

# Untersuchung der Pharmakokinetik von Ampicillin nach oraler Applikation bei Hunden

Sind empfohlene Dosierungen ausreichend?

Katharina Kluge, F. R. Ungemach

Aus dem Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie (Leiter: Prof. Dr. F. R. Ungemach), Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

**Schlüsselwörter:** Antibiotika - Ampicillin - Dosierung - Plasmaspiegel - Hund

**Zusammenfassung:** Zur Überprüfung der Dosierungsempfehlungen für Ampicillin wurden die Ampicillinplasmaspiegel nach oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Beagle in drei unterschiedlichen Dosierungen (22,9; 34,4 bzw. 43,5 mg/kg KM) untersucht. Die Applikation der mittleren Dosis wurde nach acht Stunden wiederholt. Therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen über 2 µg/ml wurden nach Anwendung aller Dosierungen schnell erreicht und dosisabhängig zwei bis drei Stunden aufrechterhalten. Eine Nachdosierung sollte spätestens nach acht Stunden erfolgen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 48 Minuten muß nicht mit einer Kumulation gerechnet werden. Die Bioverfügbarkeit von Ampicillin betrug 20%.

**Key words:** Antibiotics - Ampicillin - Dosage - Plasma concentration - Dog

**Summary:** Investigation of Ampicillin plasma concentration after oral application in dogs. Are recommended dosages sufficient?

To check the recommended dosage of ampicillin, plasma concentrations after oral application of three different dosages to dogs were measured (22.9, 34.4, 43.5 mg/kg BW resp.). The application of 34.4 mg/kg BW was repeated after eight hours. Antibacterial plasma concentrations of 2 µg/ml were rapidly reached and dose-dependent maintained for two to three hours. A further application should take place after eight hours at the latest. Because of the short elimination half live of 48 minutes, there is no danger of cumulation. Bioavailability of Ampicillin was about 20%.

## Einleitung

Antibiotika gehören in der Veterinärmedizin zu den am häufigsten eingesetzten Wirkstoffen. Dabei ist es inzwischen zu einem Wettlauf zwischen dem Verlust von Stoffen durch Resistenzentstehung und der Entwicklung neuer Stoffe mit neuartigen Wirkmechanismen gekommen. Eines der am längsten und gleichzeitig am häufigsten eingesetzten Antibiotika ist Ampicillin. Seine Beliebtheit hat dieser Klassiker seinem breiten Wirkspektrum bei geringer Toxizität und niedrigem Preis zu verdanken. Trotzdem stellt sich die Frage, ob die vor Jahren erarbeiteten Dosierungen von 10-40 mg/kg KM (4) noch ausreichen, um aktuelle minimale Hemmkonzentrationen (MHK) relevanter Keime von 2 µg/ml (8) im Plasma ausreichend lange zu überschreiten.

In der vorliegenden Studie sollte daher der Ampicillinplasmaspiegel nach oraler Applikation eines handels-

üblichen Präparates an sechs Beaglehunde untersucht werden. Entsprechend der Dosierungsempfehlungen für Ampicillin wurde die Verabreichung nach acht Stunden wiederholt. Durch Vergleich mit der Ampicillinplasmakonzentration nach intravenöser Verabreichung wurde die Bioverfügbarkeit ermittelt. Aus den ermittelten Verläufen des Ampicillinplasmaspiegels wurden klinisch relevante pharmakokinetische Parameter berechnet. Zur Untersuchung der Dosisabhängigkeit der Ampicillinkonzentration im Plasma wurden drei unterschiedliche Dosierungen verglichen.

## Material und Methoden

### *Tiere und Versuchsdurchführung*

Die Untersuchungen wurden an sechs weiblichen Beaglehunden durchgeführt, die in Gruppen zu je drei Tieren in Boxen mit Außenauslauf gehalten wurden. Die Tiere waren klinisch gesund

und sechs bis sieben Jahre alt. Alle Applikationen erfolgten zwischen 8.00 und 9.00 Uhr morgens an die nüchternen Tiere. Eine Fütterung erfolgte sechseinhalb Stunden nach der Ampicillinverabreichung.

