



DOXYCYCLIN: Rascher und sicherer zum Therapieerfolg

Es ist unbestritten, dass durch bessere Haltungsbedingungen in modernen, luftigen Ställen, Impfprogramme und eine verbesserte Diagnostik die Gesundheit von Ferkeln und Mastschweinen deutlich besser geworden ist. Trotzdem sind Erkrankungen der Atemwege immer noch eines der Hauptprobleme bei der Gesunderhaltung unserer Tiere. Wirtschaftliche Schäden entstehen nicht nur durch Totalausfälle. Hierzu addieren sich noch erhebliche wirtschaftliche Verluste durch Entwicklungsverzögerungen und nie erreichte Mastleistung. Über neue Möglichkeiten in der Therapie berichtet Dr. M. Stein, Gyhum.

Selbst völlig gesunde Schweine können Erreger von Atemwegserkrankungen wie Pasteurellen, Mycoplasmen und Actinobacillus in geringer Zahl in ihren Lungen beherbergen. Stressoren wie Stallklimaschwankungen, Zugluft oder Hygienemängel schwächen das Immunsystem. Die Erreger erhalten dadurch erneut die Chance sich in einzelnen Tieren wieder stärker zu vermehren, die dann wiederum ihre Buchten-genossen infizieren.

Antibiotika begrenzen im Notfall die Verluste.

Nicht zuletzt aus Gründen des Tierschutzes und um die Verluste zu begrenzen, wird es deshalb weiterhin nötig sein, bei den ersten offensichtlichen Erkrankungsfällen oder beim Einstellen unter bekannter Infektionssituation mit Antibiotika gegenzusteuern.

Neben den bekannten Antibiotika wie Lincomycin, Tiamulin, Amoxicillin und den klassischen Tetracyclinen wird in vielen Ländern Europas (Frankreich, Dänemark,

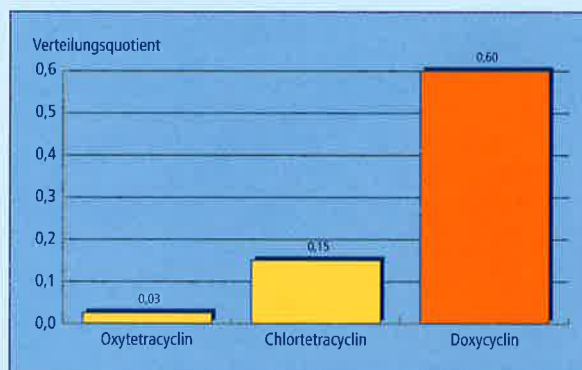


Abb. 1: Vergleich der Lipophilie
Gemessen wird die Lipophilie (Fettlöslichkeit) als Verteilungsquotient zwischen einer fettlöslichen Flüssigkeit (Oktanol) und einer wässrigen Phase (Wasser).

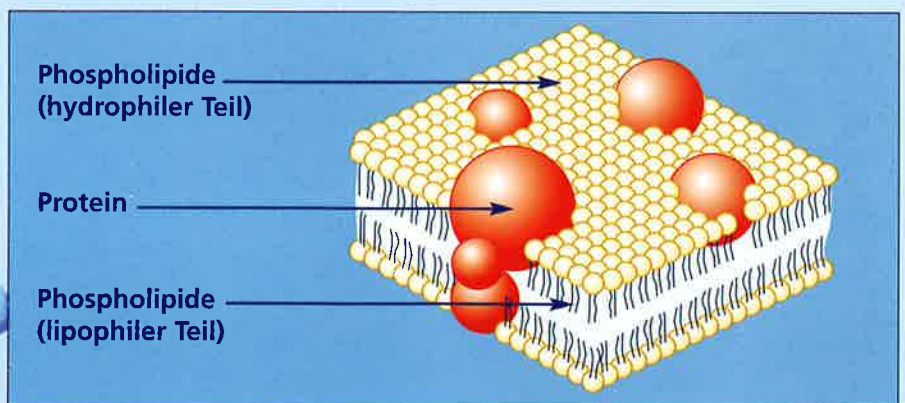
Österreich, Belgien) seit einigen Jahren Doxycyclin eingesetzt. Doxycyclin ist ein Breitspektrumantibiotikum, das auf Grund seiner chemisch-physikalischen Eigenschaften besser

als viele andere Wirkstoffe vom Darm ins Blut aufgenommen wird. Vom Blut gelangt der Wirkstoff in besonderem Maße in das Zielgewebe Lunge und hier wiederum in besonders hohen Konzentrationen in die Bakterienzelle.

