

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2014-2015

**BIOTRANSFORMATIE VAN GENEESMIDDELEN BIJ VOGELS**

door

Renée HOUBEN

Promotor: Prof. dr. S. Croubels  
Copromotor: Dierenarts. G. Antonissen

Literatuurstudie in het kader  
van de Masterproef

*©2015 Renée Houben*



UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2014-2015

**BIOTRANSFORMATIE VAN GENEESMIDDELEN BIJ VOGELS**

door

Renée HOUBEN

Promotor: Prof. dr. S. Croubels  
Copromotor: Dierenarts. G. Antonissen

Literatuurstudie in het kader  
van de Masterproef

*©2015 Renée Houben*

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.*

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.*

## INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING .....	1
INLEIDING .....	2
LITERATUURSTUDIE .....	3
1. DE TAXONOMIE VAN VOGELS .....	3
2. ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN VOGELS .....	4
2.1 Spijsverteringsstelsel .....	4
2.2 Nieren .....	5
3. FARMACOKINETIEK .....	7
3.1 Absorptie .....	7
3.2 Distributie .....	8
3.3 Eliminatie .....	8
3.4 Dispositiecurve en compartimentmodellen .....	9
4. SPECIESVERSCHILLEN IN ABSORPTIE, DISTRIBUTIE EN ELIMINATIE .....	12
4.1 Speciesverschillen in absorptie .....	12
4.2 Speciesverschillen in distributie en eliminatie .....	13
5. FASE I EN II REACTIES BIJ VOGELS EN VERSCHILLEN MET ZOOGDIEREN .....	17
6. ALLOMETRIC SCALING: HOE EEN DOSIS EXTRAPOLEREN NAAR VOGELS IN DE PRAKTIJK? .....	19
BESPREKING .....	23
REFERENTIELIJST .....	25

## **SAMENVATTING**

De farmacokinetische processen van geneesmiddelen (absorptie, distributie, metabolisatie en eliminatie) verschillen tussen vogels en zoogdieren. Aminoglycosiden (gentamycine, amikacine, kanamycine en apramycine) worden bij vogels trager geklaard dan bij zoogdieren en hebben een lager distributievolume bij vogels dan bij zoogdieren. Acetaminofen heeft een lagere orale biologische beschikbaarheid bij vogels dan bij zoogdieren. Deze farmacokinetische verschillen zijn het gevolg van anatomische, biochemische en fysiologische verschillen tussen vogels en zoogdieren. De aanwezigheid van een krop, proventriculus, spiermaag en een kort duodenum kunnen leiden tot diersoortverschillen in absorptie van geneesmiddelen. De nieren van vogels bevatten een beperkt aantal zoogdiertype en een groot aantal reptieltype nefronen die een eenvoudige glomerulus en bijgevolg een beperkt filtratieoppervlak bezitten. De aanwezigheid van het renaal portaal systeem dat een renaal portaalklep bezit die onder invloed van cholinerge zenuwvezels sluit maakt dat bloed komende van de achterste lichaamshelft direct in de nieren terechtkomt en wordt uitgescheiden, zonder de systemische circulatie te bereiken. Biochemische verschillen tussen vogels en zoogdieren uiten zich in een verschil in biotransformatie van geneesmiddelen, zowel voor fase I als fase II reacties. Verschillen in fase I reacties zijn vooral van kwantitatieve aard, terwijl verschillen in fase II reacties vooral van kwalitatieve aard zijn. Dit laatste uit zich in verschillen in aminozuren gebruikt bij conjugatiereacties tussen vogels en zoogdieren en tussen vogelsoorten onderling. Glycineconjugatie komt voor bij alle zoogdieren en duiven, glutamineconjugatie enkel bij de mens en andere primaatsoorten, taurineconjugatie vooral bij carnivoren en ornithineconjugatie enkel bij reptielen en bepaalde vogelsoorten. Conjugatie van benzoëzuur gebeurt bij Galliformen en Anseriformen met ornithine en bij Columbiformen met glycine. Deze diersoortverschillen en verschillen in geobserveerde en voorspelde klaring van enkele geneesmiddelen (o.a. enrofloxacin, salicylzuur, meloxicam en flunixin) bij vogels geëxtrapoleerd vanuit zoogdieren wijzen erop dat farmacokinetische gegevens van een geneesmiddel bij zoogdieren niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar vogels. Tussen vogelsoorten onderling zijn tevens dergelijke verschillen aanwezig, hoewel in beperktere mate. Dosisselectie van een geneesmiddel voor vogels dient bijgevolg te gebeuren op basis van farmacokinetische gegevens van de betreffende vogelsoort. Indien dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn kan gebruikt worden gemaakt van allometric scaling, waarbij dosisselectie gebeurt op basis van farmacokinetische gegevens van een andere vogelsoort.

**Sleutelwoorden: Allometric Scaling - Anatomie - Biotransformatie - Geneesmiddelen – Vogels**

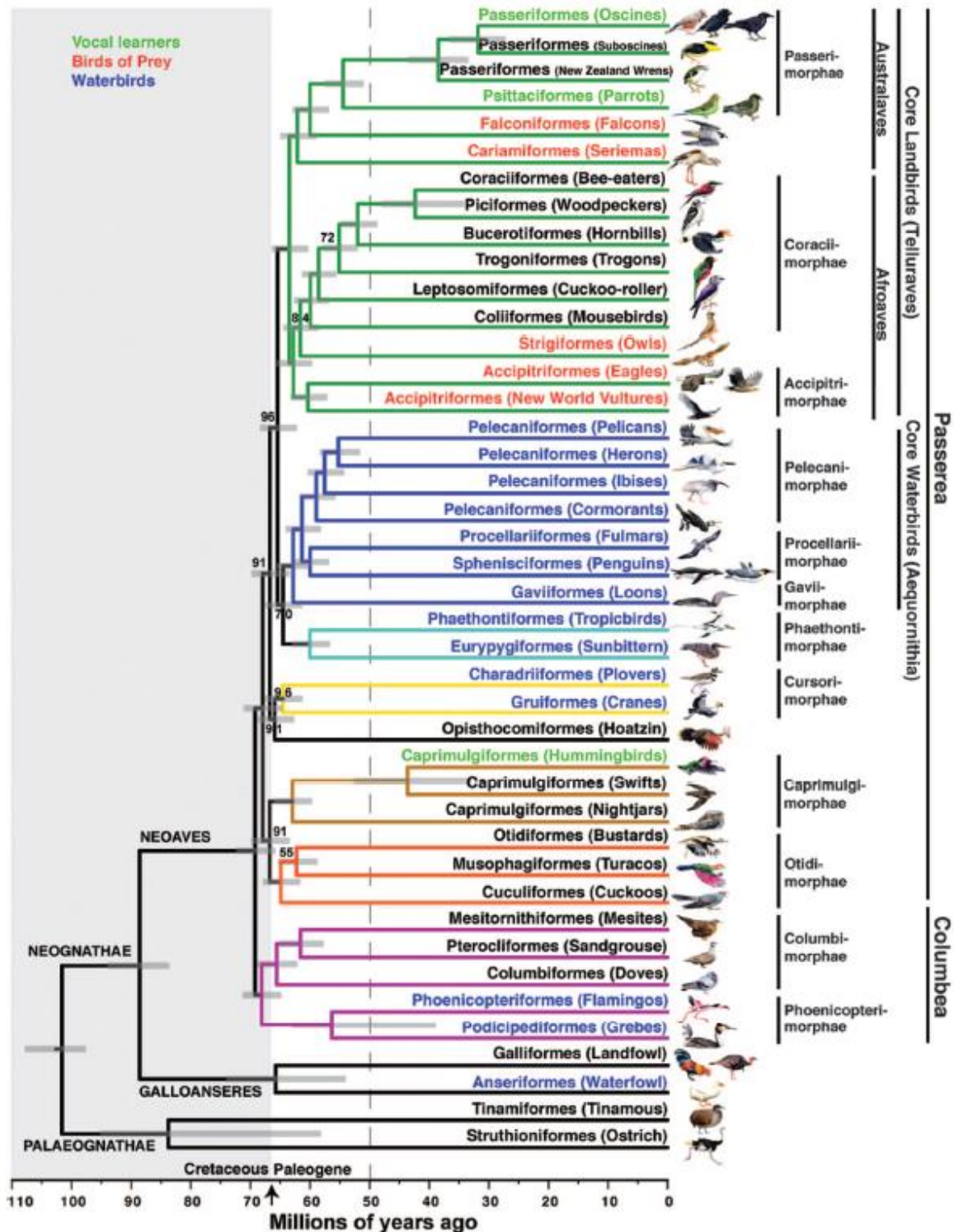
## INLEIDING

Dierenartsen staan voor de uitdaging van het behandelen van zowel zoogdieren als vogels, vissen, reptielen en amfibieën. Elk van deze diersoorten is geëvolueerd tot een genetisch unieke soort met specifieke eigenschappen. Dit maakt het bepalen van een correct doseringsschema voor elk van deze diersoorten moeilijk, daar dit schema afhankelijk is van de anatomie, biochemie en fysiologie van het dier. Verschillen in respons op een geneesmiddel, zowel tussen diersoorten als binnen eenzelfde diersoort, zijn o.a. het gevolg van verschillen in systemische beschikbaarheid, toegang tot de actieplaats, biotransformatie en excretie en kunnen verklaard worden aan de hand van de farmacokinetiek, farmacodynamiek en anatomie (Dorrestein, 1991; Toutain et al., 2010). De farmacokinetiek beschrijft het tijdsverloop van absorptie, distributie, metabolisatie en excretie (ADME) van geneesmiddelen en tevens de relatie van deze processen met de intensiteit en duur van de karakteristieke effecten van een geneesmiddel (Baggot, 1995).

Hoewel 15% van alle geneesmiddelen gebruikt in de diergeneeskunde wordt toegediend aan vogels, is de informatie over de farmacokinetiek van geneesmiddelen bij vogels beperkt (Baert en De Backer, 2003). Hierdoor zijn dierenartsen genoodzaakt het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen te extrapoleren naar een diersoort of vogelsoort waarvoor deze niet geregistreerd zijn (off label use). Allometric scaling is een methode die gebaseerd is op het principe dat farmacokinetische parameters allometrisch schaalbaar zijn, waardoor dosisselectie mogelijk is zonder te beschikken over diersoortspecifieke farmacokinetische gegevens (Boxenbaum en Fertig, 1984; Lave et al., 1997; Obach et al., 1997). Ondanks deze scalingmogelijkheden dient finaal elk geneesmiddel bij elke diersoort onderzocht te worden om een effectief en veilig gebruik te garanderen (Toutain et al., 2010).

## LITERATUURSTUDIE

### 1. DE TAXONOMIE VAN VOGELS



Figuur 1: Genoomschaal fylogenie van vogels (uit Jarvis et al., 2014).

Verschillende ordes van vogels en hun verwantschap zijn te zien in de fylogenetische boom van Figuur 1.



## 2. ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN VOGELS

### 2.1 Spijsverteringsstelsel

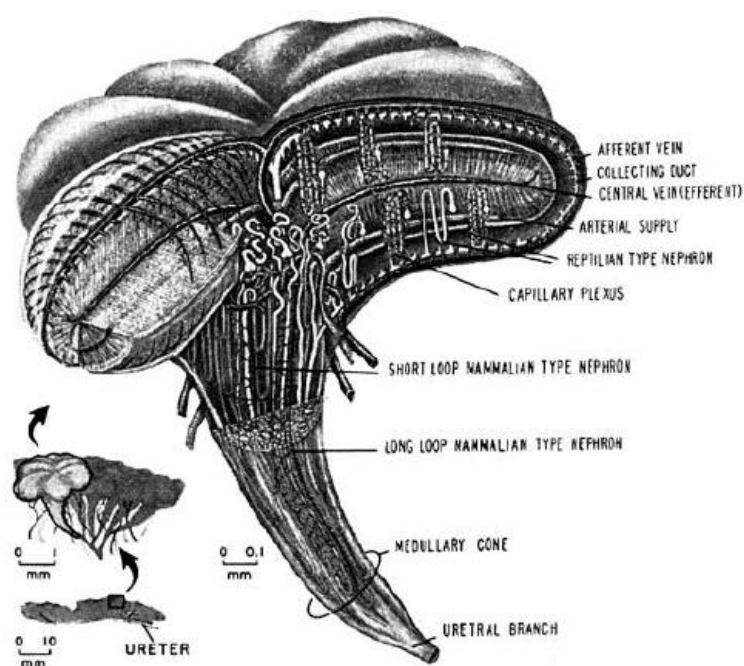
De anatomie en fysiologie van het spijsverteringsstelsel verschillen tussen vogels en zoogdieren. Vogels hebben geen tanden en de cervicale oesofagus is bij veel vogels omgevormd tot een krop die dient voor opslag van voedsel. Daar deze is afgelijnd met onvolledig gekeratiniseerd epitheel gebeurt hierin weinig tot geen absorptie (Denbow, 2000). De snelheid van lediging van de krop is o.a. afhankelijk van de vullingsgraad en consistentie van de inhoud en varieert bij kippen van 3 tot 24u (Dorrestein en Van Miert, 1988). Hierdoor kan het absorptiepatroon van oraal toegediende geneesmiddelen sterk variëren. De normale krop pH kan bij geneesmiddelen toegediend in oplossing (o.a. tetracycline) aanleiding geven tot precipitatie van de actieve stof en zo interfereren met de absorptie. Ditzelfde geldt voor de aanwezigheid van *Lactobacillus* als onderdeel van de kropflora die bepaalde geneesmiddelen (o.a. macroliden) inactieveert (Devriese en Dutta, 1984).