Zur Untersuchung der Ampicillinplasmakonzentration nach oraler Applikation wurde den Hunden zweimal im Abstand von acht Stunden Ampicillin-Tabletten 220-mg-Tabletten der Firma A. Albrecht GmbH & Co. in einer mittleren Dosierung von 34,4 mg/kg KM verabreicht. Je drei Hunde erhielten die Tabletten zusätzlich einmalig in einer mittleren Ampicillindosis von 22,9 und 43,5 mg/kg KM zur Untersuchung der Dosisabhängigkeit der Wirkstoffspiegel. Die verwendeten Tabletten ließen sich gut vierteln, auf eine weitere Zerteilung wurde verzichtet, so daß sich die individuellen Dosierungen geringfügig unterschieden.

Der Wirkstoffgehalt der Tabletten betrug laut Herstellerangaben 220 mg Ampicillintrihydrat, was 190,5 mg freiem Ampicillin entspricht.

Zur Ermittlung der Bioverfügbarkeit wurde den Hunden das Präparat Binotal 2,0 g der Firma Grünenthal intravenös appliziert. Die Trockensubstanz wurde jeweils unmittelbar vor der Applikation im mitgelieferten Lösungsmittel gelöst. Zwischen allen Applikationen lag ein behandlungsfreies Intervall von sieben Tagen.

Die Blutabnahmen erfolgten unmittelbar vor der Verabreichung sowie

- bei intravenöser Injektion 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 Minuten sowie 3,4, 6, 8, 10 und 12 Stunden nach der Ampicillingabe,

- bei oraler Verabreichung der mittleren Dosis 20,40, 60, 90, 120, 150 Minuten sowie 3, 4, 6, 8, 8,5, 9, 9,5, 10 und 12 Stunden nach der Applikation.

Nach oraler Gabe der niedrigen bzw. der hohen Ampicillindosis wurden die Blutabnahmen nach 480 Minuten beendet.

#### Bestimmung der Ampicillinplasmakonzentration

Unmittelbar nach der Blutentnahme wurde das Plasma durch zehnminütige Zentrifugation bei 1500 X g gewonnen und bis zur Aufarbeitung für die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) bei -70 °C gelagert. Die Aufarbeitung erfolgte spätestens eine Woche nach der Probenahme. Die Ampicillinplasmakonzentration wurde unter Verwendung einer spezifischen HPLC-Methode mit UV-Detektion bestimmt (modifiziert nach 5).

Die Aufarbeitung der Proben erfolgte durch Festphasenextraktion, um eine Abtrennung von gegebenenfalls störenden Plasmapbestandteilen und eine Einengung der Proben zu erreichen. 0,45 ml Plasmaprobe wurden mit 2,25 µg Cephalaxin (interner Standard, 22,5 µg/ml in wässriger Lösung) und 0,35 ml Kaliumhydrogenphosphatpuffer (0,067 mol/l, pH 4,5) versetzt. 0,8 ml des Gemisches wurden auf Reversed-Phase-C8-Festphasenextraktionssäulen (Bond Elut, Varian), die mit 2 ml Methanol, 1 ml Aqua dest. und 1 ml Kaliumhydrogenphosphatpuffer konditioniert waren, aufgetragen. Die Säulen wurden mit 1 ml Kaliumhydrogenphosphatpuffer gewaschen und das Ampicillin anschließend mit 0,5 ml Methanol eluiert. Nach Verdampfen des Methanols unter Stickstoff bei 40 °C wurde der Rückstand in 0,25 ml Eluent (s.u.) aufgenommen.

Die Trennung und Quantifizierung von Ampicillin und Cephalaxin erfolgte auf Reversed-Phase-C18-Säulen (Lichrospher 100 RP-18, Merck) bei einer Fließgeschwindigkeit des Eluenten (Kaliumphosphatpuffer 0,067 M:Acetonitril:Methanol 81:10:9 v/v/v, 18-Crown-6-Ether 9 mM; pH 6,3) von 1 ml/min. Das Injektionsvolumen betrug 100 µl, die UV-Detektion erfolgte bei 210 nm.

