

Karl-Marx-Universität Leipzig
Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin
Wissenschaftsbereich Innere Medizin und Pathophysiologie
(Leiter: OVR Prof. Dr. sc. med. vet. M. Schäfer)
Zwickauer Straße 53, Leipzig 7010, DDR

**Sachverständigengutachten
über die klinische Dokumentation zum Tierarzneimittel
D Y S T I C U M
des VEB Tierarznei Weinböhla (DDR)**

Gutachter: Ob.-Vet.-Rat Prof. Dr. sc. M. Schäfer

Leipzig, am 14. 12. 1987

gez. Schäfer
OVR Prof. Dr. sc. med. vet.
M. Schäfer, ord. Professor für
Innere Veterinärmedizin

1. Einführung

Das Durchfallgeschehen ist eines der häufigsten Krankheitsbilder, das bei Neugeborenen und Jungtieren unabhängig von Tierart, Nutzungsrichtung und Haltungsform beobachtet werden kann und tierärztliche Hilfe erfordert. Auch beim adulten Tier sind Verdauungsstörungen, die mit Diarrhoe einhergehen, keine seltene Erscheinung. Die Ursachen dafür sind mannigfaltig und besonders beim Jungtier meist nicht in einem spezifischem Agens zu suchen. Eine spezifische, gegen den mikrobiellen Erreger gerichtete Behandlung ist deshalb vielfach nicht möglich, eine kritiklose Chemotherapie kann sogar den Schaden vergrößern, indem auch die intakte Darmflora geschädigt und andererseits die Gefahr einer Resistenzentwicklung immer mehr vergrößert wird.

Dem komplexen Geschehen der Entstehung und Entwicklung der Durchfallerkrankungen Rechnung tragend, gebührt der begründeten pathogenetischen Therapie ein zentraler Platz. Diese muß sich das Ziel stellen, im Verdauungstrakt vorhandene Schadfaktoren unwirksam zu machen, die am Darm ablaufenden pathologischen Reaktionen zu unterbrechen und so günstige Voraussetzungen für den Heilungsvorgang zu schaffen. Darüber hinaus erstreckt sich natürlich die Einflußnahme auf die Stabilisierung bzw. Wiederherstellung des inneren Milieus.

Trotz eines breiten Angebots an Methoden und Arzneimitteln zur Therapie von Enteritiden mangelt es an solchen, die unter Verzicht von Chemotherapeutika eine möglichst komplexe pathogenetische Beeinflussung versprechen sowie gut verträglich und nicht mit Rückstandsproblemen behaftet sind. Die in natürlichen Produkten vorkommenden Huminsäuren sind auf ihre Brauchbarkeit für eine derartige Zielstellung näher untersucht worden. Mit DYSTICUM wird nunmehr ein Arzneimittel auf dieser Grundlage zur Therapie und Prophylaxe von Verdauungsstörungen vorgeschlagen.

2. Chemische Eigenschaften und pharmakologisch - toxikologische Wirkungen von Huminsäuren

Die Huminsäuren stellen polyvalente, schwache organische Säuren dar, die freie phenolische Hydroxyl- und Carboxylgruppen enthalten und hauptsächlich adsorptive Eigenschaften, Kationenaustauschereffekte sowie Eigenschaften zur Metallkomplexbildung besitzen. Die in der DDR auf der Grundlage von natürlichen Braunkohlevorkommen hergestellten Huminsäuren (VEB Tierarznei Weinböhla) zeigen in ihrer elementaren Zusammensetzung (C, H, O, N- Gehalt) eine Äquivalenz gegenüber anderen Kohlehuminsäuren.

Die Huminsäuren vermögen trotz begrenzter Adsorptionskapazität im Vergleich mit Carbo medicinalis

infolge ihrer chemischen Reaktivität und biologischen Aktivität in vivo sowie ihrer Austauschereigenschaften vor allem N^+ -kationide organische Verbindungen im Magen-Darm-Kanal ab- bzw. umzubauen oder zu eliminieren.

Folgende pharmakologisch-toxikologische Kriterien bilden die Grundlage für die medizinische Anwendung von Huminsäuren:

- Schleimhautabdeckende und adstringierende Wirkung im Magen-Darm-Trakt.
Die Huminsäuren als Makrokolloide decken geschädigte Mukosazellen und periphere Kapillaren ab, so z. B. bei Infektionen, Schadstoffrückständen im Futter bzw. bei Futterumstellungen. Sie verringern bzw. verhindern damit die Resorption toxischer Metaboliten aus dem Darmlumen in die Lymph- bzw. Blutbahn. Nachfolgend werden auch die peripheren Nervenendigungen durch die kolloidale Schutzfunktion der Huminsäuren ruhiggestellt, so daß die Ausbildung eines physiologischen Darmtonus beschleunigt wird.
- Antiresorptive und adsorptive Wirkung.
Die Chelat- bzw. Clathratstrukturen der Huminsäuren führen bei der Applikation definierter Huminsäuren beim Warmblüter weder im Magen noch im Dün- oder Dickdarmbereich zur Eigenresorption. Dagegen werden vorwiegend kationide Noxen (z. B. Eiweißtoxine, toxische Rückstände) unter Umgehung der Blutbahn über die Faeces wieder eliminiert. Huminsäuren besitzen toxisch-depressive Effekte an der Ratte gegenüber relevanten Noxen sowohl bei akuter sowie auch bei subchronischer oraler Belastung. Die adsorptiven Eigenschaften der Huminsäuren sind strukturspezifisch und betreffen vorwiegend kationische Verbindungen.
- Antibakterielle und viruzide Wirkung.
Definierte Huminsäuren, besonders auf phenolischer Basis, wirken gegenüber Mikroben einerseits in Form einer katalytischen Beeinflussung des Stoffwechsels (besonders Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel) und verursachen dabei eine Schädigung gegenüber der Bakterienzelle bzw. dem Virus (Klöcking und Mitarb., 1975) (38). Für die Diffusion in die Zelle ist die Gegenwart eines Transmitters erforderlich. Darüber hinaus besteht ein zweiter Effekt in der interionischen Bindung hochmolekularer Eiweißfraktionen (Toxine) von Infektmikroben. Damit wird deren toxische Wirkung auf die physiologischen Vorgänge der Schleimhautzellen, z. B. im Magen-Darm-Bereich, stark gehemmt bzw. sogar verhindert. Auch Darmmikroben können dann durch diesen Effekt betroffen werden, wenn ihr Stoffwechsel, z. B. durch exogene Noxen verschiedener Art geschädigt wurde. Die antibakteriellen bzw. viruziden Eigenschaften von Huminsäuren werden weitgehend von ihrer chemischen Grundstruktur bestimmt. Dabei nimmt mit zunehmender Molmasse und Verringerung besonders der Anzahl der funktionellen phenolischen OH-Gruppen diese Aktivität ab.

- Para-immunologische Wirkung der Huminsäuren.

Sie wird durch den Inducer-Effekt der phenolischen Komponente der Huminsäuren verursacht und bildet die Grundlage für den Einsatz von Huminsäuren bei bedingt alimentären Infektionen (s. besonders Faktorenkrankheiten in der Jungtieraufzucht).

Die genannten pharmakologischen Effekte der Huminsäuren sind bei oraler Applikation die Basis für ihre Anwendung bei Jungtieraufzuechterkrankungen, vor allem zur Enteritisbehandlung.

2.1 Toxizitätskriterien und Verträglichkeit von Huminsäuren

Die akuten Toxizitäten von Huminsäuren und Natriumhumaten an Ratte, Maus und Hund bei enteraler und parenteraler Applikation liegen innerhalb verschiedener Toxizitätsintervalle. Der Grenzwert der DL₅₀ für Huminsäuren im oralen Test bei Ratte und Hund liegt über 11500 mg/kg KM. Damit können die Huminsäuren bei oraler Verabreichung als nicht toxisch eingestuft werden.

Andere Verhältnisse liegen jedoch bei parenteraler Applikation vor. Für wasserlösliche Natriumhumate konnte die DL₅₀ akut i.p. für die Ratte mit 163,5 mg/kg KM (männlich) bzw. 205,8 mg/kg KM (weiblich), die DL₅₀ akut i.v. für die Ratte geschlechtsspezifisch mit 55,8 mg/kg KM (männlich) bzw. 58,5 mg/kg KM (weiblich) ermittelt werden (Hajo, 1978). Für die Maus liegen die vergleichbaren Toxizitäten bei 77,9 mg/kg KM (männlich) bzw. 90,8 mg/kg KM (weiblich). Bei der allgemeinen Einstufung von Wirkstoffen in Toxizitätskategorien bewegen sich die wasserlöslichen Natriumhumate damit an der Grenze von mindertoxisch (i.p.) zu toxisch (i.v.).

Subchronische Toxizitätsuntersuchungen (orale Verträglichkeit) mit Huminsäurekonzentraten und Natriumhumaten an der Ratte und Hund führten auch bei einer Maximaldosierung von 3000 ppm in der täglichen Futtermenge über 90 Tage zu toxikologisch unbedenklichen Befunden anhand ausgewählter Toxizitätskriterien.

Auch die orale Verträglichkeit von Huminsäurekonzentraten und Natriumhumaten bei subchronischen Fütterungsversuchen am Kalb und Läufer Schwein (Dosierung 500 und 3500 mg/kg KM) ist als sehr gut einzuschätzen und unterstreicht die klinisch-toxikologische Unbedenklichkeit der Huminsäuren, auch bei Dauerverabreichung an Nutztiere. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, Huminsäuren bei Jungtieraufzuechterkrankungen insbesondere den Verdauungsstoffwechsel (Diarrhoe bzw. Dysenteriekomplex) betreffend, auf Grund ihrer pharmakodynamischen Eigenschaften sowohl in Metaphylaxe als auch

Therapie einzusetzen.

