (für wasserlösliche Substanzen) injiziert wird. Auch in organischen Lösungsmitteln gelöste Chemotherapeutika haben eine Depotwirkung, nämlich dann, wenn nach der Injektion durch den Kontakt mit dem Gewebewasser die Substanz ausfällt. Grundsätzlich könnte man mit der Kenntnis sowohl der Ausscheidungs- wie der Resorptionskonstanten für Depotpräparate ähnliche, aber kompliziertere Rechnungen wie die bisher vorgeführten, anstellen. Da man aber wegen der Vielfalt der Möglichkeiten der Konfektionierung von Wirksubstanzen keine Verallgemeinerungen machen kann, ist der einfachere Weg gewöhnlich der, dass man für ein gegebenes Präparat durch Versuch und Irrtum zum Ziel zu kommen sucht, d.h. dass man eine Dosis und ein Dosierungsintervall willkürlich wählt und nachsieht, wie die freie Plasma-

konzentration über die Zeit bei dem gewählten Schema verläuft, und das Schema ändert, bis der gewünschte Verlauf erreicht ist.

Inhomogene Verteilung im Organismus

Man findet oft in der Literatur und den Firmenprospekten Hinweise auf ungleiche Arzneimittelverteilung in den verschiedenen Organen, wobei natürlich Konzentrierungen in bestimmten Organen als günstig gelten müssten. Da es aber bis zum Beweis des Gegenteils unwahrscheinlich ist, dass körperfremde Substanzen im Körper aktiv transportiert werden, müssen solche angeblichen Vorteile kritisch aufgenommen werden. Eine Konzentrierung kann in den Ausscheidungsorganen stattfinden: durch Wasserentzug im Nierentubulus und auch in den Gallenwegen kann tatsächlich ein in den Urin oder in die Galle gelangtes Medikament in diesen Flüssigkeiten eine höhere Konzentration erreichen als im Plasmawasser. In anderen Organen ist eine überdurchschnittlich hohe Konzentration aber immer verdächtig darauf, dass in dem Organ besonders starke Proteinbindung stattfindet, dass also die wirksame Konzentration dort keineswegs höher als im Wasser des Verteilungsraumes ist. Eine echte Konzentrierung von ionisierten Arzneimitteln findet in Körperflüssigkeit statt, deren pH von dem des Extrazellulärspaces abweicht. Alkalische Medikamente werden in sauren Körperflüssigkeiten (Mageninhalt, Panseninhalt, Milch) konzentriert. Saure Medikamente werden in alkalischen Flüssigkeiten konzentriert (Speichel). Leider gilt aber auch das Umgekehrte: z. B. wird das G-Penicillin, das eine Säure ist, in der Milch auch im Gleichgewichtszustand geringer konzentriert gefunden als im Plasmawasser. Aus Gründen, die hier nicht besprochen werden sollen, können die Konzentrationen im Liquor cerebro-spinalis auch im Gleichgewicht unter der Konzentration im Plasmawasser liegen (17, 18), was durch Messungen mehrfach bestätigt wurde (Streptomycin, Tetracycline etc.) (19).

Praktische Beispiele und Ergebnisse

Wir haben z.T. mit chemischen Methoden, z.T. mit dem bakteriologischen Plattentest an verschiedenen Nutztierarten die Halbwertzeiten und die Plasmaproteinbindung für eine Reihe von gebräuchlichen Chemotherapeutika bestimmt. Die Abb. 4 und 5 geben Beispiele dafür, wie verschieden die Ausscheidungsgeschwindigkeit einer Substanz bei zwei Tierarten sein kann und wie verschieden rasch verschiedene Chemotherapeutika bei einer Tierart eliminiert werden. Abb. 6 demonstriert den Effekt einer starken Plasmaproteinbindung. Abb. 7 zeigt, wie eine Depotpräparation die Ausscheidungshalbwertzeit verlängert. Die Tabellen II und III fassen die Ergebnisse zusammen. Mit Hilfe der in der bakteriologischen Literatur zu findenden minimalen Hemmstoffkonzentration lassen sich daraus Vorschläge für die richtigen Dosierungsschemata machen, sofern es sich nicht um Chemotherapeutika handelt, die nur als Depotpräparate für die Praxis handhabbar sind (Tabelle IV). Es ist nicht der Sinn solcher Empfehlungen, unumstößliche Rezepte zu propagieren. Sie können aber einen Anhaltspunkt dafür liefern, in welchem Bereich der Dosierung die klinische Er-

