



Klinische Pharmakologie

Die Herausforderung einer sicheren Arzneimittelanwendung

Daniela A. Fux

Ass.Prof. PD Dr.med.vet.

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie
Veterinärmedizinische Universität Wien

Arzneimittelanwendung

Ziel

= durch Einsatz von
pharmakologischen Wirkstoffen Krankheiten zu
heilen und/oder klinische Symptome zu mindern
oder lindern



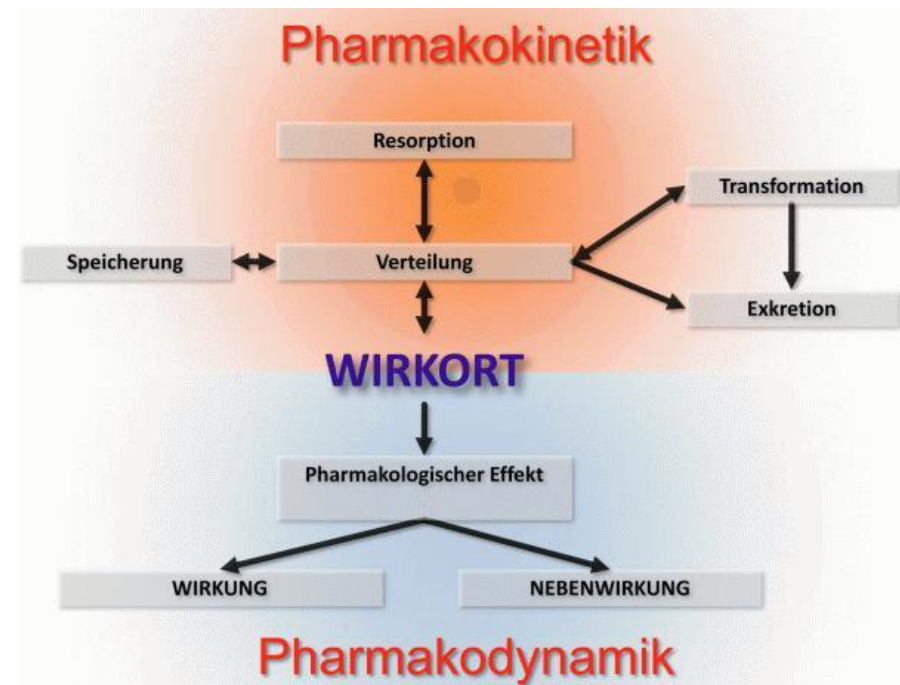
Pharmakologische Grundsätze

Effektive Arzneimittelwirkung

Voraussetzung: Wirkstoff am Wirkort
ausreichende Konzentration
ausreichend lange
aktive Form

Wirkungsweise von Arzneistoffen bestimmt durch:

- **Pharmakokinetik** (Organismus -> Wirkstoff)
 - Absorption/Resorption
 - Verteilung
 - Metabolisierung
 - Elimination
- **Pharmakodynamik** (Wirkstoff -> Organismus)
 - Rezeptoren, Ionenkanäle, Enzyme



Wenzel RR, Wenzel MQ Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2012; 16 (Sonderheft 1): 16-21 ©

Klinische Pharmakologie

= angewandte Pharmakologie

= sichere Anwendung von Arzneimitteln

- gesicherte Wirkung
- sichere Anwendung (Verträglichkeit)
- Rechtssicherheit (z.B. AMG/Umwidmung, Antibiotika-Leitlinien)

Anwendung von Arzneimitteln, die für Tierart und Indikation zugelassen sind

Klinische Pharmakologie

Zulassung: Anwendungsempfehlung von Arzneimitteln

aber: individuell auf Patienten angepasst?

Einflussfaktoren

■ **physiologisch**

- Alter, Spezies, Gattung, Arten, Rasse
- Verhalten

■ **pathologisch**

- Herz-, Leber-, Niereninsuffizienz

→ **Konsequenzen für Arzneimittelwirkung/Sicherheit**

→ **Konsequenzen für Anwendung**

Physiologische Einflüsse - Alter

Jungtiere

verminderte Darmperistaltik,
Leber- und Nierentätigkeit

- verminderte Resorption oral appl. Wirkstoffe
- verminderte Metabolisierung
- verminderte renale Elimination/Sekretion
- größeres Verteilungsvolumen von hydrophilen Wirkstoffen



Physiologische Einflüsse - Alter

Altes Tier

- Darmzottenatrophie (verminderte orale Bioverfügbarkeit)
- Nieren, Leber: verzögerte Metabolisierung, renale Elimination
- höheres Verteilungsvolumen von lipophilen Wirkstoffen

Beispiel:

reduzierte Wirkung von Prodrugs

- ACE-Hemmer (Enalapril, Ramipril)
- Prednison
- Febantel



Physiologische Einflüsse - Spezies

Hund:

z.B. eingeschränkte Acetylierung

→ verlängerte Wirkung von z.B. Clonazepam

→ Sulfonamid-Unverträglichkeit

Katze

z.B. eingeschränkte Glucuronidierung

→ verlängerte Wirkung von z.B. Meloxicam

→ erhöht Toxizität z.B. Permethrin, Acetylsalicylsäure



Dreamstime.de

Schwein: eingeschränkte Sulfatierung

Physiologische Einflüsse - Gattung

Equiden

z.B. unterschiedliche Zusammensetzung der Plasmaproteine

→ Plasma-Clearance von Stoffen mit hoher PPB

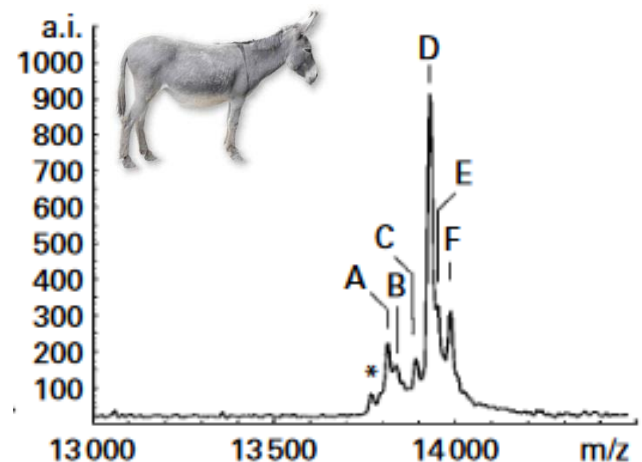
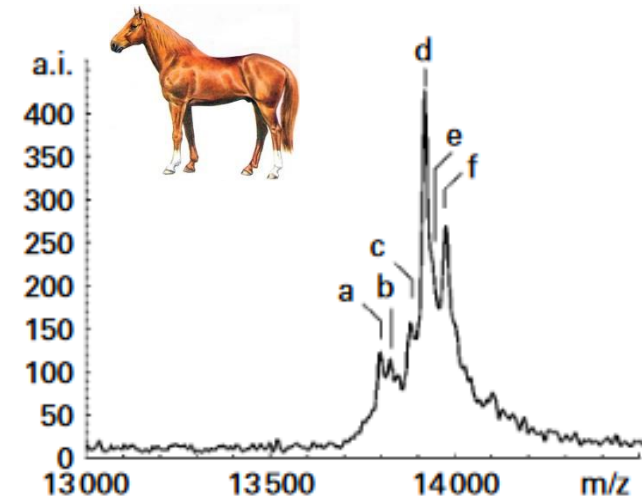
z.B. Phenylbutazon ($t_{1/2}$ Esel: 1-2h, Pferd 4-6 h)

z.B. Amoxicillin, Ampicillin, Oxytetracyclin

Ausnahme: Aminoglykoside

→ Initialdosis

z.B. Propofol (Pfd: 4-8 mg/kg; Esel 2 mg/kg)



Physiologische Einflüsse - Gattung

Großer vs. kleiner Wiederkäuer

z.B. unterschiedliche Transcortin-Konzentration

Rind: niedrig

Schaf: hoch



→ Bindung von Steroidhormonen inkl. Prednisolon

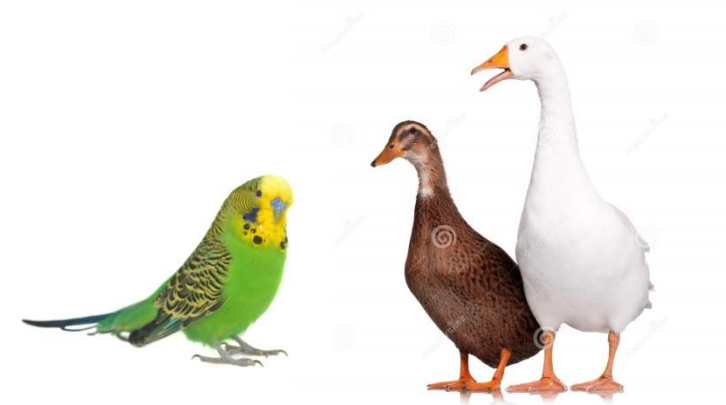
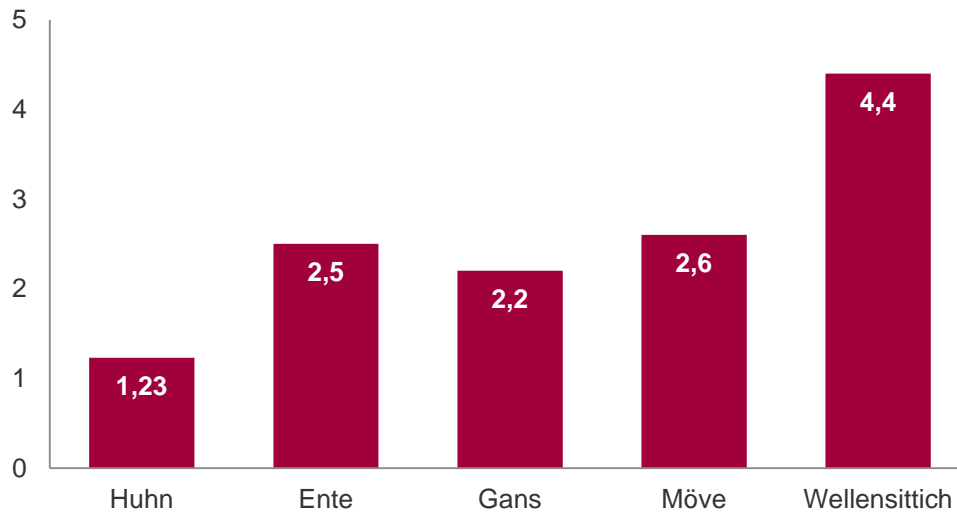
→ unterschiedliche Verteilungsvolumina

Physiologische Einflüsse - Arten

Vogelarten

z.B. unterschiedliche GFR

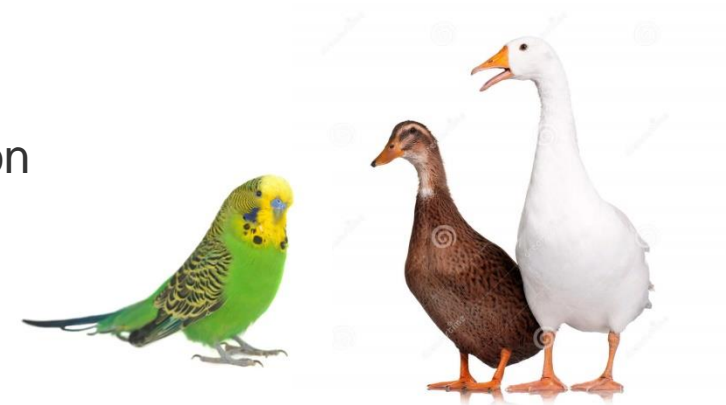
GFR (ml/kg/min)