Bei der Anwendung von Huminsäuren auch in hoher Dosierung und bei Dauerapplikation (Jungrinder bis 200 und Kälber bis 30Tage) sind bisher pharmakologische Nebenwirkungen, toxische Effekte oder Sensibilisierungen in Form allergischer Reaktionen nicht aufgetreten. Auch sind die hochmolekularen Huminsäuren hinsichtlich ihres rückstandstoxikologischen Verhaltens für eine medizinische Anwendung sowohl in Prophylaxe als Therapie als unbedenklich einzuordnen, da nur Spurenkonzentrationen niedermolekularer Anteile der Resorption aus dem Magen-Darm-Bereich unterliegen.

3. Tierarzneimittel DYSTICUM

Zusammensetzung:

Humocarb, formuliert	90,0 g
Huminsäurekonzentrat	5,0 g
Aluminium-Magnesium-Silikat	5,0 g

Die Huminsäuren werden als Solitärwirkstoff in einer Konzentration von (55 + 5) % bezogen auf Trockenmasse eingesetzt.

Die Kombination mit Aluminium-Magnesium-Silikat wird damit begründet, daß dieses Antazidum auf Grund seiner hohen Säurebindungskapazität vorzugsweise im Magen wirksam wird und somit bewirkt, daß die Bindungskapazität der Huminsäuren nicht bereits während der Magenpassage abgesättigt wird.

DYSTICUM hat sich bei gesunden und kranken Tieren (Kälber, Jungrinder, Hunde, Katzen, Heimtiere, Zootiere, Pferde) als gut verträglich erwiesen. Lediglich bei Hunden mit Gastritis kann die orale Eingabe Erbrechen auslösen, was aber keine spezifische Wirkung des Mittels ist (Schwarz (K3)). Toxische Effekte waren nicht nachweisbar und konnten auf Grund der erfolgten Toxizitätsprüfung am Labortier auch nicht erwartet werden. Für eine parenterale Applikationsform ist DYSTICUM nicht vorgesehen.

Bis 1985 wurde das Präparat als Kalumin bzw. Kalumat bezeichnet und in Pulverform vertrieben. Ab 1986 lautet die Bezeichnung DYSTICUM und das Präparat kommt als Granulat zur Anwendung. Negativäußerungen in den erstellten Gutachten (Kahlich (K1)1977/Sachse (K2)1977/Schwarz (K3)1980) bezüglich der Applizierbarkeit des Präparates wurden vom Hersteller (VEB Tierarznei Weinböhla) aufgegriffen und durch technologische Veränderungen im Herstellungsprozeß weitestgehend abgestellt.

So konnte durch eine schonende Vakuumtrocknung eine bessere Benetzbarkeit und Resuspendierbarkeit des Präparates erreicht werden; eine Erhöhung der Mahlfeinheit der einzelnen Bestandteile führte zu einer deutlich verbesserten Standzeit der angerührten Suspension.

4. Klinische Dokumentation

Die klinische Prüfung von Kalumat erfolgte mit dem Ziel der therapeutischen Beeinflussung und Prophylaxe von Verdauungsstörungen (Enteritiden, Gastroenteritiden) bei Kälbern und Junggrindern, Pferden, Klein- und Heimtieren sowie in der Zootierpraxis.

4.1 Anwendung von DYSTICUM bei Kälbern und Junggrindern

Die Untersuchungen wurden unter Bedingungen der tierärztlichen Praxis in spezialisierten Anlagen der Kälber- und Junggrinderaufzucht, Kälberabteilungen von Milchviehgroßanlagen sowie bei traditioneller Rinderhaltung durchgeführt. Die Verabreichung des Präparates an Kälber bereitete keine Schwierigkeiten, wenn es mit der Tränkmilch gut vermischt wurde und nicht als Pulver noch auf der Oberfläche schwimmt. Bei Massenbehandlungen hat sich die Herstellung eines Breis bewährt, der der Tränkmilch der einzelnen Tiere unmittelbar vor dem Tränken leicht zugesetzt werden konnte. Die veränderte Farbe der Tränke hatte keine Auswirkungen auf die Tränkfrequenz der Tiere. Bei bestehender Inappetenz mußte das Präparat in suspensierter Form mit einer Flasche zwangsverabfolgt werden.

Bei Junggrindern mit erhaltener Futteraufnahme wurde das Pulver ins Konzentratfutter eingemischt. Lagen jedoch stärkere Abweichungen im Allgemeinbefinden verbunden mit Inappetenz vor, blieb nur der Weg einer Zwangsapplikation per Flasche, Irrigator oder Sonde.