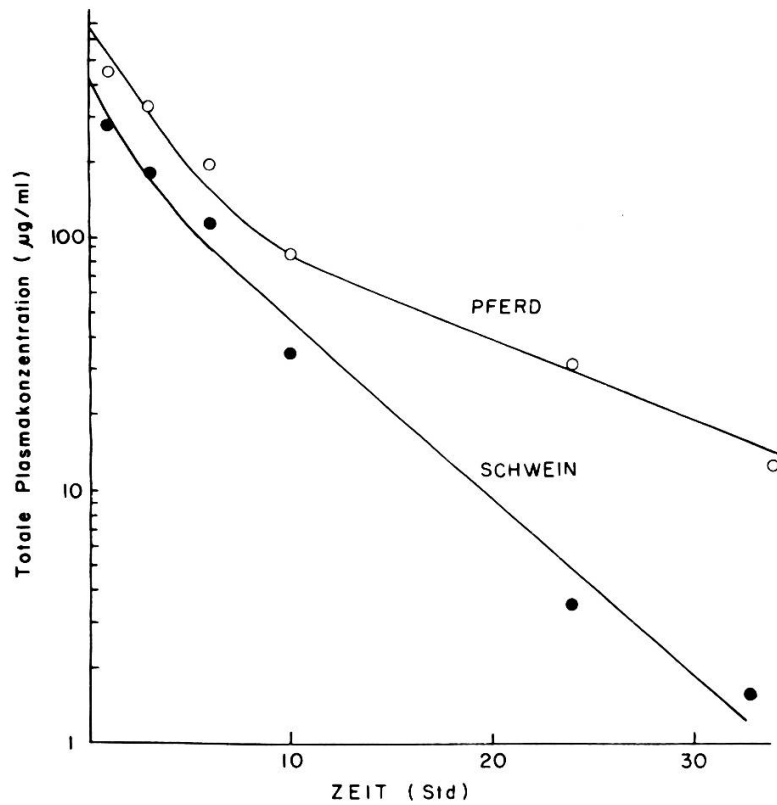


Abb. 4 Sulfaphenazol beim Pferd und Schwein intravenös verabreicht (60 mg/kg), Mittel aus je 5 Versuchen. Bestimmung nach Bratton-Marshall. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist stark verschieden, die Verteilungsphase aber ähnlich (Tschudi (5), (6), (8)).