Zur Eichung wurde Plasma un behandelter Hunde mit 0-100 µg Ampicillin pro ml und 5 µg Cephalaxin pro ml versetzt und wie Proben aufgearbeitet. Für jeden der sechs Eichpunkte wurde der Quotient aus den Flächen des Ampicillin- und Cephalaxinpeaks gebildet und graphisch gegen die Ampicillinkonzentration aufgetragen. Dabei ergab sich über den gesamten Meßbereich eine lineare Beziehung mit Korrelationskoeffizienten von  $r > 0,9999$ .

Tab. 1 Pharmakokinetische Parameter von Ampicillin nach oraler Applikation einer mittleren Dosis von 34,4 mg/kg KM

Hund	1	2	3	4	5	6	$\bar{x} \pm SD$
Dosis	32,7	34,3	35,4	35,0	32,6	36,3	34,4 ± 1,50
C <sub>max</sub>	6,70	6,58	4,54	7,19	3,50	4,35	5,48 ± 1,530
t <sub>max</sub>	60	120	60	90	150	90	95,00 ± 35,071
t <sub>ther</sub>	122,5	192,1	127,7	164,5	159,1	150,5	152,7 ± 25,59
t <sub>lag</sub>	373,1	300,2	360,1	323,4	298,2	322,4	332,9 ± 35,55
λ	0,019	0,013	0,016	0,015	0,014	0,012	0,015 ± 0,0025
HWZ	36,2	52,6	43,2	46,6	51,4	58,3	48,05 ± 7,785
AUC	671,5	1026,2	580,9	975,4	693,8	743,1	781,8 ± 178,31
BV	19,8	29,3	12,1	22,9	15,4	18,7	19,7 ± 5,99

Dosis (mg/kg)  
**C<sub>max</sub>** maximale Plasmakonzentration [µg/ml]  
**t<sub>max</sub>** Zeit bis zum Erreichen des Plasmamaximums [min]  
**t<sub>ther</sub>** Zeit, über die therapeutische Wirkspiegel aufrechterhalten werden [min]  
**t<sub>lag</sub>** Zeit, in der therapeutische Wirkspiegel zwischen zwei Applikationen unterschritten werden [min]  
λ terminale Eliminationskonstante [min<sup>-1</sup>]  
HWZ Halbwertszeit [min]  
AUC Area under the curve [µg x min/ml]  
BV Bioverfügbarkeit [%]

Anhand der Regressionsgeraden konnten die Ampicillinkonzentrationen der Proben aus dem Flächenverhältnis des Analyten und des internen Standards bestimmt werden.

#### Ermittlung der pharmakokinetischen Kenndaten von Ampicillin

Die pharmakokinetischen Kenndaten von Ampicillin wurden aus den ermittelten Plasmakonzentrationen von 0 bis 480 Minuten berechnet.

Die Eliminationshalbwertszeit errechnet sich aus  $\ln 2/\lambda$ . Dabei ist λ die terminale Eliminationskonstante und entspricht der Steigung des terminalen Kurvenabschnittes bei semilogarithmischer Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Ampicillinplasmakonzentration.

Die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve von Null bis Unendlich ( $AUC_{0-\infty}$  [µg x min/ml]) wurde nach der linearen Trapezregel bestimmt. Die Fläche vom letzten Meßzeitpunkt (t<sub>n</sub>) bis Unendlich wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$AUC_{(t_n \rightarrow \infty)} = C_n/\lambda$$

Die Bestimmung der Konzentration C<sub>0</sub> zum Zeitpunkt der Applikation (t<sub>0</sub>) nach intravenöser Verabreichung erfolgte durch lineare Extrapolation der ersten beiden gemessenen Ampicillinkonzentrationen (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>) nach folgender Gleichung:

$$C_0 = (C_1 - C_2)(t_1 - t_0)/(t_2 - t_1) + c,$$

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation wurde als prozentualer Anteil der AUC<sub>o</sub> eines Einzeltieres von seiner eigenen AUC<sub>i.v.</sub> berechnet. Die maximale Plasmakonzentration C<sub>max</sub> [µg/ml] und die Zeit bis zum Erreichen des Plasmamaximums t<sub>max</sub> [h] wurden direkt aus den Verläufen des Ampicillinplasma-Spiegels jedes einzelnen Tieres abgeleitet.