Zauberwort „Lipophilie“

Entscheidend für diese Eigenschaften ist die starke Lipophilie (Fettlöslichkeit) des Doxycyclins (Abb. 1). Da Doxycyclin 5 – 10-fach lipophiler ist, besitzt es eine höhere Gewebepenetration und ein höheres Verteilungsvolumen als andere Tetracycline (2, 6, 8). Alle Zellen in der Biologie sind von einer Membran umgeben (Abb. 2), die den Eintritt von wasserlöslichen Substanzen „kontrolliert“. Fettlösliche Substanzen hingegen durchdringen diese „Membranfettschicht“ nahezu mühelos. Daher gelangt Doxycyclin schneller und zu höheren Anteilen in und durch die Zellen hindurch.

Abb. 2: Die biologische Membran
Schematische Darstellung des prinzipiellen Aufbaus biologischer Membranen wie sie tierische Zellen und Bakterien umgeben.



Hohe Bioverfügbarkeit

Grundsätzlich wird immer nur ein Teil eines Wirkstoffes bei Verfütterung aus dem Darm resorbiert. Bei den klassischen Tetracyclinen stehen dem Schwein nur Bruchteile des verfütterten Tetracyclins später tatsächlich zur Verfügung. Im Gegensatz dazu zeigt Doxycyclin aufgrund seiner ausgeprägten Lipophilie eine Bioverfügbarkeit von bis zu 90 % (1). Doxycyclin wird 3 – 6 Mal besser aus dem Darm resorbiert.

Auch im Vergleich mit anderen Wirkstoffgruppen ist die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin außergewöhnlich hoch.

Die höhere Bioverfügbarkeit hat den Vorteil,

- ▶ dass die Darmflora dadurch weniger beeinträchtigt wird, wovon die Verdauungstätigkeit und somit die Futterverwertung profitiert.
- ▶ dass weniger Wirkstoff ungenutzt ausgeschieden wird, wodurch die Umwelt weniger belastet wird.
- ▶ dass weniger Wirkstoff benötigt wird, was den Kostenaufwand reduziert.

Die stärkere Lipophilie macht Doxycyclin auch weniger empfindlich auf höhere Calciumgehalte im Futter (13, 14). Klassische Tetracycline und einige andere Antibiotika bilden mit dem Calcium im Darm nicht resorbierbare Verbindungen (Komplexe). Wechselhafte Therapieerfolge bei gleicher Dosierung sind nicht selten Folge dieser unkalkulierbaren Absenkung der ohnehin sehr geringen Bioverfügbarkeit.

Direkt in das Zielgewebe

Die ausgeprägte Lipophilie von Doxycyclin bewirkt eine ebenso ausgeprägte Gewebepenetration. Doxycyclin verlässt das wässrige Blut sehr schnell (Plasmaflucht), um sich auf den Schleimhäuten des Atemtraktes und im Lungengewebe anzureichern (2) (Abb. 3). Die hohen Wirkstoffspiegel auf den Schleimhäuten wirken dadurch direkt an der Eintrittspforte der Erreger. Bei erkrankten Tieren befinden sich die Erreger bereits im Lungengewebe. Hohe Wirkstoffspiegel im Blut allein würden diese nicht erreichen und damit weitgehend wirkungslos bleiben.