Voedselpartikels komen intact in de krop en passeren vervolgens de proventriculus of kliermaag om te worden vermalen in de ventriculus of spiermaag (Denbow, 2000). Daar de meest gebruikte geneesmiddelen in de pluimveesector zwakke basen zijn, zal de absorptie ter hoogte van de proventriculus (pH 4.5) beperkt zijn, aangezien deze bij lage pH vooral in geïoniseerde vorm aanwezig zijn (Sturkie, 1976; De Backer, 2013). Geneesmiddelen toegediend in tabletvorm, harde capsules en andere vaste toedieningsvormen worden in de ventriculus snel gedesintegreerd, waarna er een snelle passage volgt van de actieve stof naar de darm. Geneesmiddelen toegediend in oplossing zullen snel de krop, oesofagus en magen passeren om enkele minuten na toediening terecht te komen in de darm. Absorptie van geneesmiddelen treedt voornamelijk op in het duodenum, net als bij zoogdieren. In de darmen is er biotransformatie van geneesmiddelen mogelijk tijdens passage door enterocyten en kunnen effluxpompen in de darmmucosa interfereren met de absorptie van geneesmiddelen, net zoals bij zoogdieren (Dorrestein en Van Miert, 1988; Vermeulen et al., 2002).

Naast diersoortverschillen zijn er ook verschillen in anatomie tussen verschillende vogelsoorten. Ten gevolge van deze verschillen zijn er variaties mogelijk in snelheid en mate van absorptie van geneesmiddelen na orale opname, zowel tussen diersoorten als tussen vogelsoorten. Zo is de krop bij struisvogels afwezig en de proventriculus zeer groot (McLelland, 1975). Daar de krop een opslagfunctie heeft zal de passage van oraal toegediende geneesmiddelen bij deze vogels bijgevolg sneller gebeuren. De spiermaag van carnivore en piscivore vogelsoorten heeft een dunne wand en is weinig bespied, waardoor geneesmiddelen toegediend in vaste vorm trager worden vrijgesteld dan bij omnivore, insectivore, herbivore en granivore vogelsoorten. Een stabiele oplossing van een geneesmiddel zal echter snel de krop, oesofagus en maag passeren en binnen enkele minuten na toediening beschikbaar zijn voor absorptie in de dunne darm (Dorrestein en Van Miert, 1988). Andere verschillen zijn de afwezige galblaas bij duiven en struisvogels en de rudimentaire caeca bij duiven (McLelland, 1975).

## 2.2 Nieren

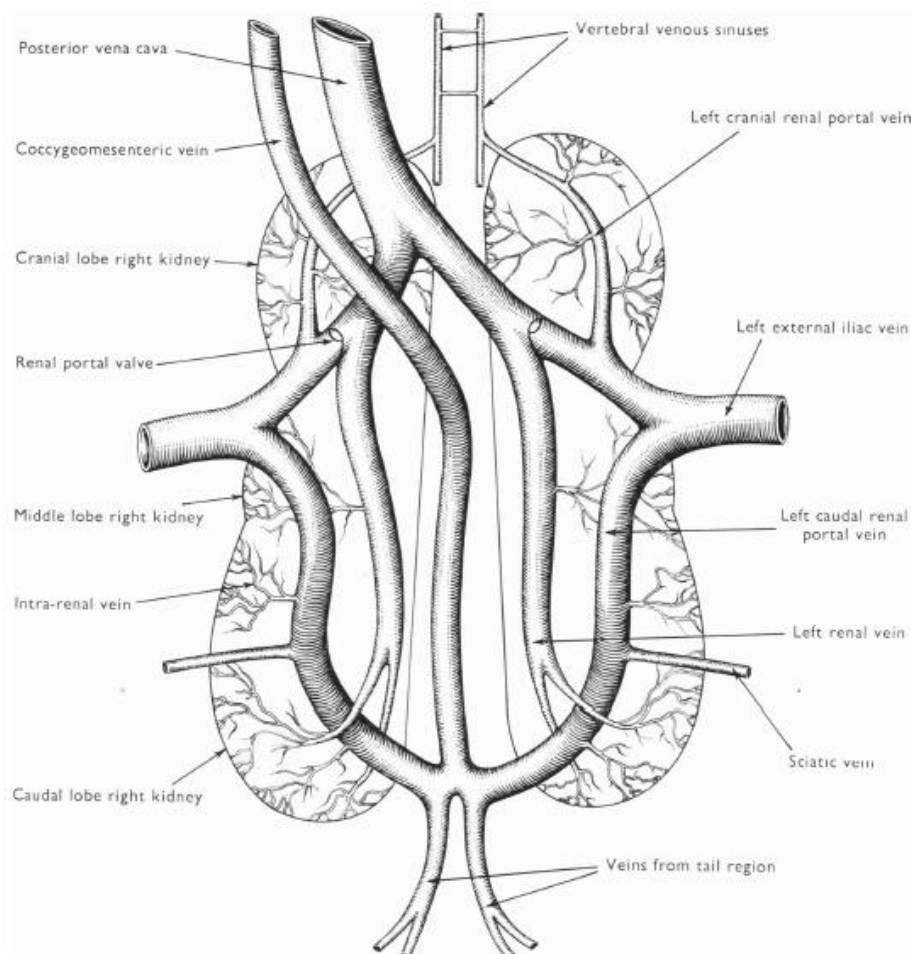
Het urinair stelsel bij vogels bestaat uit twee gelobeerde nieren en de ureters die urine transporteren naar het urodeum van de cloaca. De urineblaas is bij vogels afwezig, maar bij sommige species (o.a. struisvogels) fungeert de cloaca als diens equivalent. De renale excretie bij vogels verschilt van deze bij zoogdieren daar er zowel reptieltype als zoogdiertype nefronen aanwezig zijn in de nieren van vogels. Reptieltype nefronen bevatten een eenvoudige proximale en distale tubulus zonder lis van Henle en komen uit in de verzamelbuisjes loodrecht op het verloop hiervan. Zoogdiertype nefronen bevatten een complexe proximale en distale tubulus en een lis van Henle die parallel verloopt aan de vasa recta en verzamelbuizen. Slechts 20-30% van de nefronen is van het zoogdiertype, waardoor het concentrerend vermogen van de nier bij vogels beperkt is (Figuur 2) (Braun en Dantzler, 1972).



Figuur 2: Driedimensionaal beeld van een deel van de nier van vogels met de verschillende typen nefronen, hun relatieve positie in de nier en hun verhouding tot andere renale structuren (uit Braun en Dantzler, 1972).

De bloedvoorziening van de nieren bij vogels verschilt van deze bij zoogdieren daar 50% afkomstig is van het arterieel systeem en de andere helft van het renaal portaal systeem. Het renaal portaal systeem bestaat uit een craniale en caudale renale *vena porta*. De craniale renale *vena porta* ontvangt bloed van de *vena iliaca communis* die aftakt van de *vena iliaca externa* en bevoeit de craniale nierlob. De caudale renale *vena porta* ontvangt bloed van de *vena iliaca externa* en *vena ischiadica* en bevoeit de middelste en caudale nierlobben indien de renaal portaalklep gesloten is. Wanneer deze klep geopend is zal het bloed vanuit de *vena iliaca externa* direct naar de *vena cava caudalis* stromen. Het openen en sluiten van de gladde spiercellen van de klep wordt gereguleerd door respectievelijk cholinerge en adrenerge zenuwvezels (Akester, 1967; Burrows et al., 1983; Goldstein en Skadhauge, 2000; Vermeulen et al., 2002). Naast deze route kan het veneus bloed vanuit de caudale renale *vena porta* direct naar de *vena coccygeo-mesenterica* en de lever stromen of vanuit de craniale renale *vena porta* direct naar de

vertebrale sinus (Figuur 3). Deze routes kunnen apart, maar ook simultaan gebruikt worden en zorgen dat een deel van het nierparenchym gebypassed wordt. Indien de renaal portaalklep gesloten is zal het bloed komende van de *vena iliaca externa* en *vena ischiadica* direct naar het nierparenchym stromen, waardoor een grote hoeveelheid geneesmiddel direct door de nier wordt uitgescheiden zonder terecht te komen in de systemische circulatie. Dit treedt op bij geneesmiddelen die parenteraal worden toegediend in de achterste lichaamshelft (Akester, 1967; Goldstein en Skadhauge, 2000; Vermeulen et al., 2002).



Figuur 3: De belangrijkste venen van de nieren bij de kip (ventrodorsaal aanzicht) (uit Akester, 1967)

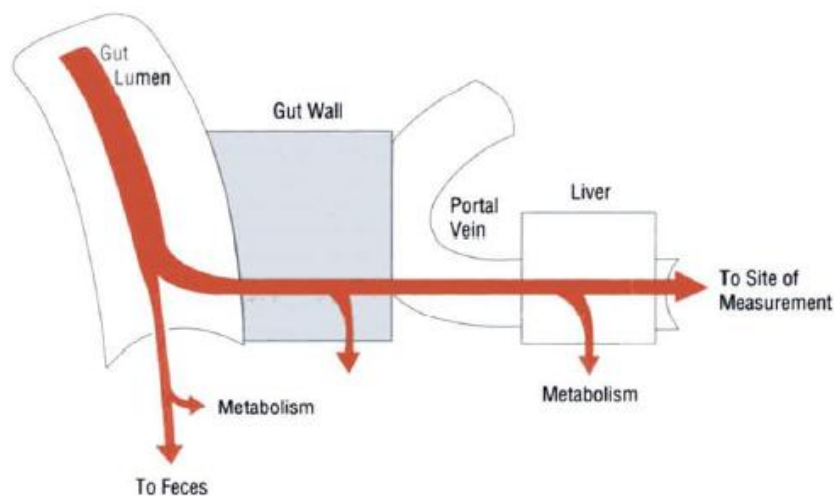
De glomerulaire filtratiesnelheid bij vogels is slechts de helft van deze bij zoogdieren wegens de aanwezigheid van eenvoudiger glomerulaire capillairen die een kleiner filtratie-oppervlak vormen. De aanwezigheid van een groot aantal glomeruli in de nieren van vogels zorgt slechts voor een gedeeltelijke compensatie van dit beperkte filtratie-oppervlak (Braun, 1993). Tubulaire reabsorptie van geneesmiddelen is beperkt tot afwezig. Tussen vogelsoorten is er weinig verschil in nierfunctie, waardoor de excretiesnelheid en eliminatiehalfwaardetijd van polaire stoffen weinig verschillen (Vermeulen et al., 2002). Vogels zijn gevoeliger voor renale ischemie en weefselschade veroorzaakt door NSAIDs dan voor de gastrointestinale neveneffecten (Hunter, 2009).

### 3. FARMACOKINETIEK

Speciesvariaties in respons op geneesmiddelen kunnen het gevolg zijn van verschillen in farmacokinetische processen, voornamelijk absorptiesnelheid, orale biologische beschikbaarheid, distributie, biotransformatie en excretie, die op hun beurt de eliminatiesnelheid bepalen (Baert, 2003; Jerzsele, 2012).