Von Sachse (KO2) wurden zunächst 23 Kälber mit Kalumat behandelt, bei denen durch Tränkfehler (zu kalte Tränke, übermäßiges Angebot) eine Diarrhoe provoziert worden war. Der sofortige Arzneimittelsatz von 25,0 g Kalumat pro Tag nach Auftreten erster Durchfallerscheinungen bewirkte, daß nach 3 - 5 Tagen eine breiige und sogar geformte Kotkonsistenz erreicht wurde. Die eingeschränkte Tränkmilchaufnahme war nach spätestens 7 Tagen überwunden. Die vergleichende Behandlung von vier Kälbern dieser Gruppe mit anderen Präparaten (Agramin neu, Ursovit und Rindergammaglobulin) erwies sich dagegen als weniger wirkungsvoll, da zwei Tiere der Krankheit erlagen und die Sektion eine katarrhalische Gastroenteritis nachwies. Die übrigen zwei Tiere waren erst nach 10 Tagen wieder klinisch gesund. Diese vergleichenden Untersuchungen zeugen davon, daß die Noxen schwerwiegend waren und

die ausgelöste Erkrankung unbedingt eine therapeutische Einflußnahme erforderlich machte.

In weiteren Untersuchungen hat Sachse (K 01) 74 Erkrankungsfälle mit Tagesdosen von 25,0 g Kalumat behandelt und konnten bei den meisten Tieren nach drei Tagen die Heilung feststellen. Ein Behandlungserfolg war nur bei fünf Kälbern in diesem Zeitraum noch nicht eingetreten, weshalb die Therapie mit erhöhter Dosis (50,0 g) über weitere drei Tage fortgesetzt werden mußte. Da im darauffolgenden Zeitraum in einigen Fällen Rezidive zur Beobachtung gelangten, wurde dazu übergegangen, die Therapie generell mit 25,0 g Kalumat über zehn Tage fortzusetzen.

Beim Auftreten eines massiven Durchfallgeschehens, hervorgerufen durch E. coli Serotyp 252, reichte die Behandlung mit 30,0 g Kalumat pro Tag allerdings als alleinige Therapie nicht aus. Allerdings stellte Kahlich (K 01) fest, daß durch die Kalumatbehandlung die Entwicklung einer Exsikkose eingeschränkt und die Krankheitsdauer verkürzt wurde.

Aus den vorliegenden labordiagnostischen Befunden und der Tatsache, daß die Behandlung über die Tränke erfolgte, geht hervor, daß die Kalumatbehandlung jeweils bei Tieren mit leichteren Formen einer Durchfallerkrankung oder zu einem Zeitpunkt erfolgte, zu dem noch keine schwerwiegende Veränderungen im Organismus eingetreten waren. Aus diesen Gründen fällt es schwer, die therapeutischen Grenzen des alleinigen Kalumateinsatzes zu bestimmen und Empfehlungen abzuleiten, ab wann auf eine Diättränke und andere Maßnahmen nicht verzichtet werden kann und darf. Sicher bedarf es auch der weiteren Prüfung möglicher Wechselbeziehungen zwischen Elektrolyttränke mit und ohne NaHCO_3 - Zusatz und Kalumat-Behandlung. Aus diesen Gründen muß gegenwärtig der Hämokonzentration und auftretenden Azidose durch die Infusion entsprechender Lösungen begegnet werden.

Besonders aussagekräftig sind die zahlreichen Untersuchungen zur Wirksamkeit von Kalumat bei prophylaktischer Anwendung. (Sachse K 02). Als Dosis erhielten Kälber bis zum 28. Lebenstag 5,0 g Kalumat und ältere Tiere 10,0 g. Ab 17. Woche wurde die Menge von 25,0 g als prophylaktische Dosis gewählt. Darüber hinaus kamen auch höhere Dosierungen bei der Lösung verschiedener Fragestellungen zur Anwendung.

Voraussetzung für die prophylaktische Anwendung von Kalumat waren folgende Feststellungen:

- Die tägliche Gabe von Kalumat hatte bei den Kälbern und Jungrindern keine Verminderung der Futteraufnahme zur Folge.
- Der Kot nahm zwar eine schwarzbraune Färbung an und konnte eine festere Konsistenz erhalten,

der Gesundheitszustand wurde aber nicht beeinträchtigt. Hinweise auf Obstipationen sind den Unterlagen der Prüfer nicht zu entnehmen.

- Hämatologische und klinisch-chemische Kennwerte des Blutes änderten sich auch bei Dauerapplikation nicht im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren.

Die Kalumat-Prophylaxe begann Sachse (K O2) mit der Umstallung der Kälber in den Kälberstall. Da die Einstellung in Gruppen erfolgte, konnten immer vergleichende Tiere unbehandelt bleiben. Von 33 Kontrolltieren erkrankten in der Folgezeit 14 mit Durchfallerscheinungen, während nur bei zwei von 38 behandelten Diarrhoe beobachtet werden konnte. In der Jungrinderabteilung war innerhalb von vier Monaten bei 30 Tieren unter Kalumat keine Diarrhoe feststellbar, bei den 30 Kontrolltieren in fünf Fällen.