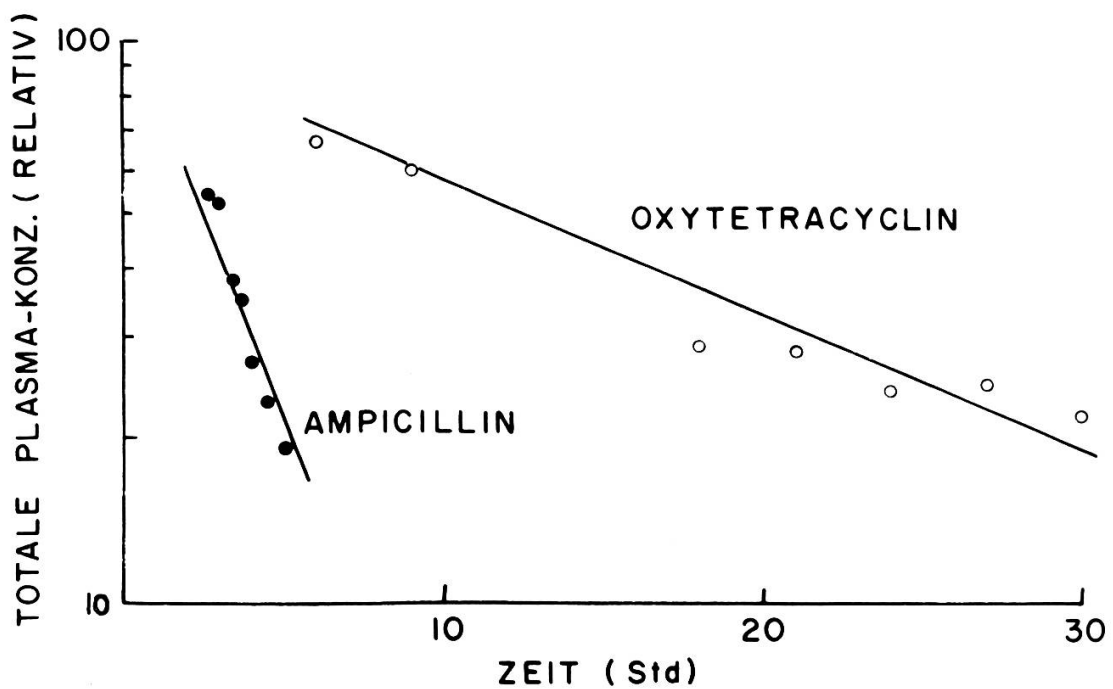


Abb. 5 Konzentrationsverlauf nach i.v. Verabreichung von 2.5 mg/kg Oxytetracyclin oder 40 mg/kg Ampicillin-Na beim Pferd (je 5 Tiere, Bestimmung mit chemischen Methoden). Beachte den grossen Unterschied der Eliminationsgeschwindigkeit. (Pilloud (9), (10), Dürr (13), (14)).

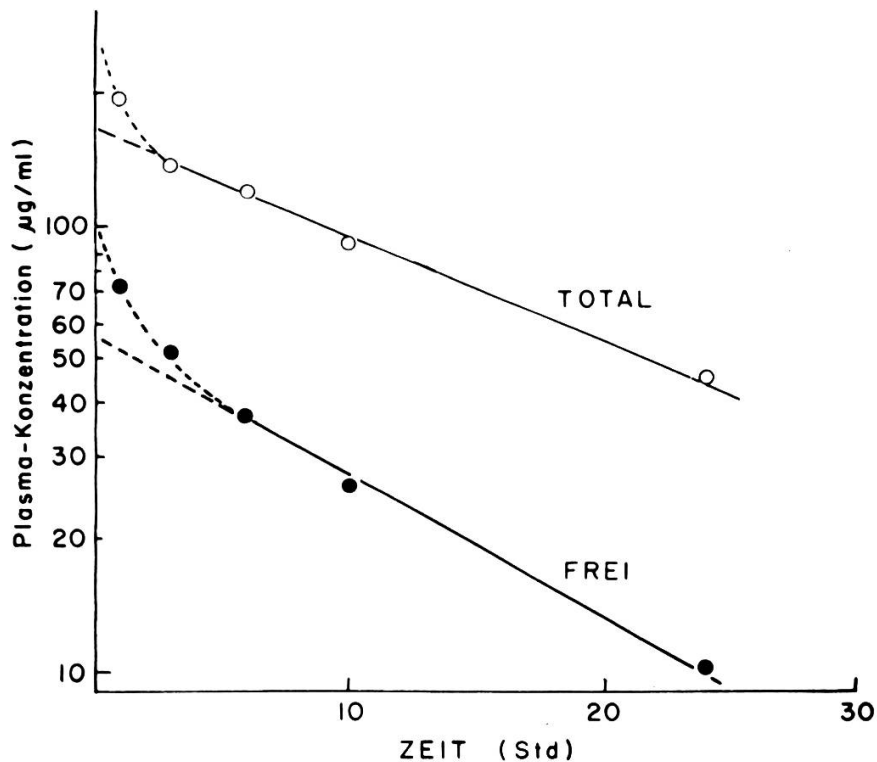


Abb. 6 Unterschied in der Plasmakonzentration beim Schwein zwischen totalem Sulfonamid und freiem Sulfonamid bei einem stark proteingebundenen Vertreter (Sulfamethylphenazol). 5 Tiere, Dosis 60 mg/kg i.v., Bestimmung nach Bratton-Marshall (Tschudi (5), (8)).