#### 3.1 Absorptie

Absorptie is het proces waarin een geneesmiddel onveranderd van de toedieningsplaats naar de bloedbaan gaat. Oraal toegediende geneesmiddelen ondergaan verschillende processen voordat ze terechtkomen in de systemische circulatie, namelijk vrijstelling uit de doseringsvorm, passage naar het darmlumen, transport door de intestinale mucosa en passage door de lever. De mate van absorptie is afhankelijk van o.a. de fysicochemische eigenschappen van het geneesmiddel. Zo zijn een lage ionisatiegraad en hoge vetoplosbaarheid van de niet-geïoniseerde moleculen gunstige eigenschappen voor absorptie, vermits de passieve niet-ionische diffusie het voornaamste mechanisme van transport door de intestinale mucosa is. Er kan ook reeds eliminatie van het geneesmiddel optreden bij passage door deze weefsels, ook wel het first-pass effect genoemd (Figuur 4). Dit first-pass effect is o.a. afhankelijk van de fysicochemische eigenschappen van het geneesmiddel (Rowland en Tozer, 1995).



Figuur 4: Schematische weergave van de barrières en plaatsen van eliminatie van geneesmiddel bij gastrointestinale absorptie (uit Rowland en Tozer, 1995).

Parenterale toediening omzeilt het first-pass effect. De belangrijkste parenterale toedieningswegen zijn intraveneus (IV), intramusculair en subcutaan. Bij intraveneuze toediening zal het geneesmiddel volledig beschikbaar zijn in de circulatie. Bij intramusculaire en subcutane toediening is de absorptie afhankelijk van de formulatie, de fysicochemische eigenschappen van het geneesmiddel en de injectieplaats in geval van intramusculaire toediening (Shargel et al., 2004). De biologische beschikbaarheid is de mate en snelheid waarin een geneesmiddel, toegediend onder een bepaalde vorm, onveranderd de systemische circulatie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt berekend als de ratio van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve (AUC) na extravasculaire en intraveneuze

toediening. De AUC is rechtstreeks evenredig met de hoeveelheid geresorbeerd geneesmiddel (De Backer, 2013).

### **3.2 Distributie**

Distributie is het proces van de verdeling van een geneesmiddel van de circulatie naar verschillende weefsels, inclusief eliminatieorganen, en gaat gepaard met een verandering in plasmaconcentratie. Deze verdeling is afhankelijk van de fysicochemische eigenschappen van het geneesmiddel, perfusie en grootte van het orgaan, binding van het geneesmiddel in plasma en weefsels en de permeabiliteit van weefselmembranen (Rowland en Tozer, 1995). De distributie van een geneesmiddel kan worden beschreven aan de hand van enkele parameters die hieronder verder worden besproken.

#### *3.2.1 Distributiesnelheid*

Veranderingen in de concentratie van een geneesmiddel als gevolg van distributie verlopen volgens eerste of nulde orde kinetiek. Bij eerste orde kinetiek is de distributiesnelheid recht evenredig met de hoeveelheid geneesmiddel. Bij nulde orde kinetiek is deze snelheid een vast gegeven, dus onafhankelijk van de hoeveelheid geneesmiddel beschikbaar (Riviere, 2011).

#### *3.2.2 Plasma-eiwitbinding*

Veel geneesmiddelen zijn voldoende oplosbaar in de waterige component van het bloed om zich te kunnen verspreiden. Geneesmiddelen die minder wateroplosbaar zijn zullen een reversibele binding aangaan met plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Deze binding beperkt echter de distributie van het geneesmiddel en kan ook de biotransformatie en eliminatie beïnvloeden. Enkel de vetoplosbare, niet-geïoniseerde fractie van het ongebonden geneesmiddel in plasma kan celmembranen penetreren of diffunderen naar transcyclulaire vloeistoffen. De plasma-eiwitbinding is sterk (>80%), gemiddeld (50-80%) of laag (<50%) (Riviere, 2011).

De mate van distributie van een geneesmiddel wordt weergegeven door het schijnbaar distributievolume ( $V_d$ ). Dit is de constante verhouding tussen de totale hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam en de plasmaconcentratie van een geneesmiddel op datzelfde tijdstip, nadat het distributie-evenwicht is bereikt. Bij een laag distributievolume bevindt het geneesmiddel zich voornamelijk in het plasma, terwijl het bij een hoog distributievolume voornamelijk in de weefsels aanwezig is (Riviere, 2011).

### **3.3 Eliminatie**

Eliminatie is het irreversibel verwijderen van een geneesmiddel uit het lichaam en gebeurt via excretie en biotransformatie. Via excretie wordt het geneesmiddel onveranderd uitgescheiden. Dit gebeurt hoofdzakelijk renaal en biliaal en in mindere mate via de speekselklieren en de longen. Via biotransformatie of metabolisatie wordt het geneesmiddel chemisch omgevormd tot een metaboliet. Dit gebeurt voornamelijk in de lever, maar is ook mogelijk in de nieren, huid, longen en maagdarmmucosa (Shargel et al., 2004).

#### *3.3.1 Biotransformatie*

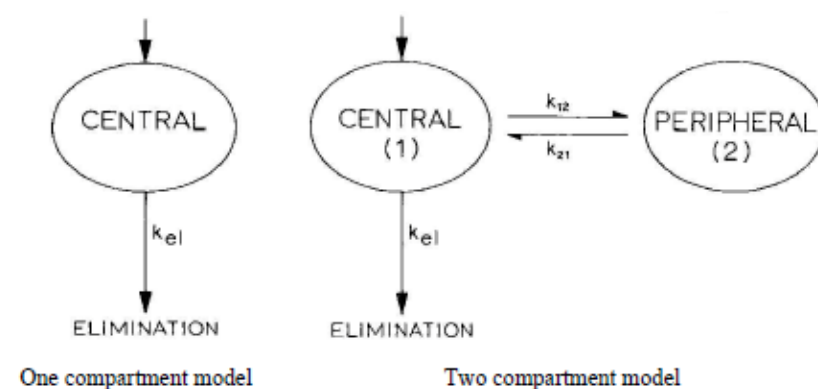
Door biotransformatie worden metabolieten gevormd met fysicochemische eigenschappen die gunstig zijn voor excretie. Metabolisatie van geneesmiddelen vindt voornamelijk plaats in de lever en gebeurt in twee fasen. Fase I processen omvatten oxidatieve, reductieve en hydrolytische reacties die functionele groepen aan het geneesmiddel toevoegen. Via fase II processen worden deze metabolieten vervolgens geconjugeerd met glucuronzuur, acetaat, sulfaat, glutathion en verschillende aminozuren (Riviere, 2011). Welke aminozuren hierbij betrokken zijn hangt af van de diersoort en chemische structuur van het geneesmiddel (Igarashi et al., 1992; Kasuya et al., 1999). Dit wordt uitgebreider besproken in een volgend hoofdstuk.

### 3.3.2 Excretie

Excretie via de nieren gebeurt, afhankelijk van de fysicochemische eigenschappen van het geneesmiddel, via glomerulaire filtratie van ongebonden geneesmiddel, carriergemedieerde excretie in proximale tubuluscellen of passieve resorptie in het distale deel van het nefron (Shargel et al., 2004). Biliaire excretie gebeurt, na passieve diffusie of carriergemedieerd transport in de hepatocyt, vaak na biotransformatie. Een geneesmiddel kan na biliaire excretie in de dundarm opnieuw geresorbeerd worden, direct of na enzymatische hydrolyse van het glucuronideconjugaat, met als gevolg een verlengde eliminatiehalfwaardetijd. Dit fenomeen is gekend als de enterohepatische circulatie (Riviere, 2011). Deze circulatie is tevens aanwezig bij duiven en struisvogels, waarbij de galblaas afwezig is (Hofmann, 2007).

### 3.4 Dispositiecurve en compartimentmodellen

De farmacokinetiek van een geneesmiddel kan worden beschreven aan de hand van een dispositiecurve en (open) compartimentmodel. Bij compartimentanalyse wordt het lichaam voorgesteld als bestaande uit een of meerdere distributiecompartimenten. Deze compartimenten zijn theoretische entiteiten en hebben geen fysiologische tegenhanger. De verdeling van een geneesmiddel naar en van elk compartiment wordt weergegeven door een snelheidsconstante ( $k$ ). Bij open compartimentmodellen wordt ook de eliminatie van het geneesmiddel beschreven en deze vindt enkel plaats vanuit het centrale compartiment. Distributie- en eliminatieprocessen verlopen meestal volgens eerste orde kinetiek (Riviere, 2011).



Figuur 5: Schematische weergave van het één- en twee-compartiment model (uit Baggot, 1995).

Na IV toediening komt het geneesmiddel terecht in het centrale compartiment waar het bijna onmiddellijk een evenwicht bereikt. Dit centrale compartiment bestaat voor veel geneesmiddelen uit plasma en weefsels van organen met een hoge perfusie (o.a. longen, hart, lever en nieren). Vanuit het centrale compartiment wordt het geneesmiddel verspreid naar perifere compartimenten die bestaan uit organen met een lagere perfusie (o.a. spieren en huid). Eliminatie uit het centrale compartiment gebeurt volgens een snelheidsconstante  $k_{el}$ . Verspreiding van het centrale naar het perifere compartiment en omgekeerd, in geval van een twee-compartimentmodel, gebeurt resp. volgens eerste orde snelheidsconstanten  $k_{12}$  en  $k_{21}$  (Figuur 5) (Riviere, 2011).

De dispositiecurve, of plasmaconcentratie-tijd curve, beschrijft de daling in plasmaconcentratie van een geneesmiddel na IV toediening. In een één-compartimentmodel heeft deze curve een monoexponentieel verloop (Figuur 6), met enkel een eliminatiefase, en bijbehorende mono-exponentiële vergelijking  $C = C_{(0)}e^{-kt}$ . Hierin staat  $C$  voor de plasmaconcentratie,  $C_0$  voor de geëxtrapoleerde initiële concentratie,  $k$  voor de eliminatie snelheidsconstante en  $t$  voor de tijd. In een twee-compartimentmodel heeft deze curve een bi-exponentieel verloop (Figuur 7), met eerst de distributiefase en vervolgens de eliminatiefase, en bijbehorende bi-exponentiële vergelijking  $C = A_1e^{-\alpha t} + A_2e^{-\beta t}$ . Hierin staat  $C$  voor de plasmaconcentratie,  $A_1$  en  $A_2$  voor mathematische coëfficiënten,  $\alpha$  voor de distributie snelheidsconstante,  $\beta$  voor de snelheidsconstante voor dispositie en  $t$  voor de tijd (Gibaldi en Perrier, 1975).

#### 3.4.1 Halfwaardetijd, distributievolume en klaring

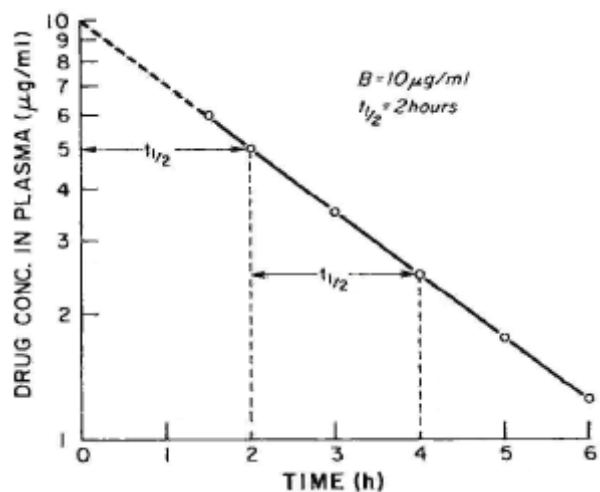
De gemiddelde verblijftijd (MRT) is de gemiddelde tijd dat het geneesmiddel in het lichaam aanwezig is.

$Cl = \frac{\text{eliminatiesnelheid}}{\text{plasmaconcentratie}}$  met  $Cl$  als klaring (Shargel et al., 2004).

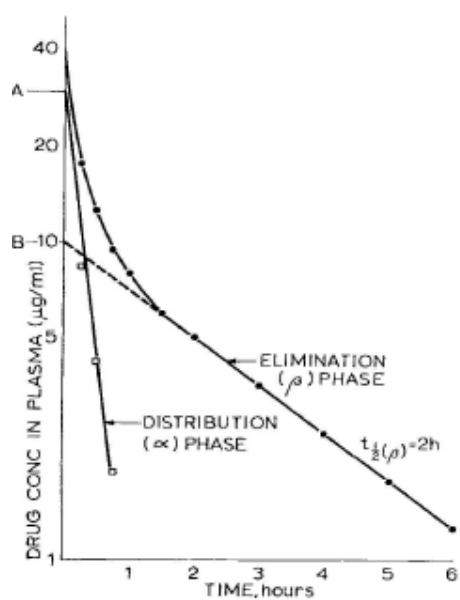
De eliminatiehalfwaardetijd is de tijd die het lichaam nodig heeft om de helft van het geneesmiddel te elimineren. Deze wordt bepaald door het distributievolume ( $V_d$ ) en de klaring ( $Cl$ ).  $T = \frac{0.693 \cdot V_d}{Cl}$

Als de eliminatie verloopt via eerste orde kinetiek dan is de halfwaardetijd onafhankelijk van de toegediende dosis. Bij eliminatie van een geneesmiddel volgens nulde orde kinetiek wordt de halfwaardetijd langer bij verhoging van de dosis, indien verzadiging van de metaboliserende enzymen plaatsvindt (Shargel et al., 2004).