Doxycyclin dringt gezielt in die Bakterienzelle ein

Auch Bakterienzellen sind von einer biologischen Membran umgeben. Die starke Lipophilie von Doxycyclin bewirkt auch hier ein schnelleres und effizienteres Eindringen von Doxycyclin in die Bakterienzelle. Dadurch werden sehr viel niedrigere Wirkstoffspiegel (Minimale Hemmstoffkonzentration, MHK) benötigt, als bei den meisten anderen Wirkstoffen, um die Erreger in ihrem Wachstum zu behindern (Abb. 4).

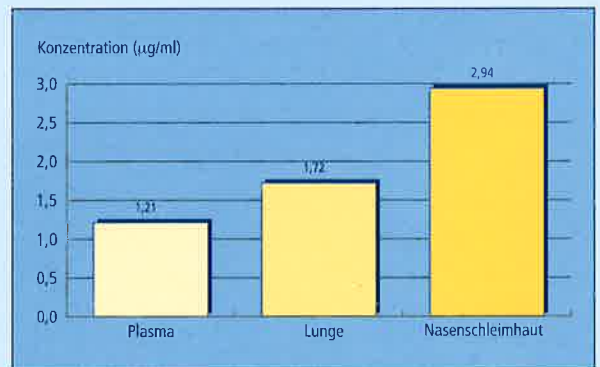


Abb. 3: Anreicherung im Zielgewebe
Verteilung aufgenommenen Doxycyclins im Organismus. In der Lunge wird die 1,5-fache Konzentration und auf den Schleimhäuten die 2,5-fache Doxycyclin-Menge im Vergleich zum Blut erreicht.

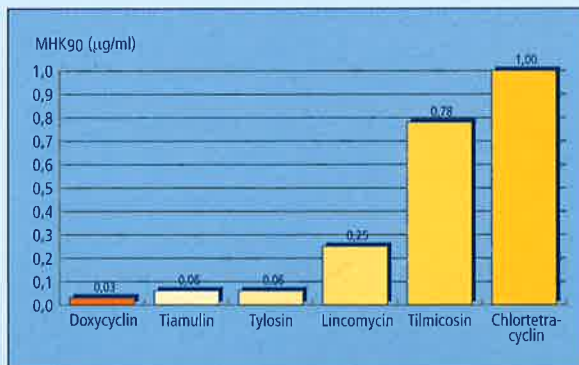


Abb. 4: Notwendige Wirkstoffspiegel
Dargestellt ist der Vergleich der notwendigen Wirkstoffspiegel (Minimale Hemmstoffkonzentrationen, MHK) bei denen 90 % der Erreger (hier Mycoplasmen) in ihrem Wachstum gehemmt werden. Von Doxycyclin wird mit Abstand der wenigste Wirkstoff benötigt.

Insgesamt resultiert aus der ausgeprägten Lipophilie eine sehr niedrigere Dosierung. Bereits 12,5 mg/kg Körpergewicht und Tag genügen um mehr als ausreichend hohe Blutwirkstoffspiegel im Tier zu erreichen, die zu einer wirkungsvollen Erregerbekämpfung genügen. Unter Berücksichtigung der ausgeprägten Gewebeanreicherung und des hohen Potentials in die Erreger eindringen zu können, ergibt sich eine sehr große Sicherheitsspanne alle Erreger erfassen zu können.

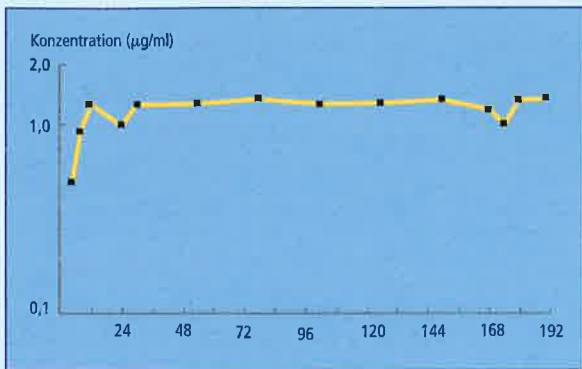


Abb. 5: Entwicklung der Blutspiegel
 Nach ad libitum Fütterung von 12,5 mg/kg KGW wird bereits nach 12 Stunden der maximale Blutspiegel von Doxycyclin erreicht. Während über die Behandlungsdauer von 8 Tagen der Blutspiegel konstant bleibt, findet eine Anreicherung im Zielgewebe statt, die die hier dargestellten Blutspiegel um ein Vielfaches übersteigt.