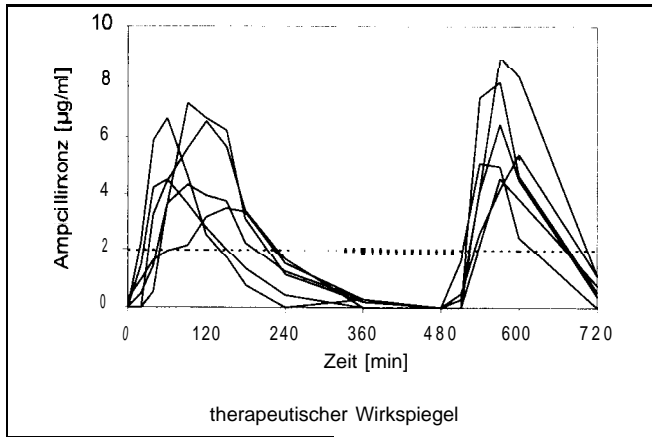


Abb. 1 Verlauf des Ampicillinplasmaspiegels nach zweimaliger oraler Verabreichung von 34,4 mg/kg KM im Abstand von acht Stunden an sechs Beaglehunde

### Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die ermittelten klinisch relevanten pharmakokinetischen Parameter von Ampicillin nach oraler Applikation einer mittleren Dosis von 34,4 mg/kg. Ebenfalls aufgeführt sind die individuellen Dosen, die aufgrund der begrenzten Teilbarkeit der Tabletten nicht einheitlich sind.

Die Verabreichung von Ampicillin-Tabletten resultierte bei allen Hunden in einer Ampicillinplasmakonzentration, die über der Grenzkonzentration von 2 µg/ml für sensible Keime lag. Diese Konzentration wurde bei fünf Hunden innerhalb der ersten Stunde nach der Verabreichung überschritten, lediglich Hund 5 erreichte erst nach 90 Minuten eine Ampicillinplasmakonzentration von knapp über 2 µg/ml. Bei diesem Tier war insgesamt ein deutlich flacherer Kurvenverlauf zu verzeichnen, was sich auch in der mit Abstand niedrigsten Cmax widerspiegelt, die erst nach 150 Minuten, bei den anderen Versuchstieren nach 60-120 Minuten erreicht wurde. Die aus den Meßwerten abgeleiteten Maximalblutspiegel lagen mit einem Mittelwert von 5,5 µg/ml (3,5-7,2 µg/ml) um das 2,8fache über dem erforderlichen therapeutischen Blutspiegel. Wirksame Blutspiegel von

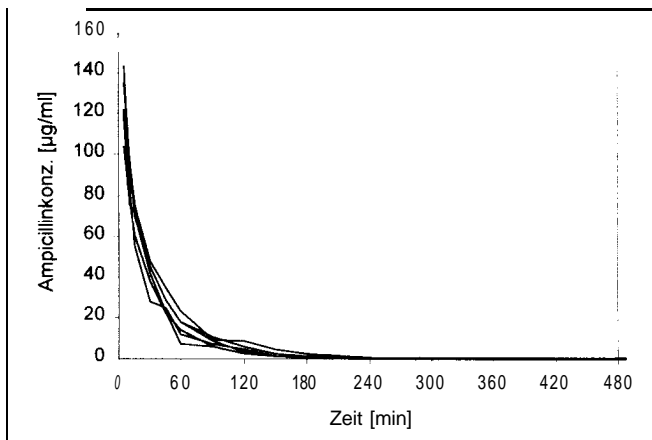


Abb. 2 Verlauf des Ampicillinplasmaspiegels nach intravenöser Verabreichung von 34,4 mg/kg KM an sechs Beaglehunde