De efficiëntie van de eliminatie van het geneesmiddel wordt weergegeven door de klaring ( $Cl$ ) die wordt gedefinieerd als het plasmavolume geklaard van het geneesmiddel door eliminatieprocessen per tijdseenheid. De totale klaring omvat de som van klaring van het geneesmiddel door alle eliminatieorganen (o.a. lever, nieren, longen) (Shargel et al., 2004).



Figuur 6: Semi-logaritmische grafiek van een geneesmiddel met een eerste orde, mono-exponentiële daling in plasmaconcentratie in functie van de tijd (uit Baggot, 1995).



Figuur 7: Semi-logaritmische grafiek van een geneesmiddel met een eerste orde, bi-exponentiële daling in plasmaconcentratie in functie van de tijd (uit Baggot, 1995).



#### 4. SPECIESVERSCHILLEN IN ABSORPTIE, DISTRIBUTIE EN ELIMINATIE

In dit hoofdstuk worden de speciesverschillen in absorptie, distributie en eliminatie van enkele NSAIDs, aminoglycosiden en chlooramfenicol besproken. Er is gekozen voor deze geneesmiddelen wegens de beschikbaarheid van farmacokinetische gegevens voor zowel vogels als zoogdieren.

##### 4.1 Speciesverschillen in absorptie

Speciesverschillen in orale biologische beschikbaarheid kunnen o.a. het gevolg zijn van verschillen in voeding, oplosbaarheid en dissolutie van het geneesmiddel, gastrointestinale transitijd, intestinale permeabiliteit en het first pass effect (presystemische metabolisatie) (Martinez et al., 2002). Toediening van acetaminofen of paracetamol in oplossing aan uitgevaste dieren zorgt dat de invloed van voeding, oplosbaarheid en dissolutie op de biologische beschikbaarheid geminimaliseerd wordt, zodat de belangrijkste beïnvloedende factoren de intestinale permeabiliteit en presystemische metabolisatie zijn (Neirinckx et al., 2006). Tabel 1 toont de farmacokinetische parameters van acetaminofen na eenmalige IV en PO toediening voor verschillende diersoorten.

Tabel 1: Farmacokinetische parameters van acetaminofen na eenmalige IV en PO toediening van 10mg/kg LG (Neirinckx et al., 2010)

Farmacokinetische parameters	Kippen	Kalkoenen	Honden	Varkens	Paarden
AUC <sub>0-∞</sub> IV (µg*h/ml)	16.18 ± 2.32	5.38 ± 1.20	6.10 ± 1.57	11.59 ± 1.64	49.12 ± 7.52
PO	6.70 ± 1.67	2.20 ± 1.04	2.68 ± 1.10	8.66 ± 1.22	44.38 ± 9.00
Cl (l/h*kg) IV	1.89 ± 0.27	1.91 ± 0.44	1.74 ± 0.48	0.88 ± 0.14	0.21 ± 0.04
Vd <sub>area</sub> (l/kg) IV	1.70 ± 0.39	1.14 ± 0.48	0.92 ± 0.11	1.51 ± 0.31	1.35 ± 0.35
T1/2 <sub>el</sub> (h) IV	0.61 ± 0.07	0.67 ± 0.08	0.37 ± 0.08	1.17 ± 0.11	4.30 ± 0.89
PO	0.45 ± 0.06	1.14 ± 0.23	0.38 ± 0.09	1.41 ± 0.36	3.97 ± 0.41
Tmax (h) PO	0.17 ± 0.00	0.77 ± 0.44	0.25 ± 0.17	0.39 ± 0.14	0.61 ± 0.27
F (%)	42.2 ± 12.06	39.0 ± 18.86	44.5 ± 14.90	75.5 ± 14.43	91.0 ± 16.97
F <sub>β-glucuronidase</sub> (%)	-	72.4 ± 4.67	100.5 ± 32.78	102.2 ± 16.67	91.6 ± 20.37

AUC<sub>0-∞</sub>: oppervlak onder de curve na de eerste dosis; Cl: totale klaring; Vd<sub>area</sub>: distributievolume (berekend op basis van de AUC); T1/2<sub>el</sub>: eliminatiehalfwaardetijd; Tmax: gemiddelde tijd nodig om de maximale plasmaconcentratie van het geneesmiddel te bereiken; F: biologische beschikbaarheid.

De orale biologische beschikbaarheid van acetaminofen bij kalkoenen, kippen en honden is lager dan bij varkens en paarden ten gevolge van een grotere invloed van het first pass effect. Na enzymatische hydrolyse van plasmastalen met β-glucuronidase/sulfatase is de biologische beschikbaarheid hoger bij honden. Bij kalkoenen blijft de biologische beschikbaarheid echter laag, wat waarschijnlijk het gevolg is van onvolledige absorptie door een snellere transit, beperkt absorptieoppervlak en een laag vloeistofvolume in de darm (Neirinckx et al., 2010). De absorptiesnelheid van acetaminofen is afhankelijk van de snelheid van maaglediging (Heading et al., 1973). Bij alle diersoorten wordt acetaminofen snel geabsorbeerd in het gastrointestinaal stelsel. De maximale plasmaconcentratie wordt bij alle diersoorten bereikt binnen 1u tijd. De Tmax bij kalkoenen is echter hoger dan bij kippen, ondanks de anatomische gelijkenissen. Dit is mogelijk het gevolg van een langer retentie van acetaminofen in de proventriculus of spiermaag bij kalkoenen (Neirinckx et al., 2010). Ditzelfde fenomeen treedt op na

toediening van verschillende oplossingen van fluoroquinolonen bij kippen en kalkoenen (Haritova et al., 2006; Dimitrova et al., 2007).

#### 4.2 Speciesverschillen in distributie en eliminatie

Het distributievolume van acetaminofen bij kippen is hoger dan bij kalkoenen, honden en paarden en van dezelfde grootteorde als dit bij varkens. Het distributievolume van acetaminofen bij kalkoenen is van dezelfde grootteorde als dit bij paarden. De klaring van acetaminofen bij vogels gebeurt sneller dan bij varkens en paarden en even snel als bij varkens. De eliminatiehalfwaardetijd van acetaminofen bij kippen en kalkoenen is langer dan bij honden en korter dan bij varkens en paarden (Tabel 1). Dit is het gevolg van verschillen in hepatische en renale klaring. Bij kippen, honden, varkens en paarden zijn de eliminatiehalfwaardetijden na PO en IV toediening van acetaminofen vergelijkbaar, bij kalkoenen echter langer na PO toediening. Dit is het gevolg van flip-flop farmacokinetiek, wat ook overeenkomt met de verlengde absorptiefase en hogere T<sub>max</sub> waarden vergeleken met kippen (Neirinckx et al., 2010). Verschillen in biologische beschikbaarheid zijn voornamelijk het gevolg van diersoortverschillen in first pass effect. Bij kalkoenen speelt de onvolledige absorptie eveneens een belangrijke rol (Neirinckx et al., 2010).

In Tabel 2 en Tabel 3 zijn de farmacokinetische parameters van enkele andere NSAIDs na IV toediening bij respectievelijk zoogdieren en vogels te zien.

Tabel 2: Farmacokinetische parameters van enkele NSAIDs na IV toediening bij zoogdieren

	Diersoort	Cl (l/h*kg)	Vd <sub>area</sub> (l/kg)	T <sub>1/2el</sub> (h)	Bron
Salicylzuur	Konijn	0.043	0.249	4.29	Short, 1991
	Hond	0.041	0.285	4.49	Waters, 1993
	Rund	0.253	0.176	0.48	Short, 1990
	Geit	0.193	0.138	0.50	Short 1990
Flunixin	Kameel	0.089	0.489	3.76	Wasfi, 1998
	Paard	0.058	0.317	3.37	Landoni, 1995
	Schaap	0.060	0.166	3.82	Welsh, 1993
	Rund	0.155	0.782	5.2	Odensvik, 1995
	Hond	0.064	0.348	3.75	Hardie, 1985
Meloxicam	Paard	0.042	0.160	2.7	Lees, 1991
	Mens	0.011	0.190	13.7	Schmid, 1995

Tabel 3: Farmacokinetische parameters van enkele NSAIDs na IV toediening bij vogelspecies (Baert en De Backer, 2003)

	Diersoort	Cl (l/h*kg)	Vd <sub>area</sub> (l/kg)	T <sub>1/2el</sub> (h)
Salicylzuur	Duif	0.069 ± 0.013	1.48 ± 0.13	14.93 ± 2.56
	Eend	0.160 ± 0.090	1.580 ± 0.250	5.41 ± 3.56
	Kalkoen	0.46 ± 0.08	2.05 ± 0.38	2.99 ± 0.78
	Struisvogel	0.19 ± 0.06	0.36 ± 0.03	1.32 ± 0.25
	Kip	0.21 ± 0.04	0.95 ± 0.20	3.13 ± 0.47
Flunixin	Duif	0.064 ± 0.014	0.058 ± 0.012	0.62 ± 0.13
	Eend	0.140 ± 0.030	0.088 ± 0.018	0.43 ± 0.05
	Kalkoen	0.181 ± 0.056	0.100 ± 0.041	0.54 ± 0.43
	Struisvogel	0.5 ± 0.14	0.13 ± 0.02	0.17 ± 0.04
	Kip	0.0009 ± 0.004	0.043 ± 0.022	5.52 ± 1.06

	Diersoort	Cl (l/h*kg)	Vd <sub>area</sub> (l/kg)	T <sub>1/2el</sub> (h)
Meloxicam	Duif	0.039 ± 0.030	0.14 ± 0.10	2.40 ± 1.03
	Eend	0.061 ± 0.010	0.065 ± 0.017	0.72 ± 0.12
	Kalkoen	0.055 ± 0.011	0.079 ± 0.015	0.99 ± 0.19
	Struisvogel	0.72 ± 0.20	0.58 ± 0.19	0.5 ± 0.31
	Kip	0.013 ± 0.002	0.058 ± 0.005	3.21 ± 0.58

Bij de meeste vogelsoorten is het distributievolume van salicylzuur veel hoger dan bij konijnen en honden, uitgezonderd bij de struisvogel (Short et al., 1991; Waters et al., 1993). De klaring van salicylzuur gebeurt snel bij de meeste vogelsoorten, runderen en geiten, maar traag bij de duif (Short et al., 1990). De eliminatiehalfwaardetijd is bijgevolg bij de duif langer dan bij de andere vogelsoorten, konijnen en honden (Baert, 2003). Biotransformatie van salicylzuur is mogelijk via verschillende pathways. Via conjugatie met glycine wordt er salicylzuur gevormd, via oxidatie wordt er 2,5-dihydroxybenzoëzuur (gentsinezuur) gevormd, via ornithineconjugatie wordt er een dubbel geconjugeerde ornithinemetabool gevormd, via glucuronidatie wordt er een glucuronidemetabool gevormd en er kunnen ook minor metabolieten gevormd worden (Croubels et al., 2003). Bij de meeste zoogdieren (mens, paard, rund, geit, rat) is salicylzuur de belangrijkste metabool, echter bij het konijn is dit een minor metabool (Short et al., 1991). Bij duiven wordt er vooral salicylzuur gevormd, terwijl dit voor de andere vogels voornamelijk ornithineconjugaten zijn. Dit wijst op een mogelijke deficiëntie in glycineconjugatie bij konijnen en vogels, uitgezonderd de duif (Baert, 2003). Bij kippen is glucuronyltransferase beperkt aanwezig in de lever (Denbow, 2000) en bij andere diersoorten vormt glucuronideconjugatie slechts een minor pathway (Short et al., 1990).