Kahlich (K O1) setzte Kalumat bereits ab 2.-3. Lebenstag in Mengen von 15,0 g pro Tier und Tag ein. Im Beobachtungszeitraum von 24 Tagen erkrankten in der Kontrollgruppe 87,7 % mit durchschnittlich 3,3 Erkrankungstagen mit Anzeichen einer Diarrhoe. Von jeweils 150 Kälbern mit Kalumatbehandlung waren es 76,0 % bei 2,3 Krankheitstagen und bei Kalumateinsatz mit Vitamin A 70,0 % bei 2,6-tägiger Krankheitsdauer.

Die Applikation von 25,0 g ab 2. Lebenstag wirkte sich auch in Versuchen von Sachse (K O2) bei 41 Kälbern noch günstiger auf das Morbiditätsgeschehen aus (12 Erkrankungen im Vergleich zu 55 Erkrankungen bei 43 Kälbern im Verlauf der ersten 2 Lebensmonate).

Die tägliche Behandlung mit Kalumat in prophylaktischen oder therapeutischen Dosen bewirkte außerdem höhere Lebenstagszunahmen. Die Tatsache, daß bereits in den ersten 24 Lebenstagen tägliche Zunahmen an Körpermasse von 640 g im Vergleich zu 510 g bei den Tieren ohne Kalumatversorgung zu beobachten waren, erklärt sich sicher in erster Linie mit der höheren Morbiditätsrate, längeren Krankheitsdauer und längeren Rekonvaleszenzperiode im Anschluß an die Erkrankung bei den unbehandelten Kontrolltieren. Die Kalumatversorgung verhinderte dagegen das Auftreten der Erkrankung oder milderte ihren Verlauf.

4.2. Anwendung von Kalumat bei Klein- und Heimtieren

Von Schwarz (K O3), Bartels (K 11), Kröll (K O5) und Niemand (K O6) wurden insgesamt an 353 Hunden, 38 Katzen und 14 Kleinsäugetieren klinische Erfahrungen mit Kalumat gesammelt. Die Hauptindikation waren Durchfallerkrankungen unterschiedlicher Genese. Weiterhin wurden Fälle mit Vergiftungsverdacht

sowie verdauungsbedingte Haar- und Pigmentmängel versuchsweise behandelt.

Die Dosis richtete sich nach der Größe des Tieres und lag zwischen 3,0 g (1 mal täglich 1 Teelöffel) für kleine Hunde bis 3 kg KM und Katzen und 25,0 g (zweimal täglich 1 Eßlöffel) für große Hunde über 25 kg KM. Die Verabreichung erfolgte über das Futter. Bei Futterverweigerung wurde das Mittel mit Hafer- oder Reisschleim vermischt zwangsweise verabfolgt, wobei es nach Eingabe mit Löffel oder Spritze stets abgeschluckt wurde. Schwierigkeiten bereitete die Applikation bei Gastroenteritis insofern, als des öfteren nach der Eingabe wieder erbrochen wurde. Größere Probleme bereitete auch die Applikation bei Katzen, die nach Schwarz (K 03) ungestörten Appetit und freiwillige Aufnahme voraussetzt.

Die Autoren kamen bei ihren klinischen Prüfungen bei der Tierart Hund zu weitestgehend übereinstimmenden Ergebnissen. Aus diesen Gründen soll sich die Darstellung der Therapieerfolge auf die Kasuistik von Bartels (K 11) beschränken, die Tabelle 1 zu entnehmen ist.

Bei der Einschätzung der Ergebnisse ist natürlich zu berücksichtigen, daß keiner der Autoren auf Diätmaßnahmen verzichtet hat, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in leichten Fällen allein schon als therapeutische Maßnahme ausgereicht hätten und bei fieberhaften Erkrankungen wie z.B. Gastroenteritis mit Tonsillitis auch Antibiotika parenteral zum Einsatz kamen. Hohen Flüssigkeitsverlusten, wie sie bei Parvovirose u.a. auftreten, ist mit der Infusion geeigneter Lösungen begegnet worden. Unter Praxisbedingungen war es auch nicht möglich, exakte Vergleiche durch Bildung statistisch auswertbarer Therapiegruppen mit und ohne Kalumat anzustellen. Dennoch ist es gelungen, die Indikation für Kalumat beim Hund zu begründen und die Möglichkeiten der Kalumat-Therapie unter Beweis zu stellen. Diese standen in voller Übereinstimmung mit den pharmakodynamischen Eigenschaften der Huminsäuren. Damit ist klar und eindeutig, daß Kalumat nicht das alleinige Mittel der Enteritisbehandlung sein kann. Sein Einsatz ordnet sich vielmehr voll in die Therapie- und Prophylaxepläne der verschiedenen Erkrankungen des Verdauungstraktes ein.