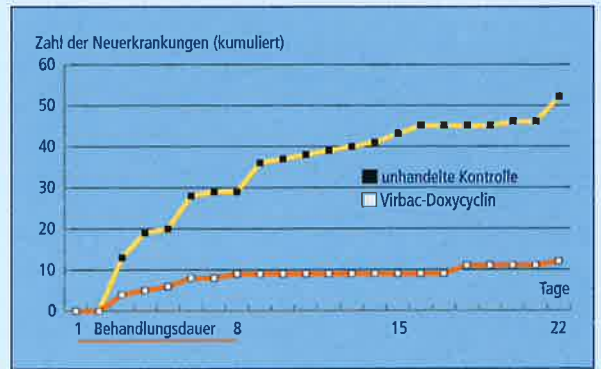


Abb. 6: Feldstudie: Vorbeugender Effekt
 Die Anzahl der Neuerkrankungsfälle ist gruppenvergleichend dargestellt.

Kurze Behandlungsdauer durch hohe Wirksamkeit

Selbst bei einer ad libitum Fütterung, werden bereits innerhalb der ersten 12 Stunden die Maximalblutspiegel erreicht (Abb. 5). Klinische Feldversuche zeigen das bereits innerhalb der ersten 5 Behandlungstage die entscheidenden Krankheitsanzeichen weitgehend verschwinden. Für Doxycyclin ist daher nur eine 8-tägige Behandlungsdauer notwendig, um Atemwegserkrankungen zu therapieren.

Effektivität

Eine umfangreiche Untersuchung (10) belegt die Wirksamkeit bei der Behandlung von Atemwegsinfektionen (Abb. 6 – 8). In vier verschiedenen Beständen wurden wäh-

rend eines Krankheitsausbruches in Folge einer Pasteurellen- und Mycoplasmen-Infektion insgesamt 182 Tiere mit Doxycyclin behandelt. 181 Tiere verblieben als unbehandelte Kontrolle.

Vorbeugender Effekt

Über den Behandlungszeitraum hinaus betrug die Neuerkrankungsrate nur 8,1 % (12/148) in der Doxycyclin-Gruppe. In der unbehandelten Kontrollgruppe zeigten hingegen 35,4 % (52/147) der Tiere eine Neuerkrankung. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

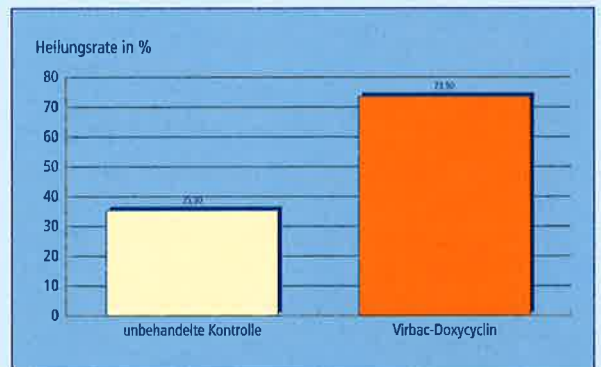


Abb. 7: Feldstudie: Therapeutischer Effekt
 Bei Versuchsbeginn waren je Versuchsgruppe 34 Tiere bereits erkrankt. Dargestellt sind die Heilungsraten in Prozent. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

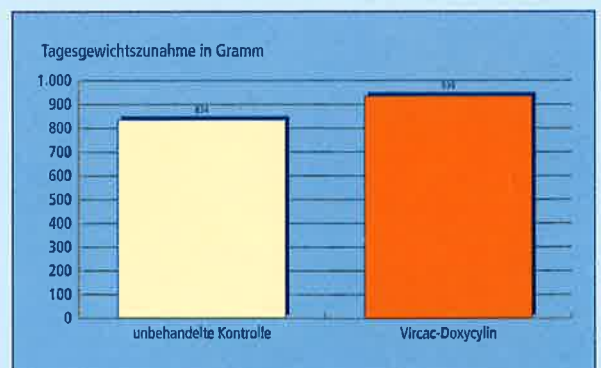


Abb. 8: Feldstudie: Wirtschaftlichkeit
 Dargestellt sind die durchschnittlichen Tagesgewichtszunahmen der beiden Versuchsgruppen. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).