Bij vogels is het distributievolume van flunixin lager dan bij zoogdieren (Hardie et al., 1985; Welsh et al., 1993; Landoni en Lees, 1995; Odensvik, 1995; Wasfi et al., 1998). De klaring van flunixin bij vogels gebeurt sneller dan bij zoogdieren en er zijn variaties tussen de vogelsoorten. De eliminatiehalfwaardetijd van flunixin bij vogels is bijgevolg korter dan bij zoogdieren, uitgezonderd de kip (Baert, 2003). Biotransformatie van flunixin gebeurt via oxidatie en glucuronidatie van de oorspronkelijke molecule of geoxideerd flunixin. Glucuronidatie is bij kamelen en honden de belangrijkste metaboliseroute en bij paarden gebeurt er conjugatie van een hydroxymetabool (Jassaud et al., 1987; Brady et al., 1998; Wasfi et al., 1998).

Voor meloxicam is het distributievolume lager bij kippen, kalkoenen en eenden, van dezelfde grootte bij duiven en hoger bij struisvogels dan bij paarden en mensen (Lees et al., 1991; Schmid et al., 1995). Bij vogels, uitgezonderd de struisvogel, gebeurt de klaring traag evenals bij mens en paard. De eliminatiehalfwaardetijd varieert tussen de vogelsoorten en is het kortst bij de struisvogel. Deze speciesvariatie wordt eveneens gezien bij zoogdieren: rund (13u), rat (11u), hond (12-36u), mens (20-50u), minivarken (4u) (Lees et al., 1991). Biotransformatie van meloxicam gebeurt via oxidatie van de oorspronkelijke molecule en vervolgens oxidatie van de metabolieten (Schmid et al., 1995).

In Tabel 4 zijn de farmacokinetische parameters van verschillende aminoglycosiden te zien voor zoogdieren en vogels.

Tabel 4: Farmacokinetische parameters van aminoglycosiden na IV toediening bij verschillende diersoorten

	Diersoort	Cl (ml/min)	Vd <sub>area</sub> (l)	T1/2 <sub>el</sub> (h)	Bron
Gentamycine	Varken	65.33	13.44	2.72	Dinev, 2008
	Paard	517.31	86.96	2.09	Dinev, 2008
	Schaap	61.68	11.8	1.8	Dinev, 2008
	Geit	52.93	6.92	1.5	Dinev, 2008
	Kalkoen	7.05	1.52	2.35	Dinev, 2008
	Kip	3.66	1.08	3.38	Pedersoli et al., 1990
Amikacine	Varken	162.5	3.95	0.84	Vangelov et al., 1998
	Paard	566.73	84.53	1.71	Dinev, 2008
	Schaap	55.14	10.31	1.79	Dinev, 2008
	Geit	43.59	8.37	2.17	Dinev, 2008
	Afrikaanse grijze papegaaï	1.52	0.149	1.1	Dinev, 2008
	Kip	6.06	0.763	1.44	El-Gammal et al., 1992
Kanamycine	Paard	497.32	70.83	1.6	Dinev, 2008
	Schaap	58.91	11.18	2.6	Dinev, 2008
	Geit	72.29	14.4	2.52	Dinev, 2008
	Duif	1.07	0.088	0.92	Lashev et al., 1992
	Kip	2.22	0.417	2.01	Dinev, 2008
Apramycine	Varken	93.71	11.26	1.41	Dinev, 2008
	Schaap	38.94	5.041	1.46	Dinev, 2008
	Geit	121.75	13.86	1.32	Dinev, 2008
	Duif	1.05	0.023	0.25	Lashev et al., 1992
	Kalkoen	11.88	3.01	2.62	Haritova et al., 2004
	Kip	2.24	0.33	1.54	Dinev, 2008

Bij vogels (kippen en kalkoenen) is het distributievolume van gentamycine lager dan bij zoogdieren (varkens, paarden, schapen en geiten). De klaring van gentamycine bij vogels gebeurt trager dan zoogdieren. De eliminatiehalfwaardetijd van gentamycine bij kalkoenen is gelijkaardig aan en bij kippen langer dan deze bij zoogdieren (Pedersoli et al., 1992; Dinev, 2008).

Voor amikacine is het distributievolume bij vogels (kippen en papegaaïen) lager dan bij zoogdieren (varkens, paarden, schapen en geiten). De klaring van amikacine gebeurt trager bij vogels dan bij zoogdieren, echter zijn er verschillen tussen kippen en papegaaïen. De eliminatiehalfwaardetijd bij vogels is bijgevolg korter dan bij zoogdieren, uitgezonderd varkens. Bij papegaaïen is deze echter korter dan bij kippen en bij varkens zelfs nog korter (El-Gammal et al., 1992; Vangelov et al., 1998; Dinev, 2008).

Het distributievolume van kanamycine is bij vogels (kippen en duiven) lager dan bij zoogdieren (paarden, schapen en geiten) en de klaring gebeurt trager bij vogels dan bij zoogdieren. De eliminatiehalfwaardetijd van kanamycine bij kippen is gelijkaardig aan en bij duiven korter dan deze bij zoogdieren (Lashev et al., 1992; Dinev, 2008).

Bij vogels (kippen, kalkoenen en duiven) is het distributievolume van apramycine lager dan bij zoogdieren (varkens, schapen en geiten). Echter binnen de vogels is het distributievolume hoger bij

kalkoenen dan bij duiven en kippen. De klaring van apramycine gebeurt trager bij vogels dan bij zoogdieren. Bij kalkoenen gebeurt de klaring echter duidelijk sneller dan bij kippen en duiven. De eliminatiehalfwaardetijd van apramycine is bij kippen van dezelfde grootteorde als bij zoogdieren, bij duiven duidelijk korter en bij kalkoenen duidelijk langer dan bij zoogdieren (Lashev et al., 1992; Haritova et al., 2004; Dinev, 2008).

In Tabel 5 zijn de farmacokinetische parameters van chlooramfenicol na IV toediening bij zoogdieren en vogels te zien.

Tabel 5: Farmacokinetische parameters van chlooramfenicol na IV toediening bij verschillende diersoorten

Diersoort	Cl (l/kg/h)	Vd <sub>area</sub> (l)	T <sub>1/2el</sub> (h)	Bron
Hond	0.29	1.77	4.2	Davis et al., 1972
Varken	0.40	1.39	2.7	Mercer et al., 1978
Paard	1.18	1.61	0.97	Brumbaugh et al., 1983
Rund	0.16	1.01	4.3	Anderson et al., 1983
Geit	0.46	1.33	2.0	Davis et al., 1972
Kalkoen	1.32	0.52	1.78	Clark et al., 1982
Duif	1.40	0.80	0.39	Clark et al., 1982
Eend	0.80	1.97	1.71	Dein et al., 1980

Bij vogels is het distributievolume van chlooramfenicol lager dan bij zoogdieren, uitgezonderd de eend waarbij dit van dezelfde grootteorde is. Bij het paard is het distributievolume van chlooramfenicol van dezelfde grootteorde als dit van duif en kalkoen. De klaring van chlooramfenicol bij vogels is hoger dan bij zoogdieren. Dit is het gevolg van een snellere eliminatie van het intacte succinaatester door de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd van chlooramfenicol is bijgevolg korter bij vogels dan bij honden en runderen en vergelijkbaar met geiten en varkens, uitgezonderd de duif waar de eliminatiehalfwaardetijd korter is. De verschillen in eliminatiesnelheid zijn waarschijnlijk het gevolg van diersoortverschillen in biotransformatie (Dorrestein et al., 1984).

## 5. FASE I EN II REACTIES BIJ VOGELS EN VERSCHILLEN MET ZOOGDIEREN

Via fase I reacties worden meestal metabolieten gevormd met een lagere activiteit dan het oorspronkelijke geneesmiddel. Er kunnen echter ook metabolieten ontstaan die een gelijke of grotere activiteit hebben. De belangrijkste fase I metabole pathway voor vetoplosbare geneesmiddelen en steroid hormonen is de microsomale oxidatie die voornamelijk plaatsvindt in hepatocyten. Hierbij wordt cytochroom P450 gereduceerd door NADPH, reageert het met zuurstof en zal het een vetoplosbaar geneesmiddel of steroid hormoon hydroxyleren (Baggot, 1995). De concentraties van cytochroom P450 enzymen in hepatische microsomen zijn lager bij vogels, reptielen en amfibieën dan bij zoogdieren en binnen de vogels het laagst bij visetende vogels en roofvogels. Deze dieren zijn bijgevolg gevoeliger aan lipofiele producten die door dit systeem worden gedetoxifieerd (Walker en Ronis, 1989).

Andere oxidatieve reacties die plaatsvinden in microsomen zijn aromatische hydroxylatie, alifatische oxidatie, O- en N-dealkylatie, oxidatieve deaminatie, desulfurisatie en sulfoxide vorming. Bepaalde geneesmiddelen ondergaan slechts één metabolisatie pathway, anderen kunnen simultaan twee of meerdere pathways ondergaan. Een voorbeeld hiervan is fenylbutazone dat aromatische hydroxylatie kan ondergaan met de vorming van oxyfenbutazone, dat een anti-inflammatoire werking heeft, of oxidatie tot een metaboliet met enkel uricosurische activiteit. Welke pathway het voornaamst wordt gebruikt is afhankelijk van de activiteit van de verschillende enzymssystemen (Baggot, 1995). Aminopyrine N-demethylase en aniline hydroxylase zijn beide microsomale leverenzymen die verschillen in activiteit tussen vogels en zoogdieren en tussen vogelsoorten onderling. De activiteit van beide enzymen is lager bij eenden (Aylesbury x Pekin, Khaki-Campbell) dan bij ratten. De activiteit van aminopyrine N-demethylase is eveneens lager bij eenden (Aylesbury x Pekin) dan bij kalkoenen, kippen en ganzen. Ook de concentratie van microsomaal cytochroom P450 in de lever van eenden (Aylesbury x Pekin) is lager dan bij ratten (Bartlet en Kirinya, 1976). Volgens Gregus et al. (1983) is de concentratie van hepatische cytochroom P450 enzymen bij de kwartel lager dan bij honden, katten en knaagdieren (Tabel 6).

Tabel 6: Diersoortverschillen in hepatische cytochroom P450 concentratie (Gregus et al., 1983)

Diersoort	Concentratie van cytochroom P450 in de lever (nmol/mg eiwit)
Rat	0.509 ± 0.042
Muis	0.543 ± 0.069
Cavia	0.527 ± 0.042
Konijn	0.720 ± 0.072
Kat	0.313 ± 0.025
Hond	0.347 ± 0.040
Kwartel	0.227 ± 0.028
Forel	0.344 ± 0.027

Metabole reacties die extramicrosomaal plaatsvinden zijn o.a. oxidatie van alcoholen en aldehyden, hydrolyse van esters, deaminatie via monoamine oxidase (MAO) en synthetische reacties. Alcoholdehydrogenase en aldehydedehydrogenase zijn aanwezig in de oplosbare fractie van de lever en katalyseren oxidatiereacties van o.a. ethanol, propranolol en vitamine A. Hydrolytische enzymen die

de hydrolyse van esters en amiden katalyseren zijn aanwezig in plasma en andere weefsels, zoals lever en nieren (Williams, 1972). MAO zorgt o.a. voor oxidatieve deaminatie van noradrenaline en is aanwezig in de buitenste mitochondriale membraan van cellen van o.a. lever, nieren, intestinale mucosa, longen, bloedvaten, hartspier, hersenen en neuronen (Baggot, 1995).

Via fase II reacties worden fase I metabolieten met een hydroxyl- (-OH), carboxyl- (-COOH), amino- (-NH<sub>2</sub>) of sulfhydrylgroep (-SH) geconjugeerd met glucuronzuur, acetaat, sulfaat, acetyl, methyl, glutathione en aminozuren. De gevormde verbindingen zijn wateroplosbaar en polair en kunnen worden uitgescheiden (Williams, 1971). Conjugatiereacties vinden plaats in aanwezigheid van het conjugerend agens, een nucleotide en een transfer enzym. Speciesverschillen in conjugatiereacties zijn het gevolg van verschillen in aanwezigheid van elk van deze substanties. Hoewel de fase I reacties voorkomen bij alle diersoorten, kunnen conjugatiereacties deficiënt of afwezig zijn bij bepaalde diersoorten. Zo is er bij de hond geen acetylatie mogelijk en is de glucuronidatie bij de kat beperkt (Baggot, 1995).