Tabelle II Biologische Halbwertszeit einiger wichtiger Sulfonamide und Antibiotika

	Stunden			
	Pferd	Rind	Schwein	Literatur
Sulfamethylphenazol (Vesulong)	11.4 ± 0.64	8.1 ± 0.32	10.8 ± 0.52	5,6,7,8
- methyldiazin (Retardon)	11.9 ± 1.04	7.3 ± 0.16	9.3 ± 0.45	5,6,7,8
- dimethoxin (Maxulvet)	11.3 ± 0.62	9.6 ± 1.2	15.5 ± 0.55	5,6,7,8
- methazin (Diazil)	9.8 ± 1.16	8.2 ± 0.7	16.0 ± 0.9	5,6,7,8
- methoxyimidazin (Davosin, Lederkyn)	—	7.5 ± 0.33	—	5,6,7,8
- phenazol	8.8 ± 0.3	6.7 ± 0.3	4.3 ± 0.1	5,6,7,8
Oxytetracyclin	10.5 ± 0.07	9.2 ± 0.67	8.76 ± 1.0	9,10,15a
Chloramphenicol	1.1 ± 0.1	3.5 ± 0.32 (5-6*)	—	9,11,12
Penicillin G	0.92 ± 0.008	1.2 ± 0.2	0.92 ± 0.06***	13,14
Ampicillin	1.68 ± 0.11	1.1**	1.41 ± 0.03	13,14,15,16