Jetzt auch in Deutschland

Doxycyclin wird jetzt auch in Deutschland unter dem Namen „Pulmodox®“ der Firma Virbac angeboten. Die Zulassung umfaßt zunächst Atemwegsinfektionen mit *Mycoplasma hyopneumoniae* und/oder *Pasteurella multocida* (4, 10). Aus der Fachliteratur ist die Wirksamkeit von Doxycyclin auch gegen *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) (4, 10), *Bordetella bronchiseptica* (4, 10) und *Haemophilus parasuis* bekannt (4, 5, 7). In den Niederlanden sowie in Dänemark gehört Doxycyclin bereits zur Standardbehandlung der meisten Infektionsbehandlungen beim Schwein. Neben Erregern der Atemwege wirkt Doxycyclin auch gegen Krankheitserreger des Urogenitaltraktes (13). Hierzu gehören vor allem Chlamydien und Leptospiren bei der Sau. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine 14-tägige Pulmodox®-Behandlung von Leptospiren infizierten Beständen eine deutliche Reduktion der Dauerausscheiderproblematik erreicht werden konnte (14). Auch gegen Lawso-

nia intracellularis (PIA) wurde Doxycyclin erfolgreich eingesetzt (15) und erlaubt daher eine gleichzeitige Kontrolle von Atemwegs- und Darminfektionen.

Doxycyclin wird zur Behandlung von Atemwegsinfektionen in einer Dosierung von 12,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht oral über 8 Tage verabreicht (9). Zur Behandlung von Leptospireninfektionen bei den Sauen wird Pulmodox® in einer Dosierung von 10 mg Doxycyclin pro Kilogramm Körpergewicht über 14 Tage oral gegeben.

Geringe Dosis – kurze Wartezeit

Da sich Doxycyclin im Zielgewebe (Lunge) aufkonzentriert, müssen keine großen Wirkstoffmengen im Blut des Schweines zirkulieren. Die geringen Mengen von Doxycyclin sind daher auch wieder schnell abgebaut. 90 % der verabreichten Dosis von Doxycyclin werden innerhalb 48 Stunden ausgeschieden (3). Die Wartezeit beträgt bei Pulmodox® deshalb lediglich 7 Tage,

bei dem wasserlöslichen Produkt Pulmodox® 500 mg/g sogar nur 4 Tage. Die Toxizität von Doxycyclin ist wesentlich geringer im Vergleich zu anderen Tetracyclinen (11, 12).

Zusammen mit der sehr kurzen Behandlungsdauer bringt Doxycyclin damit ein Höchstmaß an Flexibilität für die Behandlung von Atemwegserkrankungen auch in der wirtschaftlich sehr bedeutsamen Endmast. Das Virbac-Doxycyclin ist auch als Arzneimittelvormischung (Pulmodox® 5 % Premix) für jede Art von Futter verfügbar.

© Copyright
animal-health-online
Dr. Manfred Stein
Journalistenbüro
Am Kiebitzberg 10
27404 Gyhum
Telefon 04286 400
Fax 04286 444,
e-mail:
manfred.stein@ewetel.net
homepage:
www.animal-health-online.de