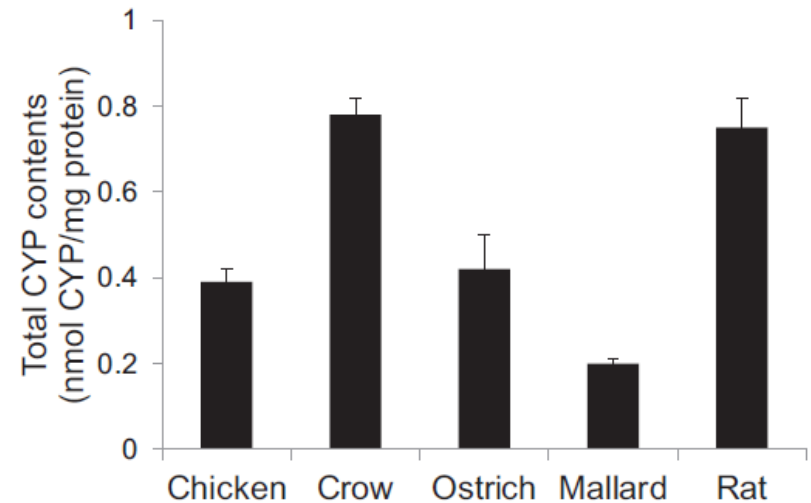
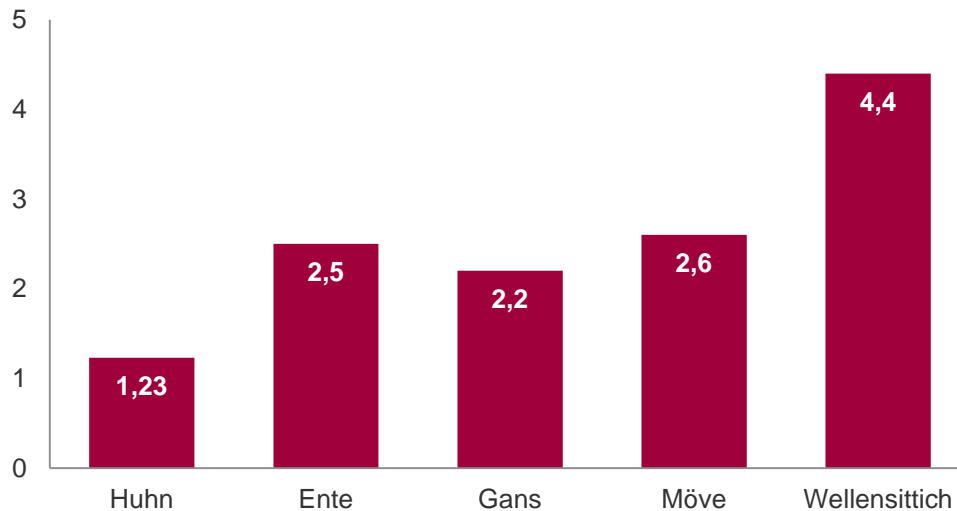
Physiologische Einflüsse - Arten

Vogelarten

z.B. unterschiedliche GFR, CYP Enzym-Expression



GFR (ml/kg/min)



