

6 Zusammenfassung

Praziquantel (Droncit [®], BAYER) ist ein hochwirksames Anthelminthikum, über dessen pharmakokinetisches Verhalten, Wirkungsweise und Toxizität Angaben aufgrund einer großen Zahl von Untersuchungen aus den Bereichen Human- und Veterinärmedizin vorliegen. Eine Verwendung für Lebensmittel liefernde Tiere ist noch nicht zulässig, da das pharmakokinetische Verhalten von Praziquantel bei diesen Tieren bisher weitgehend unbekannt ist.

Da sichere Wartezeiten vor der Schlachtung zur Erzielung eines optimalen Verbraucherschutzes angestrebt werden, wird eine sensitive Bestimmungsmethode für Praziquantelspiegel im Blut und anderen Körpergeweben gefordert. Bisherige Verfahren umfassen biologische Prüfmethode, Untersuchungen mit radioaktiv markierten Wirkstoffen und Methoden der Gaschromatographie und der Fluorometrie. In letzter Zeit ist auch die Hochdruckflüssigkeitschromatographie als Nachweismethode zunehmend von Interesse.

In der vorliegenden Arbeit wurden für Praziquantel pharmakokinetische Daten aus gaschromatographisch gemessenen Serum-, Pansensaft- und Harnspiegeln ermittelt. Mit Hilfe dieser und unter Berücksichtigung der Literatur sollten Daten zur Pharmakokinetik von Praziquantel beim Schaf dargestellt werden. Die Ergebnisse können zusammenfassend wie folgt interpretiert werden:

1. Die Gaschromatographie ist mit hinreichender Genauigkeit und vertretbarem Arbeitsaufwand als praktikables Nachweisverfahren für Praziquantel geeignet. Es wurde eine eigene Methode hierfür entwickelt. Für die Auswahl des Analyseverfahrens wurden in Vorversuchen weiterhin dünn-schichtchromatographische und fluorometrische Bestimmungsmethoden für Praziquantel erarbeitet.
2. Nach intravenöser Applikation von 10 mg Praziquantel pro kg KGW wurde im Serum der untersuchten Schafe eine fiktive Anfangskonzentrationen von $5,6 \pm 3,1 \mu\text{g}$ pro ml ermittelt. Praziquantel wird mit einer Halbwertszeit von $1,4 \pm 0,6$ Stunden schnell abgebaut und ausgeschieden. Nach 24 Stunden war im Serum kein Wirkstoffnachweis oberhalb der Nachweisgrenze von $0,39 \mu\text{g}$ pro ml Serum möglich. Im Pansensaft wurde zu keinem Zeitpunkt Praziquantel oberhalb der Nachweisgrenze von $0,59 \mu\text{g}$ pro ml Pansensaft gefunden. Im Harn weisen geringe Konzentrationen von Praziquantel beziehungsweise Praziquantelmetaboliten, die 8 Stunden p. appl. mit $0,02 \mu\text{g}$ pro mg Kreatinin auf $0,08 \mu\text{g}$ pro mg Kreatinin 24 Stunden p. appl. anstiegen, darauf hin, daß eine renale Elimination erfolgt.