Tab. 2 Vergleich pharmakokinetischer Parameter von Ampicillin nach oraler Applikation unterschiedlicher Dosen

Dosis	21,7-23,6mg/kg	32,6-36,3mg/kg	42,7-44,1mg/kg
Cmax	5,24 ±0,201	5,48 ±1,530	10,96 ±1,960
tmax	100,0±17,32	95,0 ±35,07	110,0 ± 17,32
tther	137,1 ± 19,9	152,7 ± 25,6	184,0 ± 14,08
AUC <sub>0-∞</sub>	642,9 ±67,00	781,8 ±178,31	1376,4 ± 262,51

>2 µg/ml wurden im Mittel über 153 Minuten aufrechterhalten (123-192 Minuten). Bei keinem Tier war acht Stunden nach Applikation des Testpräparates noch Ampicillin im Plasma nachweisbar (Abb. 1).

Zu diesem Zeitpunkt wurde das Präparat entsprechend der Dosierungsempfehlung erneut appliziert. Nach der zweiten Applikation zeigte sich ein vergleichbarer Blutspiegelverlauf, wobei etwas höhere, nicht jedoch signifikant unterschiedliche Spitzenblutspiegel im Bereich von 4,56-8,92 µg/ml und durchschnittlich von 6,41 ± 1,72 (X ± SD) nach 60-120 Minuten erreicht wurden (Abb. 1). Bei Hund 5, der im ersten Dosierungsintervall relativ niedrige Blutspiegel aufwies, lag nach der zweiten Gabe der Spitzenspiegel mit 6,47 µg/ml deutlich höher und im Bereich der Mittelwerte aller Tiere. Auf eine weitere phar-

Tab. 3 Resistenz von Ampicillin -Angaben in Prozent Ampicillin-resistenter Stämme (MHK >2 µg/ml) bezogen auf die Gesamtzahl untersuchter Stämme (Zahlen in Klammern). Modifiziert nach Trolldenier (8)

Keimart	Hund	Katze
Actinobacillus spp.		18(11)
<i>Clostridium perfringens</i>	13 (397)	6 (156)
<i>Escherichia coli</i>	62 (1318)	60 (759)
Koliforme	60 (30)	
<i>Enterococcus</i> spp.	15 (26)	
<i>Klebsiella</i> spp.	92 (12)	
<i>Micrococcus</i> spp.	42 (43)	58 (12)
<i>Pasteurella</i> spp.		14 (22)
<i>Pasteurella haemolytica</i>	14 (14)	
<i>Pasteurella multocida</i>	17 (83)	13 (80)
<i>Proteus</i> spp.	61 (126)	53 (17)
<i>Pseudomonas</i> spp.	83 (140)	77 (26)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	97 (115)	
<i>Salmonella</i> spp.	36 (36)	
<i>Salmonella enteritidis</i>	20 (15)	
<i>Salmonella typhimurium</i>	50(26)	60 (20)
<i>Staphylococcus</i> spp.	42 (1048)	27 (187)
<i>Staphylococcus aureus</i>	54 (826)	44 (91)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	59 (51)	47 (36)
<i>Staphylococcus intermedius</i>	58 (494)	59 (34)
<i>Staphylococcus xylosus</i>	22 (18)	
<i>Streptobacillus</i> spp.	26 (39)	
<i>Streptococcus</i> spp.	31 (463)	39(117)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	46(11)	

makinetische Auswertung des zweiten Dosisintervalls wurde aufgrund der zu geringen Anzahl an Meßpunkten verzichtet. Bis zum erneuten Anstieg der Plasmakonzentration über den therapeutischen Wirkspiegel lag die Ampicillinkonzentration im Mittel 333 Minuten unter 2 µg/ml (298-380 Minuten).

Die Halbwertszeit nach oraler Applikation des Prüfpräparates wurde mit 48 (36,2-58,3) Minuten ermittelt und entspricht damit den in der Literatur zu findenden Werten (2).