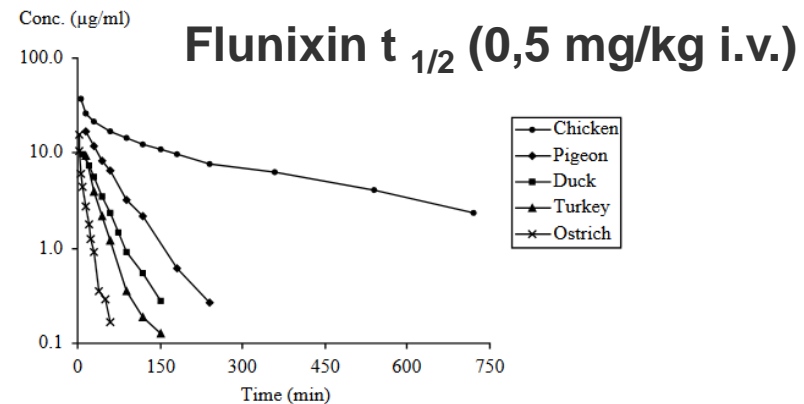
Physiologische Einflüsse - Arten

Vogelarten

z.B. unterschiedliche renale Clearance, CYP Enzym-Expression

→ Bioverfügbarkeit von NSAIDs

Flunixin: Huhn >> Strauß



5,6 h



0,6 h



0,4 h



0,18 h

Physiologische Einflüsse - Arten

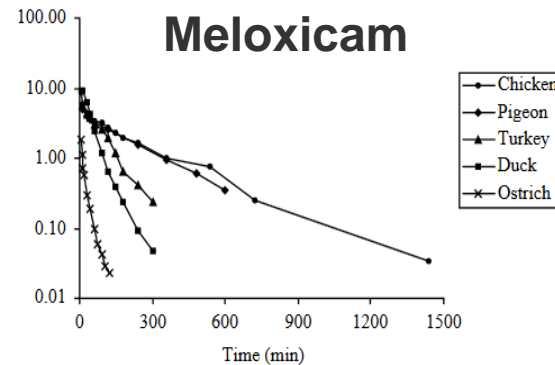
Vogelarten

z.B. unterschiedliche renale Clearance, CYP Enzym-Expression

→ Bioverfügbarkeit von NSAIDs

Flunixin: Huhn >> Strauß

Meloxicam: Huhn >> Strauß



3,29h



2,7h



1,02h



0,73h



0,52h

Physiologische Einflüsse - Arten

Vogelarten

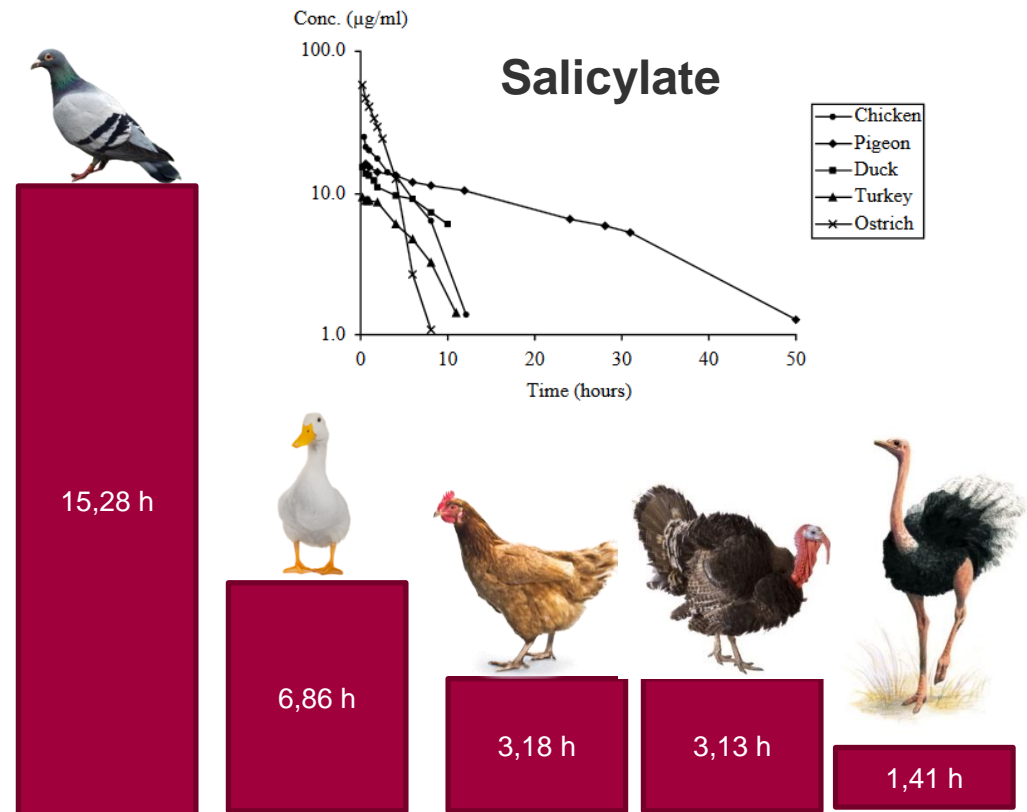
z.B. unterschiedliche renale Clearance, CYP Enzym-Expression

→ Bioverfügbarkeit von NSAIDs

Flunixin: Huhn >> Strauß

Meloxicam: Huhn >> Strauß

Salicylate: Taube >> Strauß



Physiologische Einflüsse - Arten

Eliminationshalbwertszeit Aminoglykoside:



$$t_{1/2} = t_{1/2}$$

Dosis = Dosis

Physiologische Einflüsse - Arten

Eliminationshalbwertszeit Doxycyclin:



$$t_{1/2} = 20\text{h}$$



$$t_{1/2} = 10\text{h}$$

Physiologische Einflüsse - Rasse

Große vs. kleine Hunderasse:

- GFR indirekt proportional zu kg
- ebenso metabolische Aktivität
- große Hunde geringere Dosierung



- Windhund:**
- geringes VV für lipophile Stoffe
 - supratherapeutische Plasmakonzentration (z.B. Propofol)
 - geringere Propofol-Hydroxylierung (CYP2B11)



- Collies:** MDR-1 Gene/P-Glykoprotein Transporter
- Avermectine, Loperamid : neurotox., Anwendungsverbot
- Butorphanol, Azepromazin : Dosisreduktion



Physiologische Einflüsse - Rasse

Fleisch-/Milchrassen:

- Unterschied in Fettgehalt
geringes VV für lipophile Stoffe

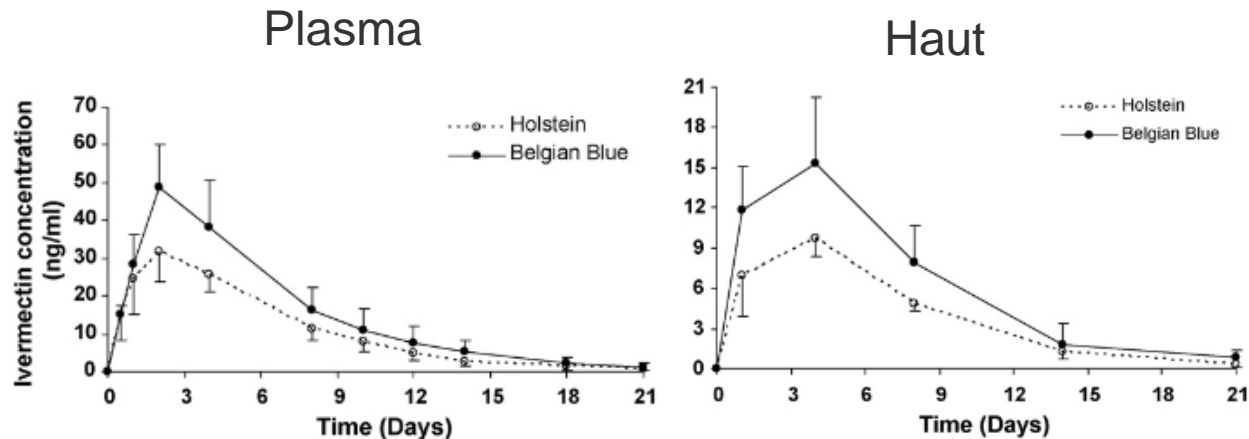


Physiologische Einflüsse - Rasse

Fleisch-/Milchrassen:

- Unterschied in Fettgehalt
= VV für lipophile Stoffe

Beispiel:
Ivermectin (0.2 mg/kg s.c.)
in Holstein Friesian und Belgian Blue



Physiologische Einflüsse - Rasse

Schweinerassen:

Kreuzung beeinflusst CYP Expression

Howard et al., PLOSone, 2015

Beispiel:

SULT1A1: Hampshire x Landrasse
Hampshire x Duroc



CYP2E1: Yorkshire x Duroc

CYP3A29: Hampshire x Yorkshire



CYP3A22: Hampshire x Landrasse



Physiologische Einflüsse - Rasse

Schweinerassen:

unterschiedliche Arzneimittel-bedingte CYP Induktion

Howard et al., PLOSone, 2015

Beispiel: Flunixin-Meglumin

Landrasse, Yorkshire:
Yorkshire:

ABCB1
CYP2E1 ↓

Duroc, Yorkshire:

CYP1A2 ↑

Beispiel: Fenbendazol

Duroc, Yorkshire, Hampshire, Landrasse

SULT1A1 ↓
CYP1A2 ↑

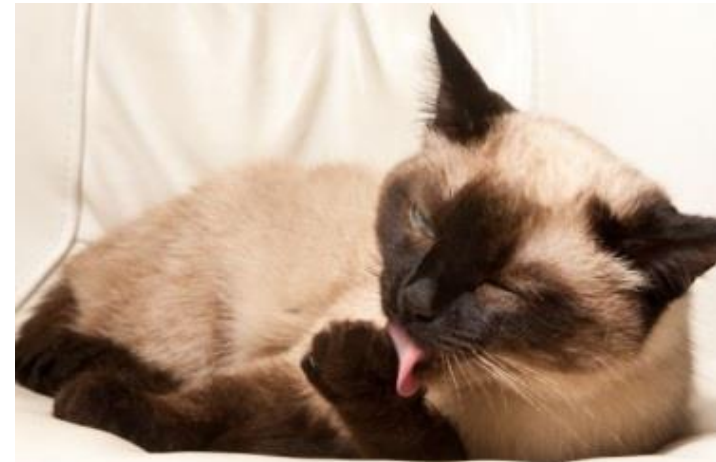


→ klinische Relevanz/pharmakokinetische Konsequenz derzeit noch unklar

Einfluss durch das Verhalten/ die Haltung

Soziales Verhalten, „Putzverhalten“

systemische Bioverfügbarkeit von
topisch-applizierten Wirkstoffen variabel



<http://www.einfachtierisch.de/katzen/katzen-gesundheit/wenn-katzen-sich-staendig-putzen-moegliche-ursachen-id83241/>

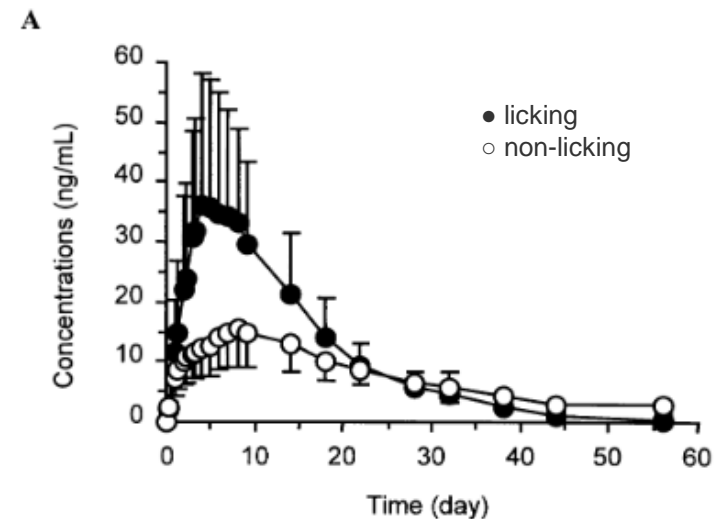
Einfluss durch das Verhalten/ die Haltung

Soziales Verhalten, „Putzverhalten“

systemische Bioverfügbarkeit von
topisch-applizierten Wirkstoffen variabel

Beispiel:

Ivermectin Pour-on (500 µg/kg; Kälber)



Einfluss durch das Verhalten/ die Haltung

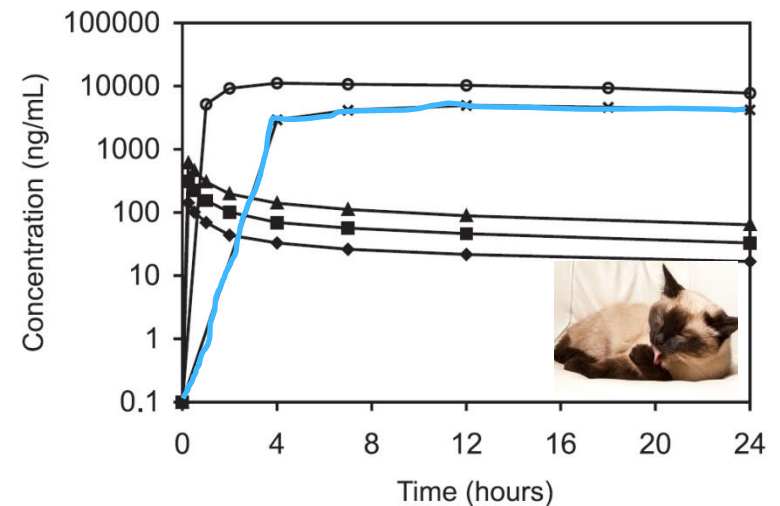
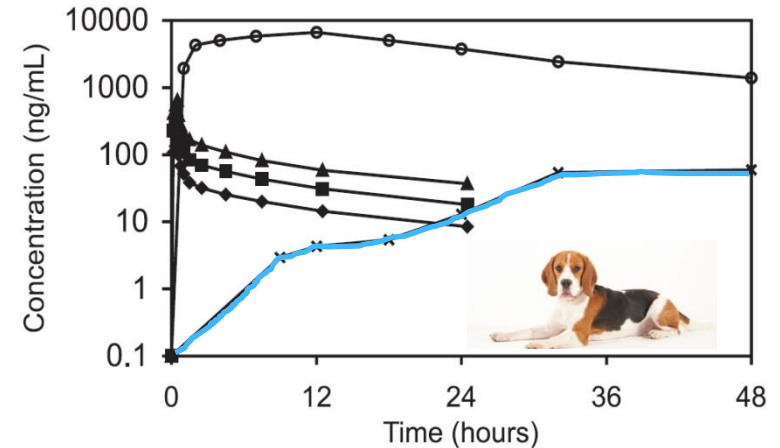
Soziales Verhalten, „Putzverhalten“

systemische Bioverfügbarkeit von
topisch-applizierten Wirkstoffen variabel

Beispiel:

Ivermectin Pour-on (500 µg/kg; Kälber)

Selamectin Pour-on (24 mg/kg, topisch; Hund, Katze)



Einfluss durch das Verhalten/ die Haltung

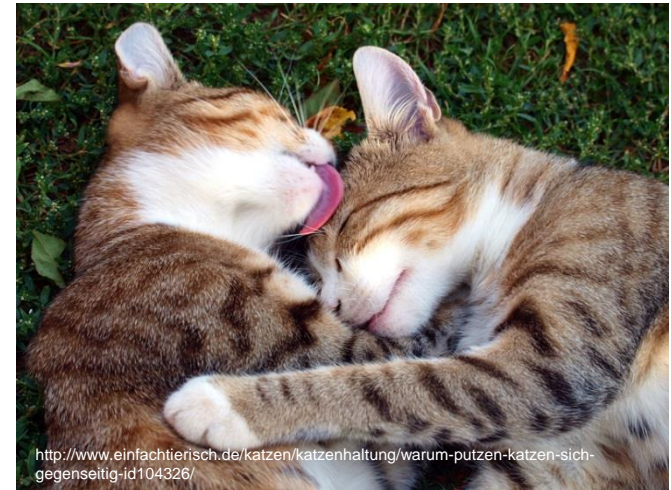
Soziales Verhalten, „Putzverhalten“

systemische Bioverfügbarkeit von
topisch-applizierten Wirkstoffen variabel

Beispiel:

Ivermectin Pour-on (500 µg/kg; Kälber)

Selamectin Pour-on (24 mg/kg, topisch; Hund, Katze)



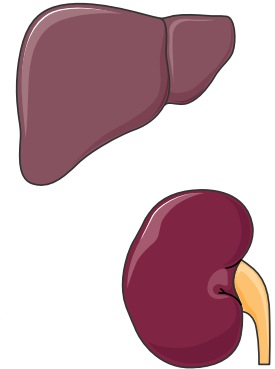
**subtherapeutische Dosis bei nicht-behandelten Tieren
→ Gefahr der Resistenzentwicklung**

Krankheitsbedingte Einflüsse

■ Nieren-, Leberinsuffizienz

Metabolisierung, Elimination,
Plasmaproteinbindung, Verteilung

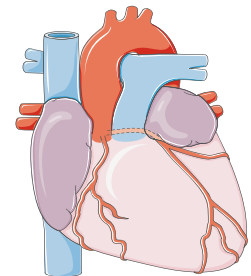
→ z.B. Stoffe mit hoher Plasmaproteinbindung (z.B. NSAIDs) –
supratherapeutische Dosis



■ Herzinsuffizienz

Kreislaufzentralisierung Herz, Gehirn
Nieren-, Leberinsuffizienz durch Minderdurchblutung

→ verminderte Elimination, Metabolisierung
→ verstärkte Kardio-, Neurotoxizität



Einfluss physiologischer und pathologischer Faktoren auf Verträglichkeit und Wirksamkeit

Verträglichkeit

Praziquantel

- rasche Resorption (oral)
- aktive Sekretion ins Darmlumen
- First-Pass-Metabolismus zu unwirksamen Metaboliten
- lipophil, passiert Blut-Hirn-Schranke (i.v.)

**Gut verträglich
NW keine**

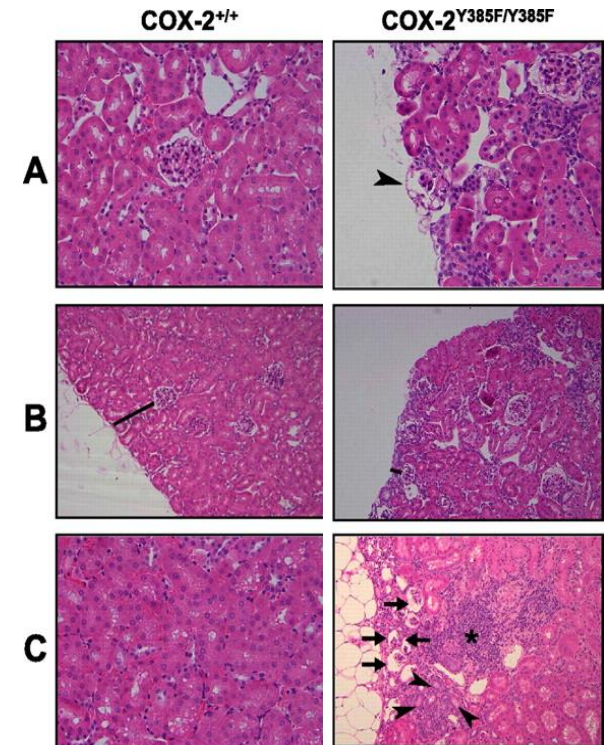


Alternative: Epsiprantel (kaum Resorption)

Verträglichkeit

COX-Inhibitoren (z.B. Meloxicam, Carprofen)

- Antiphlogistika mit hoher Plasmaproteinbindung
- Nebenwirkungen: Niere - Durchblutung, Magen - Mukusproduktion