3. Nach oraler Applikation von 10 mg Praziquantel pro kg KGW waren im Vergleich zur intravenösen Applikation deutlich geringere Praziquantelkonzentrationen zu finden. Nach 53 Minuten (0,88 Stunden) wurde im Schafserum ein durchschnittlich maximaler Praziquantelgehalt von $0,18 \pm 0,07$ μg pro ml gemessen. Dieser Sachverhalt stärkt den in der Literatur beschriebenen hohen und schnell einsetzenden First-Pass-Effekt von Praziquantel nach oraler Medikation. Im Pansensaft wurden bereits nach 30 Minuten Praziquantelgehalte von $16,3 \pm 5,8$ μg pro ml erreicht, die bis 24 Stunden p. appl. kontinuierlich wieder absanken. Praziquantel wird auch nach oraler Applikation renal ausgeschieden. 24 Stunden p. appl. sind nur noch geringe Mengen ($0,06 \pm 0,05$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin) im Harn zu finden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Praziquantel auch beim Schaf schnell und fast vollständig absorbiert, gründlich metabolisiert und wieder ausgeschieden wird. Es ist davon auszugehen, daß insbesondere nach oraler Applikation ein hoher First-Pass-Effekt stattfindet.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist Praziquantel als hochwirksames und gut verträgliches Anthelminthikum (ANDREWS, 1976) für den therapeutischen Einsatz beim Schaf, zum Beispiel durch Drenching, geeignet. Wegen der schnellen Ausscheidung der praktisch untersuchten Substanz ergeben sich keine Probleme bei der Festsetzung der Wartezeiten.

Summary

Astrid Giffei :

Pharmacokinetic investigations with praziquantel in sheep

Praziquantel is a highly potent anthelmintic drug used in human and veterinary medicine. Several reports are available concerning its pharmacokinetic behaviour, mode of operation and toxicological effects. The pharmacokinetic behaviour of praziquantel, if applied to food producing animals, is largely unknown, therefore, its use in these animals is still not allowed.

In order to determine secure withdrawal periods for reasons of consumer protection, a sensitive method for analysis of praziquantel levels in blood and other body fluids and tissues is required. Present procedures cover biological testing methods, investigations with radioactive marked substances and the methods of gas chromatography and fluorometry. Recently, high-performance liquid chromatography has gained immense interest as well.

In the present study, pharmacokinetic data for praziquantel were determined in serum, rumen fluid and urine by gas chromatographic technique. Using these informations and taking into consideration the literature, pharmacokinetic data of praziquantel in sheep is presented as follows :

1. Gas chromatography provides sufficient precision and justifiable sensitivity as a suitable analytical method for praziquantel determination. A particular method was developed for this purpose. Besides, thin layer chromatographic and fluorometric methods for praziquantel detection were developed in previous experiments in order to select the proper analytical procedure.
2. After intravenous administration of 10 mg praziquantel/kg body weight, a fictitious primary serum concentration (C_0) of $5,6 \pm 3,1 \mu\text{g/ml}$ was determined for the sheep under investigation. Praziquantel is eliminated quickly with a half-life value of $1,4 \pm 0,6$ hours. After 24 hours, no active substance could be detected above the detection limit of $0,39 \mu\text{g/ml}$ serum. In rumen fluid praziquantel could not be found above the detection limit of $0,59 \mu\text{g/ml}$ at any time. The increase in urine concentration of praziquantel and praziquantel-metabolites from $0,02 \mu\text{g/mg}$ creatinine 8 hours post administration to $0,08 \mu\text{g/mg}$ creatinine 24 hours post administration strongly indicates the possible existence of a renal elimination process.

3. Following oral administration of 10 mg praziquantel/kg body weight quite low concentrations of praziquantel were detected compared to intravenous injection. An average maximal serum concentration of $0,18 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ was measured 53 minutes post administration. This fact strongly supports the significant and rapidly starting first-pass effect of praziquantel, as already described in literature following oral administration. In rumen fluid, praziquantel concentrations of $16,3 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ were observed following 30 minutes post administration, which declined continuously in the next 24 hours. Praziquantel is eliminated by kidneys after oral administration. Very low concentrations ($0,06 \pm 0,05 \mu\text{g/mg}$ creatinine) could be detected in urine after 24 hours of administration.

Finally it can be stated that praziquantel is quickly and almost completely absorbed, metabolised and eliminated in sheep. Obviously, a considerable first-pass effect takes place especially following oral administration.

On the basis of review of literature, praziquantel is a suitable, highly potent and well tolerated anthelmintic drug (ANDREWS, 1976) and appropriate for therapeutic use in sheep. Due to its fast elimination there should be no any further problem in determining the withdrawal periods.