Die Bioverfügbarkeit des Präparates wurde für jedes Tier aufgrund des individuellen Blutspiegelverlaufs nach intravenöser bzw. oraler Applikation identischer Ampicillindosen ermittelt. Sie liegt mit 19,7% (12,05-29,32) im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Bioverfügbarkeit von Ampicillin nach oraler Applikation an Hunde (6). Die Blutspiegelverläufe und die mittlere Resorptionszeit von durchschnittlich 93,1 Minuten zeigen eine hinreichend schnelle Resorption des bioverfügbaren Ampicillins nach oraler Gabe an.

Nach intravenöser Gabe der gleichen Dosis wurden zum ersten Meßzeitpunkt nach fünf Minuten Spitzenkonzentrationen von durchschnittlich 124 µg Ampicillin pro ml erreicht. Nach einem schnellen Abfall lag die mittlere Ampicillinkonzentration nach sechs Stunden unter der Nachweisgrenze von 0,2 µg/ml (Abb. 2).

Die Dosisabhängigkeit der resorbierten Ampicillinmenge spiegelt sich in der AUC (643,782 bzw. 1376 µg x min/ml bei einer mittleren Dosis von 22,9; 34,4 und 43,5 mg/kg KM) und der Zeitdauer, über die therapeutisch wirksame Spiegel aufrechterhalten werden (137, 153 bzw. 184 Minuten), wider (Tab. 2).

## Diskussion

Die Penicilline gehören zu den ältesten Antibiotika. Sie hemmen die Zellwandsynthese proliferierender Keime. Ampicillin, das bereits seit 1961 in der Humanmedizin eingesetzt wird, zählt wie Amoxicillin zu den Aminopenicillinen, die säurestabil und daher oral anwendbar sind. Aminopenicilline sind bakterizid wirkende Breitspektrumantibiotika, die auch gegenüber gramnegativen Enterobakterien wirksam sind, während *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiellen- und Proteus-Stämme als resistent einzuschätzen sind (3). Primär resistent sind alle β-Laktamase-produzierenden Erreger. Aminopenicilline werden eingesetzt zur Behandlung von Infektionen des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes mit grampositiven und gramnegativen Erregern (3). In der vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) 1993 durchgeführten Resistenzbewertung werden Enterobakterien, die durch Ampicillinkonzentrationen von  $\leq 2$  µg/ml im Wachstum gehemmt werden, als sensibel eingeschätzt. Für die empfindlicheren Staphylokokken und Streptokokken gelten Grenzwerte von 0,1 bzw. 0,125 µg/ml (7). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die 1995 ermittelte Empfindlichkeit verschiedener Keimarten gegenüber Ampicillin. Als sensibel wurden beim Hund insbesondere *Clostridium perfringens*, Enterokokken, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Salmonella enteritidis* bewertet, bei denen weniger als 20% der getesteten Stämme als intermediär oder resistent eingeschätzt wurden (8).