Dauerbehandlungen sind ebenfalls durchgeführt worden. Diese dienten der Therapie chronischer rezidivierender Verdauungsstörungen. Es wurden aber auch Verordnungen von Kalumat für 6 - 8 Wochen vorgenommen mit dem Ziel, Konditionsverbesserungen zu erreichen, die Ausbildung eines ansehnlichen Haarkleides oder die Ausprägung einer guten Pigmentation (bei White West Highland Terrier) zu unterstützen oder bevorstehende und notwendige Umstellungen in der Fütterung komplikationslos zu überstehen. Die gewünschten Effekte sind am Ende nachweisbar gewesen, ohne daß in allen Fällen der Wirkungsmechanismus beschrieben wird oder eindeutig geklärt zu sein scheint. Schwarz(K 03)

Wenn selbst über längere Versuchszeiträume nur von einer vergleichsweise geringen Anzahl von Katzen

therapeutische Erfahrungen mit Kalumat vorgestellt werden können, so ist das vor allem auf Applikationsschwierigkeiten zurückzuführen. Da mit Kalumat versetztes Futter oft von Katzen verweigert wurde, hat Niemand (K O6) auf die klinische Prüfung bei dieser Tierart völlig verzichtet.

Von anderen Untersuchern wurde Kalumat bei insgesamt 38 Katzen angewendet, wobei das Präparat den Tieren in den meisten Fällen eingegeben werden mußte. Die in die Behandlung einbezogenen Tiere waren an Enteritiden oder Gastroenteritiden unterschiedlichen Schweregrades erkrankt, wobei die ätiologische Klärung nicht immer gelang oder bis zur eindeutigen Diagnose erfolgen konnte.

Kröll (K O5) beurteilt die Wirksamkeit des Arzneimittels nach der Kotkonsistenz und kommt zu folgenden Ergebnissen:

Besserung der Kotkonsistenz bei 22 Katzen nach Behandlung mit Huminsäurepräparaten (14 x Kalumat, 8 x Sulumin)

<u>Tage nach Therapiebeginn</u>	<u>Zahl der Patienten</u>	<u>Anteil in Prozent</u>
2	7	31,8
3	11	50,0
4	2	9,1
5	2	9,1

Die Angaben unterstreichen, daß Kalumat auch bei Katzen als Antidiarrhoikum wirksam ist. Entsprechend dem spezifischen Charakter oder dem vorliegenden Schweregrad werden bei den Patienten indikationsgerecht Antibiotika, Elektrolytlösungen und Diätmaßnahmen in das Therapieprogramm aufgenommen.

In begrenztem Umfang (14 Fällen) wurden auf Grund veränderter Kotbeschaffenheit, die auf katarrhalische bis hämorrhagische Veränderungen schließen ließ, auch bei Meerschweinchen (10), Kaninchen (3) und Ratten (1) Kalumatbehandlungen durchgeführt. Bei 11 Tieren hatten sich Allgemeinbefinden und Kotbeschaffenheit nach 3-4 Tagen wieder normalisiert. Der letale Ausgang bei drei Patienten hatte Gründe, die in keinem Zusammenhang mit der Kalumatbehandlung standen.

4.3. Anwendung von Kalumat bei Pferden

Die Nutzung von Kalumat in der Hippatrie ist bisher mit spezieller Zielstellung nicht bearbeitet worden. In der Kasuistik von Elze (K 10) sind allerdings 20 Ponys zu finden, die wegen wäßrig-pappigen Kotes als Folge eines Futterwechsels einer Behandlung unterzogen worden sind. Bei täglicher Verabreichung von 40,0 g Kalumat pro Tier, wurde das Mittel mit dem Kraftfutter gut aufgenommen. Obwohl am 2. Tag bereits Anzeichen einer Besserung registriert werden konnten, wurde die Behandlung auf fünf Tage ausgedehnt.

In der Klinik des Wissenschaftsbereiches Innere Medizin und Pathophysiologie der Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin der Karl-Marx-Universität Leipzig wurden bisher an 24 Pferden klinische Erfahrungen gesammelt. Es handelte sich um Tiere, bei denen Enteritiden mit und ohne Anzeichen von Intoxikation als Komplikation von Kolierkrankungen (hartnäckige, verschleppte Obstipationen) aufgetreten waren und eine Behandlung erheischten.

Die Grundlage für die Applikation bildete die Dosierungsrichtlinie von 300,0 mg/kg KM, so daß bei Warmblutpferden stets 150,0 g, in Wasser aufgeschwemmt, mittels Nasenschlundsonde verabfolgt wurden. Diese Prozedur wurde an den nächsten zwei Tagen wiederholt. Gewöhnlich war nach 24 h schon eine veränderte Kotfarbe zu erkennen und binnen 48 h der gewünschte Erfolg eingetreten.