Bij zowel vogels als zoogdieren kunnen carboxylzuren in geneesmiddelen, herbiciden en pesticiden conjugatiereacties ondergaan. Conjugatie van benzoëzuur is mogelijk met een suiker (glucuronzuur in vertebraten, glucose in insecten) en/of een aminozuur (Burke et al., 1987). Welk aminozuur hierbij betrokken is hangt af van de diersoort en de chemische structuur van het carboxylzuur. Glutamineconjugatie komt uitsluitend voor bij de mens en andere primateersoorten bij de metabolisatie van arylacetinezuur. Taurineconjugatie, vooral voorkomend bij carnivoren, is beperkt tot arylacetinezuur en cholinezuur derivaten (Kasuya et al., 1999). Ornithineconjugatie komt enkel voor bij reptielen en bepaalde vogels, zoals kippen, eenden, kalkoenen en ganzen. Glycineconjugatie komt voor bij alle zoogdieren en duiven (Igarashi et al., 1992). De deficiëntie in glycineconjugatie bij vogels, uitgezonderd de duif, is mogelijk het gevolg van de nood aan glycine voor biosynthese van urinezuur, waardoor het onvoldoende beschikbaar is voor biotransformatie (Baldwin et al., 1960; Bridges et al., 1970).

Tussen vogelsoorten zijn er eveneens verschillen in het aminozuur aangewend bij conjugatiereacties, maar de kennis van metabolisatie van xenobiotica bij vogels is beperkt vergeleken met zoogdieren. Van de meer dan 9000 levende vogelsoorten zijn er slechts 13 opgenomen in studies omtrent de aminozuurconjugatie van organische zuren. Uit deze studies blijkt dat Galliformen voornamelijk ornithineconjugaten vormen met benzoëzuur en 4-aminobenzoëzuur en ornithine- en taurineconjugaten met arylacetinezuur. Anseriformen vormen eveneens ornithineconjugaten met benzoëzuur en 4-aminobenzoëzuur. Er zijn geen studies uitgevoerd omtrent conjugatie van arylacetinezuur. Columbiformen echter vormen glycineconjugaten met benzoëzuur en glycine en/of taurineconjugaten met arylacetinezuur. Gegevens van conjugatie van benzoëzuur bij Passeriformen en Psittaciformen zijn beperkt tot slechts één studie waarin geen aminozuurconjugaten werden gedetecteerd (Huckle et al., 1982; Baert et al., 2004). Conjugatie van fenylacetinezuur gebeurt bij de duif met glycine en taurine, bij de kip met voornamelijk ornithine en in mindere mate glycine en bij primaten met glutamine en glycine, terwijl bij de mens enkel glutamineconjugatie gebeurt (James et al., 1972). Naast verschillen in

aangewend aminozuur zijn er ook verschillen in concentratie van transferenzymen die betrokken zijn bij de conjugatie. Gegevens hiervan zijn te zien in Tabel 7.

Tabel 7: Activiteit van metaboliserende enzymen bij adulte gedomesticeerde vogels en ratten (Bartlet en Kirinya, 1976)

Enzymactiviteit (nmol metaboliet/mg droog gewicht weefsel/h)						
Diersoort	Aminopyrine demethylase		UDP-glucuronyl transferase		Sulfaatconjugatie-enzymen	
	Lever	Nier	Lever	Nier	Lever	Nier
Rat (Wistar, M)	9.23 ± 0.69	1.63 ± 0.28	3.23 ± 0.28	1.21 ± 0.29	2.38 ± 0.18	0.51 ± 0.14
Kip (Bruine Leghorn, M)	10.78 ± 1.25	2.26 ± 0.45	0.62 ± 0.16	0.41 ± 0.18	3.75 ± 0.30	1.94 ± 0.70
(Bruine Leghorn, V)	6.43 ± 0.20	1.82 ± 0.56	0.05 ± 0.02	>0.03	2.46 ± 0.34	0.82 ± 0.29
(Rhode Island Red x Light Sussex, V)	1.83 ± 0.45	-	0.40 ± 0.10	0.11 ± 0.03	3.38 ± 0.51	-
Kalkoen (Triple 6 FLX, V)	3.92 ± 0.63	1.98 ± 0.18	2.76 ± 0.62	1.79 ± 0.63	1.64 ± 0.31	0.53 ± 0.16
Eend (Aylesbury x Pekin, M)	0.51 ± 0.13	0.48 ± 0.04	0.09 ± 0.03	1.79 ± 0.63	2.23 ± 0.60	0.94 ± 0.22
(Khaki-Campbell, V)	4.28 ± 0.16	-	4.73 ± 0.63	0.33 ± 0.07	0.84 ± 0.21	-
Gans (Emden x Doulouse, V)	3.68	1.08	<0.03	<0.04	4.03	2.10
(Emden x Doulouse, M)	5.23	1.26	<0.03	<0.05	5.01	1.50

Deze tabel toont dat er verschillen zijn in concentratie van UDP-glucuronyl transferase, een enzym betrokken bij de glucuronideconjugatie, en sulfaatconjugatie-enzymen tussen vogels en de rat en tussen vogelsoorten onderling. Beide enzymen zijn aanwezig aan lagere concentratie in de lever van ganzen, eenden (Aylesbury x Pekin) en kippen dan in de lever van ratten. Bij kalkoenen en Khaki-Campbell eenden zijn deze enzymen echter aanwezig in hoge concentraties (Tabel 7). Volgens Gregus et al. (1983) hebben kwartels gelijkaardige leverconcentraties van UDP-glucuronzuur als o.a. ratten, katten en honden, maar is de activiteit van glutathione S-transferase echter laag (Tabel 8).

Tabel 8: Diersoortverschillen in hepatische UDP-glucuronzuur concentratie (Gregus et al., 1983)

Diersoort	Concentratie van UDP-glucuronzuur in de lever (nmol/mg eiwit)
Rat	408 ± 31
Muis	317 ± 37
Cavia	483 ± 22
Konijn	204 ± 31
Kat	344 ± 39
Hond	212 ± 19
Kwartel	248 ± 19
Forel	396 ± 32

## 6. ALLOMETRIC SCALING: HOE EEN DOSIS EXTRAPOLEREN NAAR VOGELS IN DE PRAKTIJK?



Kennis van de farmacokinetiek van geneesmiddelen is belangrijk voor dosisselectie (Lees en AliAbadi, 2002), echter farmacokinetische gegevens voor vogels zijn beperkt, zowel voor gedomesticeerde als niet-gedomesticeerde soorten. Hierdoor zijn dierenartsen genoodzaakt het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen te extrapoleren naar een diersoort of vogelsoort waarvoor deze niet geregistreerd zijn. Er is echter vaak een gebrek aan wetenschappelijke informatie voor selectie van het geneesmiddel of doseringsschema (Hunter et al., 2008).

Allometric scaling is een methode die gebaseerd is op het principe dat farmacokinetische parameters allometrisch schaalbaar zijn, waardoor dosis selectie mogelijk is zonder te beschikken over diersoort-specifieke farmacokinetische gegevens (Boxenbaum en Fertig, 1984; Lave et al., 1997; Obach et al., 1997). Er dient echter rekening gehouden te worden met factoren die de nauwkeurigheid van deze voorspellingen beïnvloeden. Indien dit niet gebeurt kunnen extrapolaties leiden tot een ineffectieve of toxische dosis (Martinez et al., 2006).

Andere extrapolatie methoden zijn lineaire extrapolatie en metabolic scaling. In het eerste geval wordt één enkele dosis (mg/kg) vastgesteld voor een bepaalde diersoort en geëxtrapoleerd naar een andere diersoort zodat de totale hoeveelheid geneesmiddel lineair toeneemt met het lichaamsgewicht. Dit leidt echter tot overdosering bij grote en onderdosering bij kleine dieren (Hunter et al., 2008). Bij metabolic scaling wordt de dosis gekoppeld aan een fysiologische functie zoals het basaal metabolisme. Zo wordt de dosis voor een diersoort met beperkte farmacokinetische gegevens geschat op basis van een ratio van het basaal metabolisme van deze diersoort en een andere diersoort waarvan farmacokinetische gegevens wel beschikbaar zijn, en een gekende therapeutische dosis van deze laatste diersoort (Sedgwick, 1993; Sedgwick en Borkowski, 1996; Dorrestein, 2000). Hiermee wordt echter de relatie tussen het basaal metabolisme en de farmacokinetiek van een geneesmiddel te sterk vereenvoudigd (Hunter et al., 2008).

De allometrische vergelijking die wordt gebruikt bij het schalen van farmacokinetische parameters is  $Y = a(W)^b$  met Y als farmacokinetische parameter, W als lichaamsgewicht, a als allometrische coëfficiënt en b als allometrische exponent.

In Tabel 9 zijn de voorspelde klaringswaarden te zien van verschillende vogelsoorten na extrapolatie vanuit zoogdieren, en eveneens de geobserveerde klaringswaarden voor deze vogelsoorten.

Tabel 9: Geobserveerde vs voorspelde klaringswaarden van enkele geneesmiddelen bij vogels geëxtrapoléerd vanuit zoogdieren (Hunter et al., 2008)

Geneesmiddel	Diersoort	Lichaamsgewicht (kg)	Geobserveerde CI (ml/min)	Voorspelde CI (ml/min)	% Error
Enrofloxacin	Kalkoen	5.1	37	104	181
	Struisvogel	44	3268	576	82
	Braadkip	0.66	18	68	278
	Nandoe	3.0	179	68	62
	Roodstaart havik	1.3	5	34	580
Salicylzuur	Duif	0.45	0.52	0.09	83
	Eend	3.0	8.0	1.89	76
	Kalkoen	8.0	61.3	8.8	86
	Struisvogel	19	60.2	34.3	43
	Kip	2.2	7.70	1.14	85
Meloxicam	Duif	0.45	0.29	0.35	21
	Eend	3.0	3.05	2.85	7
	Kalkoen	8.0	7.3	8.4	15
	Struisvogel	19	228	21.8	90
	Kip	2.2	0.48	2	317
Flunixin	Duif	0.45	0.48	2.22	363
	Eend	3.0	7	5.70	19
	Kalkoen	8.0	24	9.3	61
	Struisvogel	19	158	14.3	91
	Kip	2.2	0.33	4.9	1385
Gentamycine	Roodstaart havik	1.3	3.1	5.5	77
	Uil	1.5	1.8	4.9	172
	Gouden adelaar	3.6	5	12.3	146
	Hanen	4.7	1.6	6.7	319
	Kalkoen	11	5	13.9	178
Chlooramfenicol	Duif	0.45	11.7	1.84	84
	Eend	0.98	40	14.6	64
	Kalkoen	11	132	32.4	75
Sulfadimidine	Japanse kwartel	0.13	0.077	0.064	17
	Fazant	1.2	0.11	0.64	482
	Hen	1.6	0.18	0.85	372

Voor salicylzuur en chlooramfenicol is het foutpercentage van de voorspelde waarde voor alle vogelsoorten lager dan 100% ten opzichte van de geobserveerde waarde. Voor andere geneesmiddelen is er een sterke variatie in foutpercentage tussen de verschillende vogelsoorten. Voor meloxicam is het foutpercentage 7% bij de eend en 317% bij de kip, ondanks dat het lichaamsgewicht van deze vogelsoorten vergelijkbaar is (Hunter et al., 2008).

In Tabel 10 zijn de voorspelde klaringswaarden te zien van verschillende vogelsoorten na extrapolatie vanuit andere vogelsoorten en eveneens de geobserveerde klaringswaarden voor deze vogelsoorten.

Tabel 10: Geobserveerde vs voorspelde klaringswaarden van vogels geëxtrapoleerd vanuit vogels (Hunter et al., 2008)

Geneesmiddel	Diersoort	Lichaamsgewicht (kg)	Geobserveerde CI (ml/min)	Voorspelde CI (ml/min)	% Error
Enrofloxacin	Kalkoen	5.1	37	128	246
	Braadkip	0.66	18	53	194
Salicylzuur	Kalkoen	8.0	61.3	24.8	60
	Eend	3.0	8.0	7.4	8
Meloxicam	Kalkoen	8.0	7.3	24.9	241
	Eend	3.0	3.0	4.0	33
Flunixin	Kalkoen	8.0	24.0	17.5	27
	Eend	3.0	7.0	3.5	50
Gentamycine	Roodstaart havik	1.3	3.1	1.7	45
	Gouden adelaar	3.6	5	4.1	18

Het foutpercentage bij extrapolatie binnen vogelsoorten is algemeen lager dan bij extrapolatie vanuit zoogdieren. Voor gentamycine is het foutpercentage 77% voor de Roodstaart Havik en 146% voor de Gouden Adelaar bij extrapolatie vanuit zoogdieren en respectievelijk 45 en 18% bij extrapolatie vanuit andere vogelsoorten. Voor enrofloxacin en meloxicam zijn er echter grote variaties, zowel bij extrapolatie vanuit zoogdieren als vogels (Hunter et al., 2008).

