

15. Zusammenfassung

Frieso-Gent Lösung wurde 51 Läufern zur Rückstandsermittlung subkutan in einer Dosierung von 5 (Initialdosis) bzw. 4 mg Gentamicin/kg KGW (Erhaltungsdosis) an drei aufeinander folgenden Tagen injiziert. Von allen Tieren wurden Nieren- und Leberproben nach unterschiedlich langer Wartezeit entnommen.

64 Rinder erhielten eine dreimalige subkutane Injektion (5, 4 und 4 mg Gentamicin pro kg KGW (mit Frieso-Gent Lösung) im 24-Stunden-Intervall. Es wurden Blutproben und nach unterschiedlich langer Wartezeit Muskel-, Leber- und Nierenproben entnommen.

Frieso-Gent- und Vetrigent Uterusstäbe kamen bei 57 Rinder zum Einsatz. Die Applikation erfolgte einmalig (1500 mg Gentamicin) oder dreimalig (3 × 500 mg Gentamicin bzw. 3 × 1500 mg Gentamicin im Abstand von 3 Tagen). Als Probenmaterial diente Milch, Blut, Muskulatur, Leber und Niere.

Die Bioverfügbarkeit und der Vergleich von sieben unterschiedlichen Gentamicin-Formulierungen wurde an 25 Rindern ermittelt. Die Gentamicin-Präparate wurden den Tieren in einer Dosierung von 5 mg Gentamicin/kg KGW subkutan verabreicht. Die Blutprobenentnahme erfolgte (5 min.) 1, 2, 3, 5, 8, 12 und 24 Stunden p.a.

Die Untersuchung des Probenmaterials geschah mittels Agardiffusionstest (Gewebe und Milch) und TDx-System (Milch). Die Nachweisgrenzen dieser Analyseverfahren sind für Niere und Muskulatur 0,08 mg Gentamicin/kg Gewebe, für die Leber 0,2 und für Serum 0,03 mg Gentamicin/l bzw. kg Substanz und für Milch 0,05 (Agardiffusionsverfahren) bzw. 0,16 mg Gentamicin/l Milch (TDx-System).

Aus den Versuchen ergeben sich folgende Ergebnisse:

15.1 Intramuskuläre Injektion von Frieso-Gent

Die Wartezeit für Gentamicin nach mehrmaliger intramuskulärer Injektion bei Schweinen liegt für das eßbare Gewebe nicht über 45 Tage. Am 50. Tag p.a. konnten keine Rückstände in den Leber- und Nierenproben gemessen werden.

Nach dreimaliger subkutaner Injektion von Frieso-Gent bei Rindern liegen die Rückstände in der Leber erst nach 75 Tagen und in der Niere nach 90 Tagen unterhalb des Rückstandsgrenzwertes von 0,2 mg Gentamicin/kg. Dementsprechend muß eine Wartezeit von 90 Tagen eingehalten werden.

Eine Stunde nach der letzten subkutanen Gentamicin-Injektion werden sehr hohe Serum-Spitzenwerte von über 10 mg Gentamicin/l erreicht, die sich drei Stunden p.a. noch über 5 mg Gentamicin/l befinden.

15.2 Intramammäre Applikation von Frieso-Gent-Suspension

Nach zweimaliger Anwendung des Frieso-Gent-Suspension Euterinjektors (500 mg Gentamicin/ Injektor) wiesen die Nieren 60 Tage p.a. Rückstände bis zu 0,74 mg Gentamicin/kg auf. Damit ist die Wartezeit größer als 60 Tage.

Zwölf Stunden nach Applikation eines Euterinjektors werden zum Teil sehr hohe therapeutische Milchspiegel bei einer Einzelprobe über 160 mg Gentamicin pro Liter erreicht.

Wird 36 Stunden nach der ersten Behandlung mit einem Euterinjektor eine weitere Behandlung vorgenommen, so erfolgt keine Wirkstoffkumulation. Die Gentamicin-Rückstände sind denen nach der ersten Behandlung annähernd identisch.

15.3 Intrauterine Behandlung mit gentamicinhaltigen Uterusstäben

Nach intrauteriner Behandlung mit Vetrigent-Uterusstäben ergeben sich in den Nierenproben nach 90tägiger Wartezeit Gentamicin-Rückstände, die über dem vom BGA festgelegten Rückstandsgrenzwert (0,2 mg Gentamicin/kg) liegen, während sie sich für den Frieso-Gent-Uterusstab unter 0,2 mg Gentamicin/kg befinden. Damit ist nach intrauterinem Einsatz von gentamicinhaltigen Uterusstäben eine Wartezeit für die Niere von über 90 Tagen zu erwarten.