Die in der vorliegenden Studie ermittelte orale Bioverfügbarkeit von Ampicillin aus Ampicillin-Sleecol® 220-mg-Tabletten betrug durchschnittlich 20%. Trotzdem wurden bei allen untersuchten Tieren aufgrund einer zügigen Resorption des bioverfügbaren Anteils bereits innerhalb von 20 bis 90 Minuten therapeutische Blutspiegel von  $>2$  µg/ml erreicht. Die wirksamen Spiegel wurden dosisabhängig bis zu drei Stunden aufrechterhalten. Danach muß bei Einhaltung der Dosierungsempfehlung nach der Ampicillin-Monographie (4) von 10-40 mg/kg KM alle acht Stunden mit einer mehrstündigen Phase gerechnet werden, in der die Ampicillinplasmakonzentration unter 2 µg/ml, d.h. unter der gegen sensible Enterobakterien wirksamen Konzentration liegt. Dieser Effekt ist jedoch nicht unerwünscht, da Ampicillin nur gegenüber proliferierenden Keimen bakterizid wirksam ist, nichtproliferierende Erreger sind unempfindlich. Diese Erreger treten in der wirkstofffreien Periode "synchronisiert" in eine Vermehrungsphase ein, so daß sie sich im zweiten Dosierungsintervall in einer empfindlichen Phase befinden. Gegenüber grampositiven Kokken kann zudem mit einem bis zu drei Stunden andauernden postantibiotischen Effekt gerechnet werden (1), so daß anzunehmen ist, daß die Wirkung des Antibiotikums auch nach Abfall des Plasmaspiegels unter wirksame Konzentrationen anhält. Das empfohlene Dosierungsintervall von acht Stunden sollte jedoch nicht verlängert werden. Aufgrund der für Ampicillin charakteristischen relativ schnellen Elimination mit einer Halbwertszeit von unter einer Stunde ist bei dem vorgesehenen Dosierungsschema keine Kumulation zu erwarten. Aufgrund der deutlichen Überschreitung der minimalen Hemmkonzentration kann davon ausgegangen werden, daß auch am Wirkort ausreichend hohe, bakterizide Ampicillinkonzentrationen erreicht werden. Eine Dosisabhängigkeit des resorbierten Ampicillins war vor allem zwischen der niedrigen (22,9 mg/kg KM) und der hohen Dosis (43,5 mg/kg KM) zu beobachten. Sie spiegelt sich sowohl in der AUC als auch in der maximalen Plasmakonzentration und der Zeitdauer, in der wirksame Spiegel aufrechterhalten werden, wider. Auch mit der niedrigen Dosis im Bereich von 23 mg/ml werden wirksame Blutspiegel erreicht. Da die Elimination von Ampicillin einer Kinetik erster Ordnung folgt (s. Abb. 1), verhielt sich die durch eine Dosissteigerung erreichbare Verlängerung der Zeit, in der wirksame Blutspiegel vorliegen, nicht linear zur Dosissteigerung. So wurde die Wirkung in der vorliegenden Studie bei einer Dosissteigerung um 90% lediglich um 34% verlängert.

## Resümee

Aufgrund der Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, daß nach oraler Verabreichung von Ampicillin-Sleecol® 220-mg-Tabletten im untersuchten Dosisbereich bei Hunden ausreichend hohe und lang anhaltende Wirkstoffspiegel erreicht werden.

In der Ampicillin-Monographie wird eine orale Dosierung von 10-40 mg Ampicillin pro kg Körpergewicht dreimal täglich empfohlen. Die Untersuchungen haben gezeigt, daß schon mit ca. 23 mg/kg KM therapeutisch wirksame Ampicillinkonzentrationen von  $>2$  µg/ml erzielt werden. Durch eine Dosiserhöhung auf 34,4 mg/kg KM bzw. 43,5 mg/kg KM kann die Plasmakonzentration gesteigert werden. Damit lassen sich auch weniger sensitive (inter-

mediär empfindliche) Keime erreichen und die Zeit, über die wirksame Spiegel aufrechterhalten werden, verlängern.

#### LITERATUR

1. Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craig WA. Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 28-37.
2. Fraser CM, Bergeron JA, eds. Chemotherapeutics. In: *The Merck Veterinary Manual*. Rahway, NJ, USA: Merck & Co. Inc. 1991; 1424.
3. Kroker R. Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen Ampicillin. In: *Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, Hrsg. Berlin, Hamburg: Parey 1997; 220.
4. Monographie Ampicillin, Bundesanzeiger Nr. 148, 1986.
5. Nelis HJ, Vandenbranden J, Verhaeghe B et al. Liquid chromatographic determination of ampicillin in bovine and dog plasma by using a tandem solid-phase extraction method. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1606-10.
6. Prescott JF, Baggot JD, eds. Beta-lactam antibiotics – penam Penicillins. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Ames: Iowa State University Press 1993; 92.
7. Trolldenier H. Resistenzbewertung veterinärmedizinischer bakterieller Erreger, Auswertung 1993. *BgVV-Hefte* 10/1995.
8. Trolldenier H. Resistenzsituation 1995, Teil 1 Ampicillin/Amoxicillin. *Deutsches Tierärzteblatt*, 1997; 45 (1): 84.

Dr. Katharina Kluge  
Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie  
Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig  
An den Tierkliniken 15  
D-04103 Leipzig