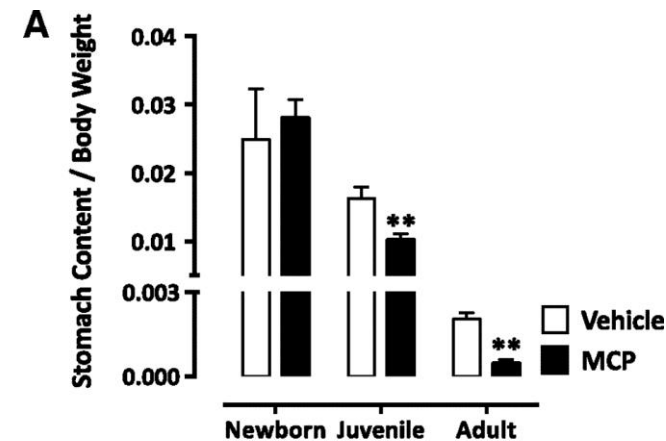
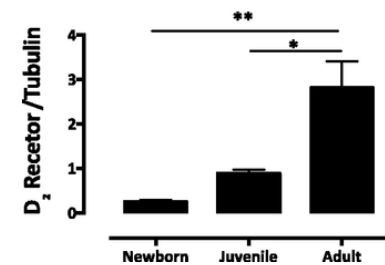
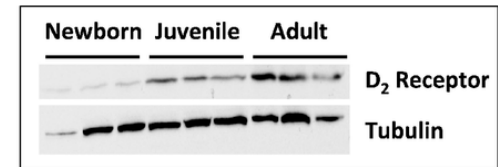


Verträglichkeit und Wirksamkeit

Dopamin/Dopaminantagonisten

Unterschiede in Dopamin-Rezeptorexpression
und -empfindlichkeit
(v.a. bis 3. Monat [Hund])

- Ansprechbarkeit auf Dopamin nicht vorhersehbar
- verminderte Metoclopramid-Wirkung
- verstärkte Nebenwirkung (α_1) von Acepromazin
(Hypotension, Bradykardie)



Verträglichkeit und Wirksamkeit

GABAerge Neuroneninhibition

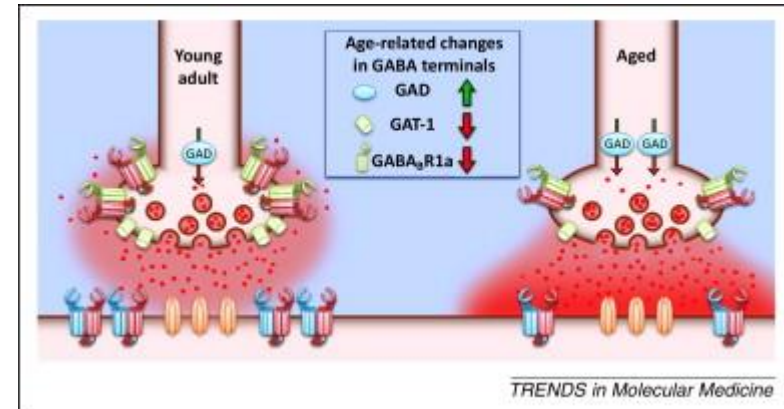
Unterschiede in
GABA Transportern und Syntheseezym

Gealtertes Tier:

Transporter reduziert; GABA Synthese erhöht

→ GABA Menge im synap. Spalt erhöht

→ erhöhte Empfindlichkeit auf Benzodiazepine



McQuail et al. Trends Mol Med, 2015

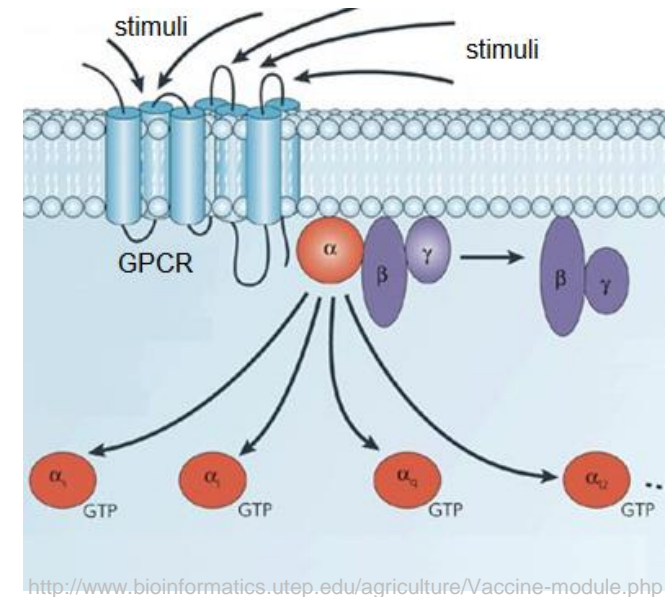
Wirksamkeit

Signalgebung von α_2 -Adrenozeptoren

α_2 -Rezeptoren: G_i und G_s Proteine

Unterschiede in der G-Protein Kopplung
nach Agonisten-Bindung

→ unterschiedliche Wirkung/Wirksamkeit



Schwein:

→ **Fehlen der sedativen Xylazin-Wirkung (therap. Dosis)**

Rind:

→ erhöhte Empfindlichkeit

Wirkstoffkombinationen



Anwendungssicherheit

Wirkstoffkombinationen

■ Pimobendan („Ca-Sensitizer“) + NSAIDs

jeweils Stoffe mit hoher Plasmaproteinbindung

→ Verdrängung aus Plasmaproteinbindung

→ Zunahme der Serumkonzentration

■ Marbofloxacin + Antiphlogistika (i.m.)

verminderte MBF Plasmakonzentration (C_{max}; AUC)

→ verminderte MBF Freisetzung (Muskelvaskularisation?)