In den Leberproben lassen sich am 40. Tag nach der letzten intrauterinen Behandlung mit Uterusstäben noch Gentamicin-Rückstände von 0,42 mg Gentamicin/kg ermitteln.

48 Stunden p.a. liegen die Gentamicin-Rückstände in der Milch nach einmaliger sowie dreimaliger intrauteriner Behandlung mit Uterusstäben unterhalb des Rückstandsgrenzwertes und entsprechen damit der vom BGA vorgegebenen Wartezeit von zwei Tagen.

Zwölf Stunden nach der letzten Behandlung mit Uterusstäben werden die höchsten Gentamicin-Serumwerte ermittelt.

Die Gentamicin-Serumkonzentrationen sind nach einer intrauterinen Behandlung mit gentamicinhaltigen Uterusstäben 12 Stunden nach der ersten Behandlung höher als 12 Stunden nach der dritten Behandlung.

15.4 Subkutane Applikation mehrerer Gentamicinformulierungen

Die sieben Gentamicin-Formulierungen zeigen nach subkutaner Applikation von 5 mg Gentamicin/kg KGW den gleichen zeitlichen kinetischen Verlauf.

Eine Stunde p.a. haben alle sieben Präparate ihre höchste Gentamicin-Serumkonzentration erreicht, die nach zwei bis drei Stunden um die Hälfte der Serum-Anfangskonzentration abgesunken ist.

Zwölf Stunde p.a. sinken die Gentamicin-Serumkonzentrationen der sieben verschiedenen Präparate unter einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel ab.

Die quantitativ unterschiedlichen Mischungen gleicher Hilfsstoffe der sieben Gentamicin-Formulierungen haben keinen Einfluß auf die Bioverfügbarkeit.

Fünf Minuten nach intravenöser Injektion von 5 mg Gentamicin/kg KGW (Frieso-Gent) werden die höchsten Serumwerte ermittelt, die um ein Vielfaches höher sind als die ersten Meßwerte nach subkutaner Applikation, fallen aber rapide im zeitlichen Verlauf ab und gleichen sich vier bis fünf Stunden p.a. den Werten nach subkutaner Injektion an.

Die Vereinheitlichung der Wartezeit, bezogen auf ein Ausscheidungsorgan, in dem noch Restkonzentrationen zu einem Zeitpunkt ermittelt werden, wo Muskulatur und auch die übrigen Organe über einen längeren Zeitraum keine meßbaren Rückstände aufweisen, hat sowohl therapeutische als auch wirtschaftliche Konsequenzen. Dies betrifft sowohl den "Großtier-Praktiker", in dessen Verantwortung die Anwendung des betreffenden Medikamentes liegt, als auch den Fleischbeschau-Tierarzt, der die Freigabe des Lebensmittels "Fleisch" gegenüber dem Konsumenten zu verantworten hat. Den wirtschaftlichen Verlust trägt der Tierbesitzer und letztendlich auch der Tierarzt, wenn zum Beispiel ein behandeltes Tier nach der Genesung, jedoch vor Ablauf der vereinheitlichten Wartezeit durch ein akutes Geschehen dem Schlachtprozeß zugeführt werden muß. Bisher mußten durch den Fleischbeschau-Tierarzt Organe, deren Rückstände oberhalb des vom BGA zugelassenen Rückstandsgrenzwertes lagen, verworfen werden und der Tierkörper, dessen Rückstände unterhalb des Rückstandsgrenzwertes lag, freigegeben werden. Nach Vereinheitlichung der Wartezeit muß der Tierkörper ebenfalls als untauglich bewertet und verworfen werden.

16. Summary

Michael Naß

Contribution to bioavailability, residues and withdrawal time of gentamicine after application of different formulations in cattle and swine and considering the monograph "Gentamicin" in BUNDESANZEIGER Nr. 49 (03.10.1989).

Friese-Gent solution was subcutaneously administered to 51 young pigs in dosages of 5 (initial dose) and 4 mg (maintenance dose) respectively of gentamicine/kg body weight on three consecutive days. Samples of kidney and liver tissue were taken after various withdrawal periods.

Three consecutive subcutaneous injections of 5, 4 and 4 mg gentamicine/kg body weight were administered at intervalls of 24 hours to 64 cattle and bulls. Blood samples as well as samples of muscle, liver and renal tissues were taken after various withdrawal periods.

57 cows were treated with Friese-Gent and Vertrigent pessaries applied either once (dosage of 1500 mg gentamicine) or thrice (dosage of 3 x 500 mg and 3 x 1500 mg gentamicine respectively). Milk, blood, muscle, liver and renal tissues samples were taken for testing.

The bioavailability and comparison of seven different gentamicine formulations were determined in 25 cattle. The gentamicine products were subcutaneously administered using a concentration of 5 mg/kg bodyweight. Blood samples were taken at intervalls of (5 min.) 1, 2, 3, 5, 8, 12 and 24 hours p.a.