* Kalb bis 2 Monate
 ** Kalb 60-70 kg schwer
 *** 20-30 kg schwer

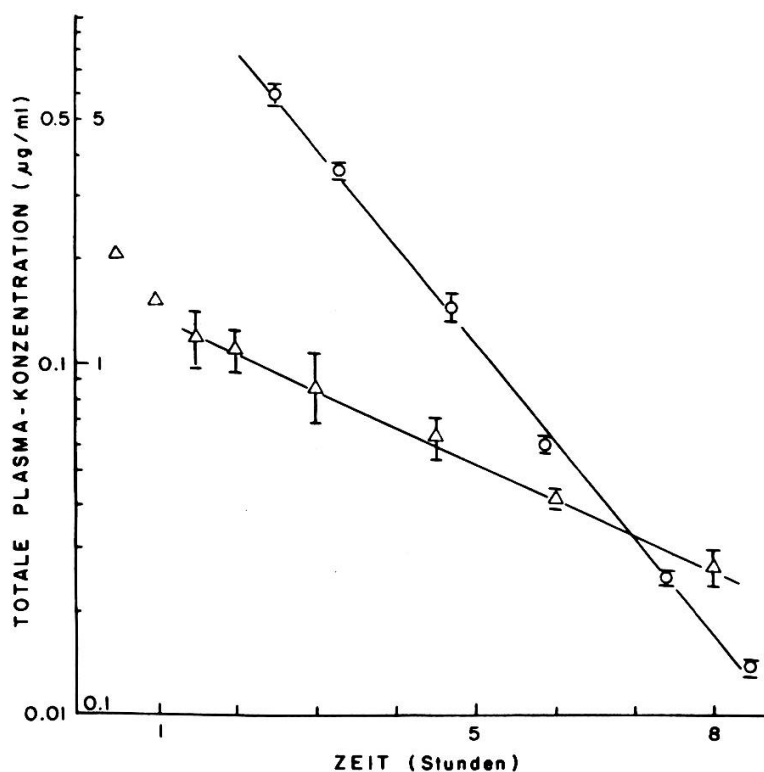


Abb. 7 Unterschied der Eliminationsgeschwindigkeit von Ampicillin beim Kalb, wenn einerseits Na-Ampicillin i.v. (6 Tiere, mittleres Gewicht 64.3 kg) oder ein Depot (Penbritin, injectable suspension) i.m. (3 Tiere, mittleres Gewicht 95 kg) gegeben wurde. Dosis 7 mg/kg. Bestimmung im Plasma mit Hilfe des Plattentestes mit *Sarcinia lutea*. ○ Na-Ampicillin i.v. (linke Ordinate), $t_{1/2} = 1.3$ h, △ injectable suspension (rechte Ordinate), $t_{1/2} = 3.2$ h. Der Abfall ist für beide Präparate von 1.5 h an sehr genau logarithmisch. (Schlatter (16), Lior (unveröffentlicht)).

Tabelle III **Plasmaproteinbindung.** Konzentration des gebundenen Anteils in Prozent der Gesamtkonzentration für den therapeutischen Konzentrationsbereich. (Bestimmung mittels Gleichgewichtsdialyse)

	Pferd	Rind	Schwein
Sulfamethylphenazol	86	87	83
– methyldiazin	50	45	88
– methoxin	93	76	91
– methazin	65	78	73
– methoxypyridazin	–	85	–
– phenazol	33	48	86
Oxytetracyclin	47	44	–
Chloramphenicol	51	44	–
Penicillin G	53	30	32
Ampicillin	56	39*	15

* Kalb 100–110 kg schwer.

Autoren siehe Tabelle II.

	Pferd		Rind		Schwein		+MHK µg/ml	SF			
	Intervall τ (Std.)	V (l/kg)	D*	D	V (l/kg)	D*			D		
Sulfamethylphenazol (Vesulong)	12	2.28	25.7	13.3	1.33	26.1	16.8	14	7.5	0.33	10
	24		53	41		73.2	64	1.36	30.2		
Sulfamethyldiazin (Retardon)	12	0.57	4.8	2.4	0.8	8.8	6	0.68	4.9	2.9	10
	24		9.7	7.3		27.7	24.9		12	10	
Sulfadimethoxin (Maxulvet)	12	1.95	25.5	13.3	3.48	51.5	30	2.04	22.9	9.5	10
	24		53.2	41		122	100		39.2	25.8	
Sulfamethazin (Diazil)	12	0.74	11.3	6.5	0.68	19.4	12.4	0.81	10.4	4.2	10
	24		26.5	21.6		53.5	46.4		17.5	11.3	
Sulfamethoxyridazin (Davosin, Lederkyn)	12	-	-	-	1.0	20	13.4	-	-	-	10
	24		-	-		60.5	54		-	-	
Sulfaphenazol (Eftolon)	12	6.87	95.1	58.2	9.7	132	94	1.24	41.1	35	10
	24		245	208		456	418		283	277	
Oxytetracyclin	12	2.5	31	17	1.9	23.9	14.2	-	-	-	5
	24		69	55		59.4	49.7		-	-	

+ Wesentlich empfindlichere und unempfindlichere Keime sind nicht berücksichtigt. Unter Benützung von V kann durch Einsetzen anderer Werte für MHK (und SF) in Gleichungen (7) und (8) die Liste für andere Bedingungen erweitert werden ($MHK \cdot SF = c_{min}$).

probung, die immer das letzte Wort haben muss, vor sich gehen soll. Die Meinungsbildung über den Wert einer chemotherapeutischen Massnahme auf Grund klinischer Daten ist ein schwieriger und sich über viele Jahre hinziehender Prozess. Es ist schade, wenn auf Grund falscher Voraussetzungen Arbeit auf Untersuchungen verschwendet wird, von denen man zum voraus hätte sagen können, dass sie sich mit Wahrscheinlichkeit auf einen falschen Dosierungsbereich konzentriert haben.