Tabel 11: Primair klaringsmechanisme per geneesmiddel (Hunter et al., 2008)

Geneesmiddel	Primair karingmechanisme bij zoogdieren	Bron
Enrofloxacin	Hepatisch	Ogino et al., 2005
Salicylzuur	Renaal	Sweetman et al., 2007
Meloxicam	Hepatisch	Sweetman et al., 2007
Flunixin	Renaal en hepatisch	Ogino et al., 2005
Gentamycine	Renaal	Sweetman et al., 2007
Chlooramfenicol	Hepatisch	Sweetman et al., 2007
Sulfadimidine	Renaal	Jain et al., 2000

Het gebruik van allometric scaling voor het voorspellen van de karing van een geneesmiddel bij vogels uitgaande van gegevens van zoogdieren leidt vaak tot grote verschillen met de werkelijke waarde, zowel bij geneesmiddelen die bij zoogdieren renaal worden geklaard als geneesmiddelen die hepatisch worden geklaard. Tabel 11 toont de primaire karingmechanismen voor de besproken geneesmiddelen. Deze verschillen zijn het gevolg van fysiologische en anatomische verschillen tussen zoogdieren en vogels. De niercortex bij vogels vertoont meer overeenkomsten met de niercortex van reptielen dan deze van zoogdieren. Tevens blijft de glomerulaire filtratie bij vogels niet constant bij variërende arteriële bloeddruk, zoals wel het geval is bij zoogdieren, en is er bij vogels een renaal portaal systeem aanwezig dat ervoor zorgt dat een first pass effect optreedt bij injectie van renaal geklaarde geneesmiddelen in de achterste lichaamshelft (Frazier et al., 1995). Daarnaast worden niet alle geneesmiddelen bij vogels via dezelfde weg geëlimineerd als bij zoogdieren, wat wel wordt aangenomen bij allometric scaling. Bij extrapolatie uitgaande van gegevens van andere vogelsoorten zijn deze verschillen beperkter. Het gebruik van allometric scaling voor het schatten van farmacokinetische parameters is nuttig, maar heeft zijn beperkingen bij gebruik van gegevens van zoogdieren (Mahmood et al., 2006). Indien allometric scaling wordt gebruikt bij vogels dienen de gegevens dus best afkomstig te zijn van andere vogelsoorten (Hunter et al., 2008).

## BESPREKING

Hoewel de algemene farmacokinetische principes toepasbaar zijn bij vogels, zullen de farmacokinetische parameters bij vogels verschillend zijn van deze bij zoogdieren. Salicylzuur, flunixin en meloxicam worden bij vogels (kalkoen, eend, struisvogel) sneller geklaard dan bij zoogdieren. Dit is echter niet het geval voor salicylzuur bij de duif en flunixin en meloxicam bij de kip. Tevens zijn er verschillen in distributievolume en eliminatiehalfwaardetijd van deze NSAIDs tussen vogels en zoogdieren, maar ook tussen de vogelsoorten (Baert, 2003). Een ander voorbeeld is de lagere orale biologische beschikbaarheid van acetaminofen bij vogels (kalkoenen) vergeleken met zoogdieren (honden, varkens, paarden) (Neirinckx et al., 2010). Van aminoglycosiden gebeurt de klaring bij vogels trager dan bij zoogdieren en is het distributievolume laag, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd algemeen van dezelfde grootteorde is bij vogels als bij zoogdieren, uitgezonderd de duif waarbij deze korter is (Pedersoli et al., 1990; El-Gammal et al., 1992; Lashev et al., 1992; Vangelov et al., 1998; Haritova et al., 2004; Dinev, 2008). Deze verschillen zijn het gevolg van anatomische, biochemische en fysiologische verschillen tussen vogels en zoogdieren en tussen vogels onderling. De onvolledige absorptie van acetaminofen is het gevolg van een snellere gastrointestinale transit, een beperkt absorptieoppervlak en een laag vloeistofvolume in de darm van vogels vergeleken met zoogdieren (Neirinckx et al., 2010). Het beperkt aantal zoogdiertype en het groot aantal reptieltype nefronen met een eenvoudige glomerulus en beperkt filtratie-oppervlak zorgen voor diersoortverschillen in eliminatie. Een gesloten renaal portaalklep in het renaal portaalsysteem van de nieren kan zorgen voor een lagere biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen geïnjecteerd in de achterste lichaamshelft (Akester, 1967; Goldstein en Skadhauge, 2000; Vermeulen et al., 2002).

Naast deze farmacokinetische verschillen is de biotransformatie bij vogels verschillend van deze bij zoogdieren. Verschillen in fase I reacties zijn o.a. van kwantitatieve aard en uiten zich in verschillen in enzymconcentraties. De concentratie van cytochroom P450 in de lever bij vogels is lager dan bij zoogdieren en de activiteit van aminopyrine N-demethylase is lager bij eenden (Aylesbury x Pekin, Khaki-Campbell) dan bij ratten, kalkoenen, kippen en ganzen (Bartlet en Kirinya, 1976; Gregus et al., 1983). Verschillen in fase II reacties, voornamelijk conjugatiereacties, zijn van kwalitatieve aard. Glutamineconjugatie komt enkel voor bij de mens en andere primaatsoorten, taurineconjugatie vooral bij carnivoren en ornithineconjugatie enkel bij reptielen en bepaalde vogelsoorten. Glycineconjugatie komt voor bij alle zoogdieren en duiven (Igarashi et al., 1992; Kasuya et al., 1999). Conjugatie van benzoëzuur gebeurt bij Galliformen en Anseriformen met ornithine en bij Columbiformen met glycine. Voor Passeriformen en Psittaciformen zijn er geen resultaten beschikbaar voor aminozuurconjugaten (Huckle et al., 1982; Baert et al., 2004).

Deze bevindingen wijzen erop dat farmacokinetische gegevens van geneesmiddelen bij zoogdieren niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar vogels, terwijl dit voor dosisselectie wel nodig zou zijn. Dit wordt bevestigd door grote verschillen in geobserveerde en voorspelde klaringswaarden voor enrofloxacin, salicylzuur, meloxicam, flunixin, gentamycine, chlooramfenicol en sulfadimidine bij vogels geëxtrapoleerd vanuit zoogdieren. Hoewel de verschillen in geobserveerde en voorspelde klaring voor

enkele van deze geneesmiddelen bij vogels geëxtrapoleerd vanuit andere vogelsoorten kleiner zijn dan bij extrapolatie vanuit zoogdieren, zijn deze toch aanwezig. Idealiter worden er farmacokinetische gegevens gebruikt voor dosisselectie van een geneesmiddel voor de betreffende vogelsoort om veilig gebruik toe te laten. Indien deze gegevens niet beschikbaar zijn kan gebruik gemaakt worden van allometric scaling uitgaande van farmacokinetische gegevens van andere vogelsoorten (Hunter et al., 2008).

Er kan geconcludeerd worden dat er meer onderzoek nodig is naar de farmacokinetische processen van geneesmiddelen bij de verschillende vogelsoorten en dat in afwezigheid van deze gegevens dosisextrapolatie dient te gebeuren uitgaande van farmacokinetische gegevens van andere vogelsoorten wegens verschillen in farmacokinetische processen, anatomie en fysiologie tussen vogels en zoogdieren.

## REFERENTIELIJST

- Akester A.R. (1967). Renal portal shunts in the kidney of the domestic fowl. *Journal of Anatomy*, 101, p. 569-594.
- Anderson K.L., Neff-Davis C.A., Davis L.E., Koritz G.D., Nelson D.R. (1983). Pharmacokinetics of chloramphenicol in non-lactating cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 6, p. 305-313.
- Baert K. (2003). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Birds. Doctoraatsthesis Faculteit Diergeneeskunde, Merelbeke.
- Baert K., De Backer P. (2003). Comparative Pharmacokinetics of Three Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Five Bird Species. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 134, p. 25-33.
- Baert K., Croubels S., Maes A., Hillaert U., Van Calenbergh S., De Backer P. (2004). Comparative metabolic excretion profile of sodium salicylate in broiler chickens and homing pigeons. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27, p. 123-127.
- Baggot J.D. (1995). Pharmacokinetics: Disposition and Fate of Drugs in the Body. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 7th edition, ed. R. Adams, Iowa State University Press, Ames, p. 18-52.
- Baldwin B.C., Robinson D., Williams R.T. (1960). Studies in Detoxication. 82. The Fate of Benzoic Acid in Some Domestic and Other Birds. *Biochemical Journal*, 76, p. 595-600.
- Bartlet A.L., Kirinya L.M. (1976). Activities of mixed function oxidases, UDP-glucuronyl transferase and sulphate conjugation enzymes in Galliformes and Anseriformes. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 61, p. 105-119.
- Boxenbaum, H., Fertig, J.B. (1984). Scaling of antipyrine intrinsic clearance of unbound drug on 15 mammalian species. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 9, p. 177-183.
- Brady T.C., Kind A.J., Hyde W.H., Favrow M., Hill D.W. (1998). Isolation, purification, and structural characterisation of flunixin glucuronide in the urine of greyhound dogs. *Drug Metabolism and Disposition*, 26, p. 294-298.
- Braun E.J. (1993). Renal Function in Birds. New insights in vertebrate kidney function, ed J.A. Brown, R.J. Balment, J.C. Rankin, University Press Cambridge, Cambridge, p. 167-184.
- Braun E.J., Dantzler W.H. (1972). Function of mammalian-type and reptilian-type nephrons in kidney of desert quail. *American Journal of Physiology*, 222, p. 617-629.
- Bridges J.W., French M.R., Smith R.L., Williams R.T. (1970). The Fate of Benzoic Acid in Various Species. *Biochemical Journal*, 118, p. 47-51.
- Brumbaugh G.W., Martens R.J., Knight H.D., Martin M.T. (1983). Pharmacokinetics of chloramphenicol in the neonatal horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 6, p. 219-227.

- Burke A.B., Millburn P., Huckle K.R., Hutson D.H. (1987). Formation of the Taurine Conjugate of Benzoic Acid in Rainbow Trout, *Salmo gairdneri*. *Drug Metabolism and Disposition*, 15, p.581-581.
- Burrows M.E., Braun E.J., Duckles S.P. (1983). Avian renal portal valve: A reexamination of its innervation. *American Journal of Physiology*, 245, p. 629-634.
- Clark C.H., Thomas J.E., Milton J.L., Goolsby W.D. (1982). Plasma concentrations of chloramphenicol in birds. *American Journal of Veterinary Research*, 43, p. 1249-1253.
- Croubels S., Baert K., Maes A., De Backer P. (2003). Pharmacokinetics and biotransformation of salicylate in broiler chickens and homing pigeons. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26 (Suppl. 1), p. 102.
- Davis L.E., Neff M.S., Baggot J.D., Powers T.E. (1972). Pharmacokinetics of chloramphenicol in domesticated animals. *American Journal of Veterinary Research*, 33, p. 2259-2266.
- De Backer P. (2013). *Algemene Farmacologie*. Cursus Faculteit Diergeneeskunde, Gent, p. 27 en 86.
- Dein F.J., Monard D.F., Kowalczyk D.F. (1980). Pharmacokinetics of chloramphenicol in Chinese spot-billed ducks (*Anas poecilorhyncha*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 3, p. 161-168.
- Denbow D.M. (2000). Gastrointestinal anatomy and physiology. *Sturkie's Avian Physiology*, 6th edition, ed G.C. Whittow, Academic press, London, p. 299-325.
- Devriese L.A., Dutta G.N. (1984). Effects of erythromycin-inactivating *Lactobacillus* crop flora on blood levels of erythromycin given orally to chicks. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 7, p. 49-53.
- Dimitrova D.J., Lashev L.D., Yanev S.G., Pandova B. (2007). Pharmacokinetics of Enrofloxacin in Turkeys. *Veterinary science*, 82, p. 392-397.
- Dinev T.G. (2008). Comparison of the Pharmacokinetics of Five Aminoglycoside and Aminocyclitol Antibiotics Using Allometric Analysis in Mammal and Bird Species. *Research in Veterinary Science*, 84, p. 107-118.
- Dorrestein G.M., Van Gogh H., Rinzema J.D. (1984). Pharmacokinetic aspects of penicillins, aminoglycosides and chloramfenicol in birds compared to mammals. A review. *The Veterinary Quarterly*, 6, p. 216-224.
- Dorrestein G.M., Van Miert A.S.J.P.A.M. (1988). Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 11, p. 33-44.
- Dorrestein G.M. (1991). The pharmacokinetics of avian therapeutics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 21, p. 1241-1264.
- Dorrestein G.M. (2000). Quick reference for drug dosing. *Avian Medicine*, ed T.N. Tully, M.P.C. Lawton, G.M. Dorrestein, Butterworth Heinemann, Oxford, UK, p. 386–390. Geciteerd door Hunter R.P. (2010).
- Dzialowsky E.M., Crossley D.A. (2000). The Cardiovascular System. *Sturkie's Avian Physiology*, 6th edition, ed C.G. Scanes, Academic press, London, p. 193-283.