■ Acetylcystein (ACC; Mukolytikum) + Tetracyclinen, Cephalosporine

→ chemische Inaktivierung der Antibiotika

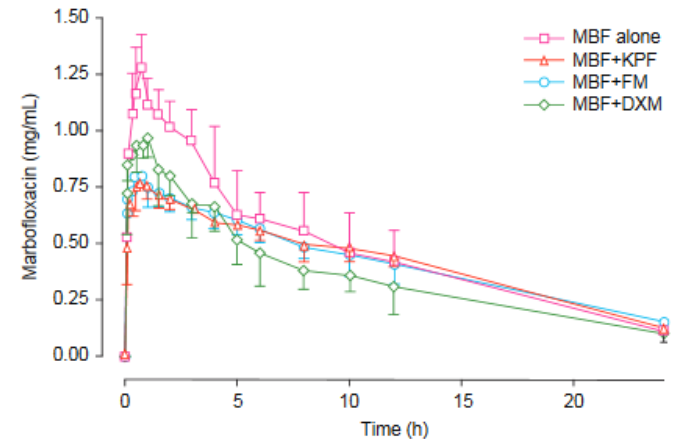


FIG 1: Arithmetic plots of serum marbofloxacin (MBF) concentration versus time after administration of MBF alone, MBF plus ketoprofen (KPF), MBF plus flunixin meglumine (FM), and MBF plus dexamethasone (DXM). Each point is the mean (sd) for buffaloes of seven to 15 days old

Baroni et al., Vet Rec (2011) 169, 182-183

Rechtssicherheit



Rechtliche Regelung

Arzneimittel-Anwendung geregelt durch:

A: Tierarzneimittelkontrollgesetz (insb. §4)

D: Arzneimittelgesetz (§56a)

A: Hormon-VO

D: VO über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung

Antibiotika Leitlinien



Rechtliche Regelung

Arzneimittel-Anwendung geregelt durch:

A: Tierarzneimittelkontrollgesetz (insb. §4)

D: Arzneimittelgesetz (§56a)

**Therapienotstand: Umwidmung
(Kaskadenregelung)**

A: Hormon-VO

D: VO über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung

Antibiotika Leitlinien



Rechtssicherheit

Besondere Herausforderung bei Umwidmung:

Wirkstoffdynamik, -kinetik des Patienten?

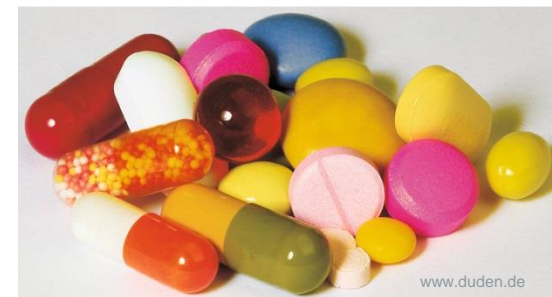
Verträglichkeit vom Wirkstoff?

Verträglichkeit von Azm.-Zusatz-, Hilfsstoffen?

(Hund - *Polyvinylpyrrolidon* [*Povidon*]; Katze: *Phenol*)

Dosisberechnung?

Applikationsart?



Rechtliche Regelung

Arzneimittel-Anwendung geregelt durch:

A: Tierarzneimittelkontrollgesetz (insb. §4)

D: Arzneimittelgesetz (§56a)

**Therapienotstand: Umwidmung
(Kaskadenregelung)**

A: Hormon-VO

D: VO über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung

Anwendungsverbote/Einschränkungen

Antibiotika Leitlinien



Antibiotika-Leitlinien

„**Reserve-Antibiotika**“ dürfen nur nach strenger Indikationsstellung zur Therapie von Einzeltieren und erkrankten Tiergruppen angewendet werden.

- **Cephalosporine der 3. und 4. Generation**
- **Fluorchinolone (z.B. Enrofloxacin)**

Einsatz nur, wenn nachweislich (detaillierte Dokumentation!) mit anderen Antibiotika ein entsprechender Behandlungserfolg nicht erzielt werden kann

ergänzt durch „**Critical important Antibiotics for Human Medicine**“

- Makrolide
- Glykopeptide

Beispiel AB-Leitlinien

Mastitis mit *Strep. uberis*

= Umweltkeim, Milchgänge

gering krankmachend

Ausnahme: schlechte Immunabwehr



Beispiel AB-Leitlinien

Mastitis mit *Strep. uberis*

= Umweltkeim, Milchgänge

gering krankmachend

Ausnahme: schlechte Immunabwehr

Antibiogramm:

Sensibel gg.

- Penicillin G
- Amoxicillin/Clavulansäure
- Ampicillin
- Cefiquinom
- Licomycin/Neomycin



Beispiel AB-Leitlinien

Mastitis mit *Strep. uberis*

= Umweltkeim, Milchgänge

gering krankmachend

Ausnahme: schlechte Immunabwehr

Antibiogramm:

Sensibel gg.

- Penicillin G
- Amoxicillin/Clavulansäure
- Ampicillin
- Cefiquinom
- Licomycin/Neomycin

Lokale Antibiose



Beispiel AB-Leitlinien

Mastitis mit *Strep. uberis*

= Umweltkeim, Milchgänge

gering krankmachend

Ausnahme: schlechte Immunabwehr

Antibiogramm:

Sensibel gg.

- Penicillin G
- Amoxicillin/Clavulansäure
- Ampicillin
- Cefiquinom
- ~~Licomycin/Neomycin~~ **bac-statisch**

Lokale Antibiose

Bakterizides AB!



Beispiel AB-Leitlinien

Mastitis mit *Strep. uberis*

= Umweltkeim, Milchgänge
gering krankmachend

Ausnahme: schlechte Immunabwehr

Antibiogramm:

Sensibel gg.

- Penicillin G
- Amoxicillin/Clavulansäure
- Ampicillin
- ~~Cefiquinom~~
- ~~Licomycin/Neomycin~~

Reserve!
bacstatisch!

Lokale Antibiose

Bakterizides AB!



Beispiel AB-Leitlinien

Mastitis mit *Strep. uberis*

= Umweltkeim, Milchgänge

gering krankmachend

Ausnahme: schlechte Immunabwehr

Antibiogramm:

Sensibel gg.

- **Penicillin G**
- **Amoxicillin/Clavulansäure**
- **Ampicillin**
- ~~Cefiquinom~~
- ~~Licomycin/Neomycin~~

Reserve!
bacstatisch!

Lokale Antibiose

Bakterizides AB!



Klinische Pharmakologie

Herausforderung:

Unter Berücksichtigung individueller Einflussfaktoren
sowie rechtlicher Vorgaben

Erstellung einer
geeigneten, sicheren und anwendbaren
Pharmakotherapie

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