Literatur

(1) **Plumb D.C.:**
Veterinary Drug Handbook.
PharmaVet Publishing, White Bear Lake
(USA); 853 pp; 1999
(2) **Riviere J.E. & Spoo J.W.:**
Tetracycline Antibiotics.
In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics
(H.R. Adams, ed), Iowa State University
Press, Ames (USA), 7; 784 – 796; 1995
(3) **Wilson R.C., Kemp D.T., Kitzman J.V. &
Goetsch D.D.:**
Pharmacokinetics of doxycycline in dogs.
Can. J. Vet. Res., 52(1); 12 – 14; 1988
(4) **Bousquet E., Moran H., Aitken I. and Mor-
gan H.J.:**
Comparative in vitro activity of doxycycline
and oxytetracycline against porcine respira-
tory pathogens.
Vet. Rec.; 141; 37 – 40; 1997
(5) **Gicquel M., Sanders P., Laurentie M. and
Bousquet E.:**
Pharmacodynamic activity of doxycycline
against *Actinobacillus pleuropneumoniae*
and *Bordetella bronchiseptica* strains isolated
from pneumonic pigs.
Proc. 15th IPVS Congress, Birmingham; 276;
1998
(6) **Barza M., Brown R.B., Shanks C., Gam-
ble C. and Weinstein L.:**
Relation between lipophilicity and pharma-
cological behavior of minocycline, doxycycli-

ne, tetracycline, and oxytetracycline in dogs.
Antimicrob. Agents Chemother.; 8; 713 – 720;
1975
(7) **Gutierrez C.B., Piriz S., Vadillo S. and
Rodriguez Ferri E.F.:**
In vitro susceptibility of *Actinobacillus pleu-
ropneumoniae* strains to 42 antimicrobial
agents.
Am. J. Vet. Res.; 54; 546 – 550; 1993
(8) **Aronson A.L.:**
Pharmacotherapeutics of the newer tetracyclines.
J. Am. Vet. Med. Assoc.; 176; 1061 – 1068;
1980
(9) **Bousquet E., Nouws J., Terlouw P. & De
Kleyne S.:**
Pharmacokinetics of doxycycline in pigs follo-
wing oral administration in feed.
Vet. Res. 29(5); 475 – 485; 1998
(10) **Bousquet E., Pommier P., Wessel-Robert
S., Morvan H., Benoit-Valiergue H. & Laval A.:**
Efficacy of doxycycline in feed for the control
of pneumonia caused by *Pasteurella multoci-
da* and *Mycoplasma hyopneumoniae* in fat-
tening pigs.
Vet. Rec.; 143(10); 269 – 272; 1998
(11) **Kroker R.:**
Pharmaka zur Behandlung und Verhütung
bakterieller Infektionen.
In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztie-
ren (W. Löscher, F.R. Ungemach & R. Kroker,
eds), Parey, Berlin (D); 211 – 246, 1999

(12) **Riond J.L. and Riviere J.E.:**
Pharmacology and toxicology of doxycycline.
Vet. Human. Toxicol.; 30; 431 – 443; 1988
(13) **Barza M., Brown R.B., Shanks C., Gam-
ble C. and Weinstein L.:**
Relation between lipophilicity and pharma-
cological behavior of minocycline, doxycycli-
ne, tetracycline, and oxytetracycline in dogs.
Antimicrob. Agents Chemother.; 8; 713 – 720;
1975
(14) **Thacker, Y.B.V. und Bilkei, G.:**
Wirkungen einer Doxycyclin Trimetoprim/Sul-
fonamid Futtermedikation auf das Auftreten
von postpartalen Erkrankungen bei Sauen
mit präpartalen signifikanten Harnwegsinfek-
tionen.
Tierärztl. Umschau; 61; Nr.10; 372-376; 2006
(15) **Teich, K. und P. Latell**
Field trial results using Doxycyclin for elimina-
ting *Leptospira* infections in sows.
Proc. 20th IPVS Congress, Durban (RSA),
22-26 June 2008, Vol.1, 160
(16) **Kyriakis, S.C., Bourtzi-Hatzopoulou, E.;
Alexopoulos, C. Kritas, K., Polyzopoulou, Z.,
Lekkas, S. und Gardey, L.**
Field evaluation of the effect of in-feed
Doxycycline of the control of Ileitis in wean-
ed piglets.
J.Vet.Med. B49; 317-321; 2002