- El-Gammal, A.A., Ravis, W.R., Krista, L.M., Tolbert, D.S., Saad, A., (1992). Pharmacokinetics and intramuscular bioavailability of amikacin in chickens following single and multiple dosing. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 15, p. 133–142.
- Frazier, D.L., Jones, M.P., Orosz, S.E. (1995). Pharmacokinetic Considerations of the Renal System in Birds: Part I. Anatomic and Physiologic Principles of Allometric Scaling. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 9, p. 92–103.
- Gibaldi M., Perrier D. (1975). Pharmacokinetics. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, ed. J. Swarbrick, volume 15, p. 1-44 en 45-112.
- Goldstein D.L., Skadhauge E. (2000). Renal and Extrarenal Regulation of Body Fluid Composition. *Sturkie's Avian Physiology*, 5th edition, ed G.C. Whittow, Academic press, London, p. 265-298.
- Gregus Z., Watkins J.B., Thompson T.N., Harvey M.J., Rozman K., Klaassen C.D. (1983). Hepatic Phase I and Phase II Biotransformations in Quail and Trout: Comparison to Other Species Commonly Used in Toxicity Testing. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 67, p. 430-441.
- Hardie E.M., Hardee G.E., Rawlings C.A. (1985). Pharmacokinetics of flunixin meglumine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 46, p. 235-237.
- Haritova, A., Lashev, L., (2004). Pharmacokinetics of amikacin in lactating sheep. *Veterinary Research Communications*, 28, p. 429–435.
- Haritova A.M., Rusenova N.V., Parvanov P.R., Lashev L.D., Fink-Gremmels J. (2006). Integration of pharmacokinetic and pharmacodynamic indices of marbofloxacin in turkeys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50, 3779-3785.
- Heading R.C., Nimmo J., Prescott L.F., Tothill P. (1973). The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *British Journal of Pharmacology*, 47, p. 415-421.
- Hofmann, A.F. (2007). Biliary secretion and excretion in health and disease: Current concepts. *Annals of Hepatology*, 6, p. 15-27.
- Huckle K.R., Stoydin G., Hutson D.H., Millburn P. (1982). Formation of an N-Acetylorithine Conjugate of 3-Phenoxybenzoic Acid in the Chicken. *Drug Metabolism and Disposition*, 10, 523-528.
- Hunter R.P. (2009). *Zoological Pharmacology*. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9th edition, ed J.E. Riviere and M.G. Papich, Iowa State University Press, London, p. 1343-1354.
- Hunter R.P., Mahmood I., Martinez M.N. (2008). Prediction of xenobiotic clearance in avian species using mammalian or avian data: how accurate is the prediction? *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31, p. 281-284.
- Hunter R.P. (2010). Interspecies Allometric Scaling. *Comparative and Veterinary Pharmacology*, ed F. Cunningham, J. Elliott, P. Lees, Springer, Berlin, p. 139-157.
- Igarashi K., Suzuki R., Kasuya F., Fukui M. (1992). Determination of Ornithine Conjugates of Some Carboxylic Acids in Birds by High-Performance Liquid Chromatography. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 40, p. 2196-2198.



- Jain, S.K., Punia, J.S., Garg, B.D. (2000) Pharmacokinetics and urinary excretion of sulphadimidine in buffalo calves. *Journal of Veterinary Medicine A*, 47, p. 501–505.
- James M.O., Smith R.L., Williams R.T., Reidenberg M. (1972). The Conjugation of Phenylacetic Acid in Man, Sub-Human Primates and Some Non-Primate Species. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 182, p. 25-35.
- Jarvis E.D., Mirarab S., Aberer A.J., Li B., Houde P., Li C., Ho S.Y.W. et al. (2014). Whole-genome analyses resolve early branches in the tree of life of modern birds. *Science*, 346, p. 1320-1331.
- Jaussaud P.H., Courtot D., Guyot J.L. (1987). Identification of a flunixin metabolite in the horse by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 423, p. 123-130.
- Jerzsele A. (2012). Comparative Veterinary Pharmacokinetics. Readings in Advanced Pharmacokinetics – Theory, Methods and Applications, ed A. Noreddin, Intech, Rijeka, p. 179-198.
- Kasuya F., Igarashi K., Fukui M. (1999). Characterization of a renal medium chain acyl-CoA synthetase responsible for glycine conjugation in mouse kidney mitochondria. *Chemico-Biological Interactions*, 118, p. 233-246.
- Kato R. (1979). Characteristics and Differences in the Hepatic Mixed Function Oxidases of Different Species. *Pharmacology and Therapeutics*, 6, p. 41-98.
- Landoni M.F., Lees P. (1995). Comparison of the anti-inflammatory actions of flunixin and ketoprofen in horses applying PK/PD modelling. *Equine Veterinary Journal*, 27, p. 247-256.
- Lashev, L.D., Pashov, D.A., Marinkov, T.N., (1992). Interspecies differences in the pharmacokinetics of kanamycin and apramycin. *Veterinary Research Communications*, 16, p. 293–300.
- Lave, T., Dupin, S., Schmitt, C., Chou, R.C., Jaeck, D., Coassolo, P. (1997). Integration of in vitro data into allometric scaling to predict hepatic metabolic clearance in man: application to 10 extensively metabolized drugs. *Journal of Pharmaceutical Science*, 86, p. 584–590.
- Lees P., AliAbadi F.S. (2002). Rational dosing of antimicrobial drugs: Animals versus humans. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 19, p. 269–284
- Lees P., Sedgewick A.D., Higgins A.J., Pugh K.E., Busch U. (1991). Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Miloxicam in the Horse. *British Veterinary Journal*, 147, p. 97-108.
- Martinez M., Augsburger L., Johnston T., Jones W.W., Mitra A., Riviere J. (2002). Applying the biopharmaceutics classification system to veterinary pharmaceutical products. Part II: Physiological considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 825–850.
- Mahmood, I., Martinez, M., Hunter, R.P. (2006). Interspecies allometric scaling. Part I: prediction of clearance in large animals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29, p. 415–423.
- Martinez, M., Mahmood, I., Hunter, R.P. (2006). Interspecies allometric scaling: prediction of clearance in large animal species: part II: mathematical considerations. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29, p. 425–432.

- McLelland (1975). Aves digestive system. Sisson and Grossman's The anatomy of the domestic animals, ed. R. Getty, Saunders, Philadelphia, p. 1857-1882.
- Mercer H.D., Heath G.E., Long P.E., Showalter D.H., Powers T.E. (1978). Drug residues in food animals. 1. Plasma and tissue kinetics of chloramphenicol in young cross-bred swine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1, p. 19-36.
- Neirinckx, E., Remon, J.P., De Backer, P., Vervaet, C., Croubels, S., (2006). The biopharmaceutics classification system in veterinary medicine: pH-solubility relationship of analgesic and anti-inflammatory drugs. *Proceedings of the Tenth International EAVPT Congress. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29 (Suppl. 1), 287–288.
- Neirinckx E., Vervaet C., De Boever S., Remon J.P., Gommeren K., Daminet S. et al. (2010). Species Comparison of Oral Bioavailability, First-pass Metabolism and Pharmacokinetics of Acetaminophen. *Research in Veterinary Science*, 89, p. 113-119.
- Obach, R.S., Baxter, J.G., Liston, T.E., Silber, B.M., Jones, B.C., Macintyre, F. et al. (1997). The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283, p. 46–58.
- Odensvik K. (1995). Pharmacokinetics of flunixin and its effect on prostaglandin F<sub>2α</sub> metabolite concentrations after oral and intravenous administration in heifers. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 18, p. 254-259.
- Ogino, T., Mizuno, Y., Ogata, T., Takahashi, Y. (2005). Pharmacokinetic interactions of flunixin meglumine and enrofloxacin in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66, p. 1209–1213.
- Pedersoli, W.M., Ravis, W.R., Askins, D.R., Krista, L.M., Spano, J.S., Whitesides, J.F. et al. (1990). Pharmacokinetics of single-dose intravenous or intramuscular administration of gentamicin in roosters. *American Journal of Veterinary Research*, 51, p. 286–289.
- Riviere, J.E. (2011). *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques and Applications*, second edition. John Wiley and Sons, Iowa State University Press.
- Rowland M., Tozer T.N. (1995). *Absorption and Disposition Kinetics. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, 3rd edition, Lippincott Williams and Wilkins, Pennsylvania, p. 11-52.
- Sedgwick C.J. (1993). Allometric scaling and emergency care: The importance of body size. *Zoo and wild animal medicine*, 3rd edition, ed ME Fowler, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, p. 34–37. Geciteerd door Hunter R.P. (2010).
- Sedgwick C.J., Borkowski R. (1996). Allometric scaling: extrapolating treatment regimens for reptiles. *Reptile medicine and surgery*, ed D.R. Mader, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, p. 235–241. Geciteerd door Hunter R.P. (2010).
- Shargel L., Wu-Pong S., Yu A.B.C. (2004). *Drug Elimination and Clearance en Pharmacokinetics of Oral Absorption. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th edition, McGraw-Hill Education, New York, p. 96-116 en 117-136.
- Schmid J., Busch U., Heinzel G., Bozler G., Kaschke S., Kummer M. (1995). Meloxicam - Pharmacokinetics and Metabolic Pattern after Intravenous Infusion and Oral administration to Healthy Subjects. *Drug Metabolism and Disposition*, 23, p. 1206- 1213.

- Short C.R., Hsieh L.C., Malbrough M.S., Barker S.A., Neff-Davis C.A., Davis L.E. et al. (1990). Elimination of salicylic acid in goats and cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 8, p. 1267-1270.
- Short C.R., Neff-Davis C.A., Hsieh L.C., Koritz G., Malbrough M.S., Davis L.E. et al. (1991). Pharmacokinetics and elimination of salicylic acid in rabbits. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 14, p. 70-71.
- Sturkie P.D. (1976). *Avian Physiology*, 3rd edition, ed P.D. Sturkie, Springer-Verlag, New York, p. 270-280.
- Sweetman, S.C. (2007). *The Complete Drug Reference (Martindale)*, 35th edn. Pharmaceutical Press, London. Geciteerd door Hunter R.P. et al. (2008).
- Toutain P.L., Ferran A., Bousquet-Mélou A. (2010). Species Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Comparative and Veterinary Pharmacology, Handbook of Experimental Pharmacology* vol. 199, ed F. Cunningham, J. Elliot, P. Lees, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, p. 19-48.
- Vangelov, S., Pashov, D., Moutafchieva, R. (1998). Some pharmacological and pharmacokinetic studies on amikacin in calves, pig and sheep. *Pharmacia*, 65, p. 33-36. Geciteerd door Dinev T.G. (2008).
- Vermeulen B., De Backer P., Remon J.P. (2002). Drug administration to poultry. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, p. 795-803.
- Walker C.H., Ronis M.J. (1989). The monooxygenases of birds, reptiles and amphibians. *Xenobiotica*, 19, p. 1111-1121.
- Wasfi I.A., Boni N.S., Abdel Hadi A.A., Elghazali M., Zorob O., Alkatheeri N.A. et al. (1998). Pharmacokinetics, metabolism and urinary detection time of flunixin after intravenous administration in camels. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 21, p. 203-208.
- Waters D.J., Bowers L.D., Cipolle R.J., Caywood D.D., Bills R.L. (1993). Plasma salicylate concentrations in immature dogs following aspirin administration: comparison with adult dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 16, p. 275-282.
- Welsh E.M., Mc Kellar Q.A., Nolan A.M. (1993). The pharmacokinetics of flunixin meglumine in the sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 16, p. 181-188.
- Williams R.T. (1971). Species variations in drug biotransformations. *Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition*, ed LaDu B.N., Mandel H.G., Way E.L., *Williams & Wilkins*, Baltimore, p. 187. Geciteerd door Baggot J.D. (1995).
- Williams R.T. (1972). Toxicologic implications of biotransformation by intestinal microflora. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23, p. 769-781.