The samples were tested by applying the HPLC method (serum), the Agar diffusion test (tissue and milk) and the TDx-System (milk). The following detection limits were established:

- Kidney	: 0,08 mg gentamicine/kg
- Liver	: 0,2 mg gentamicine/kg
- Muscle	: 0,08 mg gentamicine/kg
- Serum	: 0,03 mg gentamicine/litre
- Milk	: 0,05 mg gentamicine/litre (Agar diffusion test) 0,16 mg gentamicine/litre (TDx-System).

The tests have led to the following results:

16.1 Intramuscularly injection of Friese-Gent

The withdrawal period for gentamicine in pigs after repeated intramuscular injection is not more than 45 days. No residues were detectable in the liver and renal tissues after 50 days p.a.

After subcutaneous injection of Frieso-Gent to cattle and bulls thrice, residue limits in liver tissue sink below 0.2 mg gentamicine/kg after 75 days only, and in renal tissue after 90 days, resulting in a withdrawal period of 90 days.

Very high serum peak concentrations of more than 10 mg gentamicine/litre are reached one hour after the last subcutaneous injection, three hours p.a. these are still above 5 mg gentamicine/litre.

Intramammary application of Frieso-Gent suspension

After twice administering the Frieso-Gent Suspension intramammary injector (500 mg gentamicine/injector), the renal tissue showed peak residue concentrations of 0,74 mg gentamicine/kg after a period of 60 days p.a. Therefore the withdrawal period must be considered greater than 60 days.

In some cases very high therapeutic levels of more than 160 mg gentamicine/litre are reached in milk 12 hours after administering an intramammary injector.

Repeated treatment with an intramammary injector after 36 hours does not lead to an accumulation of active ingredients. The gentamicine residues are more or less identical to those detected after the first treatment.

Intrauterine application of gentamicine containing pessaries

After intrauterine application of gentamicine containing pessaries, concentrations of more than 0,2 mg gentamicine/kg in renal tissue have been detected for Vetrigent-pessaries. These residues of gentamicine are higher than the residue limit value, which was decided from the German authorities (Bundesgesundheitsamt) by 0,2 mg gentamicine/kg . On the other hand the residues of gentamicine after intrauterine application of Frieso-Gent pessaries are lower than 0,2 mg gentamicine/kg in renal tissue.

Therefore after intrauterine application of gentamicine containing pessaries a withdrawal period of more than 90 days has to be expected.

Liver tissue samples show residues of 0,42 mg gentamicine/kg on the 40th day after the last intrauterine administration of pessaries.

In milk, the gentamicine concentration after intrauterine administration of pessaries once and thrice lies below 0.2 mg gentamicine/litre after a period of 48 hours p.a. , thus corresponding to the withdrawal period of two days allowed by the German authorities (Bundesgesundheitsamt).

The highest concentrations of gentamicine in serum are established 12 hours after the last administration of pessaries. At this period, concentrations after a single treatment are slightly higher than those after repeated treatment with pessaries.

Subcutaneous application of various gentamicine formulations

After subcutaneous administration of 5 mg gentamicine/kg bodyweight the seven different gentamicine formulations show an identical exponential elimination progress.

The results of pharmacokinetic evaluation for all seven products show that the highest gentamicine concentration in the serum is reached one hour p.a. , it sinks to half of the initial concentration of another one to three hours.

After the 12th hour p.a. , the gentamicine concentration in the serum sinks to a level below therapeutic efficacy in the case of all seven products.

The varying concentrations of auxiliary ingredients in the seven gentamicine solutions have no influence on the bioavailability of active ingredients.

Five minutes after the intravenous injection of 5 mg gentamicine/kg bodyweight (Frieso-Gent) the highest serum concentration levels are established, which are far higher than those of the first test results after subcutaneous injection.

Serum concentrations after intravenous injection become level with those after subcutaneous injection after four to five hours.

Conclusion

A standardization of withdrawal periods related to an excretory organ showing residues at a time, when measurable concentrations are no longer to be found in muscle tissue nor in other organs for a longer period, must lead to therapeutical as well as to economic consequences. This concerns both the large animal practitioner assuming responsibility for the products he administers, and the meat inspection veterinarian releasing the foodstuff " meat " to the consumer market.

The economic loss must be borne by the owner of the animal, and to some extent by the veterinarian, e. g. when after successful treatment and recovery, but before the end of the standardized withdrawal period the animal must be slaughtered after some acute incident. So far the meat inspection veterinarian had to refuse only those organs showing increased residue concentrations whilst the carcass showing no detectable residues was released for sale. After standardizing the withdrawal period, also the carcass must be refused.