Ein ebenso nützlich wie eindeutiges Ergebnis dieser Untersuchungen war z. B., dass Sulfonamide, die beim Menschen mit Halbwertzeiten von 30–40 Stunden eine ausgesprochene Langzeitwirkung haben, bei den untersuchten Nutztieren durchaus nicht entscheidend langsamer eliminiert werden als andere Sulfonamide. Ebenfalls wichtig scheint uns die Erkenntnis, dass Chloramphenicol beim Nutztier ausserordentlich kurze Halbwertzeiten hat, so dass eine wirkungsvolle Behandlung der Infektionskrankheiten auf parenteralem Weg nur mit einer Aufbereitung möglich ist, die Depotwirkung zeigt.

Die an gesunden erwachsenen Tieren gewonnenen Zahlen dürfen nicht ohne weiteres auf junge oder kranke Tiere übertragen werden. Interessanterweise fanden wir bei jungen Kälbern eine verlängerte Halbwertzeit für Chloramphenicol (dessen Elimination stark vom Metabolismus abhängt). Der Unterschied zum Erwachsenen ist allerdings geringer als beim Menschen.

Leberfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz können die Halbwertzeit stark verlängern. Dies wiederum kann, bei mehrfacher Verabreichung, zu unerwartet hohen, unter Umständen toxischen Konzentrationen im Organismus führen. Bei Leberschäden wird man deshalb mit Vorteil Antibiotika wählen, die möglichst unverändert renal ausgeschieden werden. Bei beeinträchtigter Nierenfunktion dagegen besteht keine Sicherheit, dass schnell metabolisierte Mittel harmloser sind, weil die Metaboliten ihrerseits renal ausgeschieden werden müssen und toxisch sein können.

Zusammenfassung

Die elementaren Grundsätze der Pharmakokinetik, die für die Dosierung von Chemotherapeutika entscheidend sind, werden kurz dargestellt. Tabelle II fasst die von uns gemessenen Eliminationshalbwertzeiten einiger Sulfonamide, von Oxytetracyclin, Chloroamphenicol, Penicillin G und Ampicillin bei Pferd, Rind und Schwein zusammen. In Tabelle III erscheinen die für diese drei Tierarten gefundenen Plasmaproteinbindungen (in Prozent für den Bereich therapeutischer Konzentrationen) der gleichen Pharmaka. In Tabelle IV wird die initiale und die Unterhaltungsdosis für eine gegebene MHK (minimale Hemmkonzentration) und einen gewählten Sicherheitsfaktor für diejenigen der geprüften Chemotherapeutika berechnet, bei denen der Verzicht auf Depotpräparate gerechtfertigt ist. Die Abbildungen geben Beispiele für Artunterschiede, Verschiedenheit der Eliminationsgeschwindigkeit zweier Substanzen bei einer Tierart, die Wirkung starker Plasmaproteinbindung und die Verlangsamung der Elimination durch ein Depotpräparat.

Keines der geprüften Sulfonamide hatte bei den drei Tierarten Langzeitwirkung. Chloramphenicol wurde von jungen Kälbern deutlich langsamer als von Kühen eliminiert.

Résumé

Les auteurs exposent les principes de base de la pharmacocinétique qui ont leur importance pour le dosage des substances chimiothérapeutiques. Le tableau II contient les périodes de demi-

valeur pour l'élimination de quelques sulfonamides, de l'oxytétracycline, du chloramphénicol, de la pénicilline G et de l'ampicilline mesurées par les auteurs chez le cheval, le bovin et le porc. Pour ces trois espèces animales le tableau III mentionne les valeurs trouvées pour la liaison des protéines du plasma des mêmes médicaments (en pourcents au niveau des concentrations thérapeutiques). Le tableau IV indique la dose initiale et la dose d'entretien pour une concentration inhibitrice minimale (allemand: MHK) donnée ainsi que le facteur de sécurité calculé pour ceux des médicaments pour lesquels on peut renoncer à appliquer un traitement retard. Les illustrations fournissent des exemples sur les variations entre les espèces, sur les différences de la vitesse d'élimination de deux substances chez une espèce animale, sur l'effet de la liaison des protéines du plasma et sur le ralentissement de l'élimination d'un médicament retard.