Bei vier der erfaßten Tiere hatte die Komplikation einen fieberhaften Charakter und wurde zusätzlich mit parenteralen Injektionen von Antibiotika bekämpft. In einem Fall handelte es sich bei der fieberhaften Durchfallerkrankung um eine Salmonellose. Bei diesem Tier konnten durch Kalumat keine Veränderungen im Sinne einer klinischen Besserung bewirkt werden. Auch die Ausscheidung des Erregers blieb unverändert bestehen.

Die Einsatzmöglichkeiten in der Pferdepraxis sind damit bei weitem nicht erschöpft. Aus diesen Gründen erscheint es notwendig, die Wirkung bei verschiedenen Erkrankungen des Pferdes exakt zu bestimmen und Erfahrungen mit der Dosishöhe sowie Behandlungsdauer zu präzisieren.

4.4. Anwendung von Kalumat bei Zootieren

Die Anwendung bei Zootieren erstreckt sich nach der von Elze (K O4/K O19) gegebenen Berichtserstattung auf 64 Tiere. Dabei wurden Beuteltiere, Tieraffen, Landraubtiere, Schwielensohler, Wiederkäuer, Elefanten und Pferdeartige erfaßt. In allen Fällen wurde Kalumat dem Futter zugesetzt,

wobei der Kalumatzusatz keinen Einfluß auf die Futteraufnahme hatte. Als Indikationsgebiet werden Verdauungsstörungen mit den Symptomen Diarrhoe sowie sekundäre Intoxikation begründet. Die Dosierung wurde individuell festgelegt. Die Schwankungen von 30,0 bis 500,0 mg/kg KM sind jedoch zu groß, um als Dosierungsvorschlag gelten zu können. Es ist sicher vonnöten, die Angaben für die einzelnen Tierarten zu präzisieren. Die Applikationsdauer von 5-10 Tagen in Abhängigkeit vom Charakter der Störung ist als hinreichend begründet anzusehen. Das steht nicht im Widerspruch zu der Beobachtung, daß bereits nach der ersten Behandlung mit Kalumat deutliche Auswirkungen auf den klinischen Befund zu erkennen waren.

5. Verschiedenes

Huminsäuren als wirksamer Inhaltsstoff des Präparates Kalumat zeichnen vielfältige pharmakodynamische Effekte aus. Beim landwirtschaftlichen Nutztier beschränken sich die Versuche zum therapeutischen Einsatz bisher weitgehend auf das Diarrhoesyndrom der Jungtiere. Durch weiterführende Untersuchungen sollte geprüft werden, ob und welchen Einfluß Huminsäuren auf die Vormagenverdauung beim erwachsenen Wiederkäuer haben und ob sie geeignet sind, das Spektrum der Methoden zur Therapie von Vormagenerkrankungen wie akute Pansenazidose, Pansenfäule u.a. zu bereichern.

6. Schluß

Die klinische Prüfung des Huminsäure-Präparates Kalumat in der Rinder-, Kleintier- und Zootierpraxis beinhaltet Untersuchungen zu Verträglichkeit, Dosierung und Applikation und besonders zur Wirksamkeit als Therapeutikum und Prophylaktikum bei Erkrankungen des Verdauungsapparates. Aus den Ergebnissen experimenteller Versuchsarrangements sowie Gruppen- und Einzeltierbehandlungen können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

- Das geprüfte Arzneimittel hat sich bei allen untersuchten Tierarten als gut verträglich erwiesen, keine Nebenwirkungen gezeigt und selbst bei sehr hoher Dosierung und Langzeitbehandlung keine toxischen Effekte oder Unverträglichkeitsreaktionen ausgelöst.
- Die Anwendung von Kalumat bei Durchfallerkrankungen, dem Hauptindikationsgebiet des Mittels, stellt eine begründete pathogenetische Therapie dar. Aus diesen Gründen bewährt sie sich bei unspezifischer Diarrhoe und auch spezifischen erregerbedingten Erkrankungen.

- Durch Herdenbehandlung kann die Verbreitung eines Durchfallgeschehens im Bestand und durch prophylaktische Gaben eine Stabilisierung der Verdauungsprozesse und der Körpermassenentwicklung erreicht werden.
- Folgende Dosierung hat sich als therapeutisch wirksam erwiesen:
 - * bei Nutztieren 300 mg/kg KM
 - * bei Zootieren bis 500 mg/kg KM
 - * bei Hunden und Katzen bis zu 1000 mg /kg KM

Die Tagesdosis ist möglichst auf 2 Fütterungen zu verteilen. Bis zum Abklingen der klinischen Symptome genügt in der Regel eine dreitägige Behandlung. In schweren Fällen zur Vermeidung von Rezidiven wird eine fünftägige, bzw. eine dem Krankheitsverlauf entsprechend längere Anwendung empfohlen. Zur prophylaktischen Anwendung genügen 50 % der therapeutischen Dosierung.

- In Abhängigkeit vom Charakter und Grad der Erkrankung muß die Kalumat-Therapie mit anderen Behandlungen kombiniert werden. Dabei ist zu beachten, daß mit Huminsäuren nicht gleichzeitig organische Produkte und Antibiotika oral zu verabreichen sind. Durch deren Absorption besteht die Gefahr, daß die eine therapeutische Wirkung durch die andere aufgehoben wird.