Aucun des sulfonamides examinés avait un effet de longue durée chez les trois espèces animales. Le chloramphénicol a été éliminé nettement plus lentement par les jeunes veaux que par les vaches.

Riassunto

Si illustrano schematicamente i principi elementari della farmacocinetica, che sono decisivi per il dosaggio dei chemioterapici. La tabella II riassume i tempi di dimezzamento, nel cavallo, nel bovino e nel suino, di alcune sulfonamidi, dell'ossitetraciclina, del cloramfenicolo, della penicillina G e della ampicillina. Nella tabella III compaiono, per gli stessi principi farmaceutici e per le stesse specie animali, i legami con le proteine plasmatiche, (in percentuali relative allo spettro delle concentrazioni terapeutiche). Nella tabella IV si indica la dose iniziale e la dose di mantenimento per una data concentrazione inibitrice minima (tedesco: MHK) e un fattore di sicurezza, calcolati per quelli, tra i chemioterapici studiati, per i quali la rinuncia a preparati a deposito è giustificata. Le illustrazioni forniscono esempi relativi alle differenze di tipo, per la differenza della velocità di eliminazione di due sostanze in uno stesso animale, per l'effetto di un forte legame con le proteine plasmatiche e per il rallentamento della eliminazione attraverso un preparato a deposito.

Nessuna delle sulfonamidi studiate ha mostrato un effetto di lunga durata nelle tre specie animali prese in considerazione. Il cloramfenicolo è stato eliminato più lentamente dai vitelli che dalle vacche.

Summary

An outline of the elementary pharmacokinetic principles relevant for the dosage of antimicrobial agents is given. Table II presents biological half lives (in h) for several current sulfonamides, oxytetracycline, chloramphenicol, penicillin G and ampicillin in horses, cattle and swine as determined in our laboratory. Table III gives plasma protein binding in per cent, determined by equilibrium dialysis, for the therapeutic concentration range in the three species. Table IV calculates initial (D^*) and maintenance (D) doses for the sulfonamides and oxytetracycline for a given MIC (minimal inhibitory concentration; German: MHK) and a given safety factor (SF) according to equations (7) and (8). In addition the volume of distribution (V), used in the calculations, appears in table IV. The figures present examples for species difference, extremes of elimination rates in one species, the effect of strong plasma protein binding and the effect of a repository form on elimination rate (ampicillin).

None of the tested sulfonamides were long-acting in the three species. Elimination of chloramphenicol was found to be slower in young calves than in cows.

Literatur

[1] Krüeger-Thiemer E.: Theorie der Wirkung bakteriostatischer Chemotherapeutika. Jahresbericht Borstel 5, 316–400 (1961). [2] Dost F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. 2. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart 1968. [3] Dettli L., Spring P.: Pharmakokinetik der Chemotherapeutika. Theorie und Praxis. Regensburger ärztliche Fortbildung 14. [4] Baggot J.D.: Principles of drug disposition in domestic animals. W.B. Saunders, Philadelphia 1977. [5] Tschudi P.: Elimination, Plasmapro-

teinbindung und Dosierung einiger Sulfonamide bei Pferd, Rind und Schwein. Diss. Bern 1971. [6] *Tschudi P.*: Elimination, Plasmaproteinbindung und Dosierung einiger Sulfonamide. I. Pferd. Zbl. Vet. Med. A 19, 851 (1972). [7] *Tschudi P.*: Elimination, Plasmaproteinbindung und Dosierung einiger Sulfonamide. II. Untersuchung beim Rind. Zbl. Vet. Med. A. 20, 145 (1973). [8] *Tschudi P.*: Elimination, Plasmaproteinbindung und Dosierung einiger Sulfonamide. III. Untersuchungen beim Schwein. Zbl. Vet. Med. 20, 155 (1973). [9] *Pilloud M.*: Pharmacocinétique, liaison aux protéines et dosage de l'oxytetracycline et du chloramphenicol chez le cheval et la vache. Diss. Bern 1972. [10] *Pilloud M.*: Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of oxytetracycline in cattle and horses. Res. vet. Sci. 15, 224 (1973). [11] *Pilloud M.*: Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of chloramphenicol in cattle and horses. Res. vet. Sci. 15, 231 (1973). [12] *Frutiger Ch.*: Der Einfluss von Alter und Fütterung auf die Elimination von Chloramphenicol beim Kalb. Diss. Bern 1975. [13] *Dürr A.*: Elimination und Serumproteinbindung von Antibiotika beim Nutztier. Penicillin beim Rind. Vergleich vom Ampicillin und Penicillin beim Pferd. Diss. Bern 1974. [14] *Dürr A.*: Comparison of the pharmacokinetics of penicillin G and ampicillin in the horse. Res. vet. Sci. 20, 24 (1976). [15] *Lior, Dinah*: Pharmakokinetik und Plasmaproteinbindung von Na-Penicillin G und von Na-Ampicillin beim Schwein. Diss. Bern 1976. [15a] *Lior, Dinah*: unveröffentlicht. [16] *Schlatter T.*: Pharmacocinétique et liaison aux protéines sériques de l'ampicilline chez les veaux. Diss. Bern 1975. [17] *Davson H.*: A Textbook of General Physiology, 4th Edition J.A. Churchill, London 1970. [18] *Davson H.*: The blood-brain barrier. J. Physiol. 255, 1 (1976). [19] *Walter A.M., Heilmeyer L.*: Antibiotikafibel. 4. Aufl. Herausgeber H. Otten, M. Plempel, W. Siegenthaler. Georg Thieme, Stuttgart 1975. [20] *Gibaldi M., Perrier D.*: Pharmacokinetics. Marcel Dekker, Inc., New York 1975.

REFERATE

Le point vétérinaire

Vol. 9, No. 45, novembre 1979. 98 pages.

Il s'agit d'une revue d'enseignement post-universitaire et de formation permanente dont 8 numéros sont publiés chaque année.

Les auteurs traitent de sujets variés d'une façon simple, claire et accessible à chaque vétérinaire. Ce n'est pas un ouvrage hautement académique. Il a cependant le mérite de fournir à chacun des informations sur des thèmes importants de la médecine actuelle. *P. Bichsel, Berne*

Niels Hjorth, Jytte Roed-Petersen,

ALLERGIC CONTACT DERMATITIS IN VETERINARY SURGEONS (Allergische Kontaktdermatitis bei Tierärzten)

Contact Dermatitis 1980: 6: 27–29.

Die Autoren fanden in den letzten 6 Jahren bei 37 Tierärzten eine schwere, berufsbedingte Dermatitis, die bis zur Arbeitsunfähigkeit führte. In 36 Fällen handelte es sich um eine allergische Kontaktdermatitis. Es wurde versucht, mit Hilfe von Hauttests das verursachende Allergen herauszufinden.

32 Tierärzte reagierten dabei auf Antibiotika, die in der Praxis verwendet werden (vor allem Spiramycin, Tylosin, Penizillin und Penizillin-Derivate, Streptomycin).

18 von 36 waren allergisch auf Tierhaare (vor allem Kuhhaare); 8 reagierten auf Gummimaterialien.

Positive Hautteste traten in je 5 Fällen auf durch Askaridenextrakt und durch Sekrete aus dem Genitaltrakt von Kühen.

Bei 11 Patienten lag eine hereditäre Prädisposition vor (Atopie). Als Hauptursache für die berufsbedingte Dermatitis wird die Geburtshilfe und die Durchführung von vaginalen Untersuchungen mit ungeschützten Händen und Armen angesehen. *X. Bühlmann, Basel*