Die Anwendung von DYSTICUM (Kalumat) als Tierarzneimittel wird auf Grund der geprüften Unterlagen empfohlen.

Kurzbiographie des Autors

Ob.-Vet.-Rat Prof. Dr. sc. med. vet. Magnus Schäfer

Schäfer, Magnus, geb. 15. 12. 1937

Ob.-Vet.-Rat

Dr. sc. med. vet.

ord. Professor für Innere Veterinärmedizin

Leitungsfunktionen

- stellv. Direktor der Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin für veterinärmedizinische Versorgung
- Leiter des Wissenschaftsbereiches Innere Medizin und Pathophysiologie

Mitgliedschaft in wiss. Gremien und Gesellschaften:

- Mitglied des Wiss. Rates der KMU
- Mitglied der Sektion Veterinärmedizin bei der Akademie der Landwirtschaftswissenschaften
- Mitglied der Wiss. Gesellschaft für Veterinärmedizin der DDR
- Mitglied der Gesellschaft für Ernährung in der DDR

Wissenschaftliche Publikationen:

- ca. 100 Publikationen, davon überwiegend Originalarbeiten zu Problemen der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Vormagenerkrankungen und Stoffwechselstörungen der Wiederkäuer
- Beiträge in 9 Hochschullehrbüchern auf den Gebieten der Veterinärmedizin und Pharmakologie.

Literaturverzeichnis

K 01 Kahlich, K.: Klinisches Gutachten über Kalumat bei Kälbern im KO-Bereich einer industriemäßig produzierenden Milchviehanlage - 1977

K 02 Sachse, S.:

"Klinisches Gutachten über die pharmakologische Wirkung und Verträglichkeit von Kalumin prophylaktischem und therapeutischem Einsatz in der Kälber- und Jungtieraufzucht". - 1977

K 03 Schwarz, Eva-Rose:

"Klinische Erprobung des Diätetikums Kalumat bei Hunden und Katze ". - 1980

K 04 Elze, K.:

"Gutachten über die klinische Wirksamkeit von Kalumat (VEB Tierarznei Weinböhla) beim Einsatz an Zootieren mit Erkrankungen des Verdauungstraktes zwecks Indikationserweiterung 1983

K 05 Kröll, Siegrun:

"Anwendung huminsäurehaltiger Tierarzneimittel in der Gastroenterologie bei Hund und Katze". - 1986

K 06 Niemand, S.:

"Klinischer Erfahrungsbericht zur Anwendung von "DYSTICUM" bei Erkrankungen von kleinen Haus- und Heimtieren". - 1986

K 07 Gehring, H.:

"Erfahrungsbericht über den Einsatz des Tierarzneimittels Kalumat bei Durchfallerkrankungen von Hunden und Katzen". - 1986

K 08 "Erfahrungen mit Kalumat des VEB Tierarznei Weinböhla in der DDR".

K 09 Kühnert, M., Fuchs, V., Golbs, S.:

"Zur Anwendung von Huminsäuren in Therapie und Metaphylaxe bei Enteritis des Kalbes".

K 10 Elze, K.:

"Über den Einsatz von Huminsäuren zur Prophylaxe und Therapie von Durchfällen bei Zootieren".

K 11 Bartels, K.P.:

Bericht über die klinische Erprobung eines neuen Antidiarrhoikum auf Huminsäurebasis

K 12 Kühnert, M., Bartels, K.P., Kröll, S. und Lange, N.-. Huminsäurehaltige Tierarzneimittel in Therapie und Prophylaxe bei gastrointestinalen Erkrankungen von Hund und Katze - 1990

Weitere Literatur

Klöcking R. und Sprößig, M.:

Wirkung von Ammoniumhumat auf einige Virus-Zellsysteme

Z. allg. Mikrob. 15 - 1975

Hajo, M.:

Ein Beitrag zur Bestimmung der akuten Toxizität von Humaten bei Laboratoriumsratten nach unterschiedlichen Applikationsmethoden. - 1978

Tabelle 1: Ergebnis der Kalummattherapie beim Hund (nach Bartels (K 11), 1986)

Diagnose	behandelte Tiere	Therapieeffolge nach 1-2 Tagen		Besserung nach 3 und mehr Tagen		Therapie erfaßbar	
		n	in %	n	in %	n	in %
akute Gastroenteritis	74	48	64,8	3	4,1	53	71,6
Durchfall mit Fieber und Tonsillitis	17	13	76,4	2	11,8	15	88,3
akute hämorrhagische Gastroenteritis	29	23	79,3	5	17,2	28	96,5
Parvovirose	5	2	40,0	1	20,0	3	60,0
chronisch rezidivierende Durchfälle	25	16	64,0	4	16,0	20	80,0