

Aus dem Department of Population Medicine der University of Guelph, Kanada¹, der Agrargenossenschaft „Rhönland“ in Dermbach, Deutschland² und der Milcherzeugerberatung „Koesling-Anderson“ in Dahlenwarleben, Deutschland³

Prüfung der P-PILL®-Phosphor-Pille an Milchkühen

Thomas Geishauser¹, Jennifer Boje², Heike Ditzel² und Bernd Heidemann³

Zusammenfassung: Gegenstand der Untersuchung war zu prüfen, inwiefern Pillen aus Mono-Natriumphosphat (P-PILL®, VUXXX GmbH, D) Einfluss auf den Gehalt von anorganischem Phosphat im Blut von Kühen nach der Abkalbung nehmen. Jeweils zehn Kühen wurden nach der Abkalbung zwei Stück P-PILL® p. o. (1500 mmol Phosphor), ein Stück P-PILL® p. o. (750 mmol Phosphor) (Fallgruppe) oder nichts (Kontrollgruppe) gegeben. Sowohl vor als auch 1, 3, 6 und 24 Stunden nach der Gabe wurde Blut entnommen und auf den Gehalt von anorganischem Phosphat untersucht. Zwei P-PILL® vermehrten den Blutphosphatgehalt 3–24 Stunden nach Gabe signifikant um 0,56–1,14 mmol/l (47–84 %) im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Eine P-PILL® vermehrte den Blutphosphatgehalt sechs Stunden nach Gabe signifikant um 0,41 mmol/l (30%). Die Gabe zweier P-PILL® ist somit zur Verbesserung der Phosphorversorgung bei Kühen geeignet.

Schlüsselwörter: *Milchkuh, Phosphor, Pille*

► Zum Ausgleich von Phosphormangel bei Milchkühen waren 0,5 mmol Phosphor je kg Körpermasse (250 mmol je 500 kg) parenteral oder 3 mmol Phosphor je kg Körpermasse (1500 mmol je 500 kg) enteral verabreicht wirksam (Lachmann, 1980, Cheng et al., 1998). Verschiedene Phosphorverbindungen werden gegenwärtig in Deutschland zur Anwendung beim Rind angeboten (Tab. 1).

Die Zubereitungen zur parenteralen Anwendung enthalten Aminoethyl-Dihydrogenphosphat, Butaphosphan, Hypophosphit oder Toldimphos. Hiervon müsste der Inhalt von zwei bis 23 Flaschen verabreicht werden, um ausreichend Phosphor zuzuführen (Tab. 2). Wenig belegt ist bislang, inwiefern Aminoethyl-Dihydrogenphosphat oder Butaphosphan überhaupt geeignet sind, Einfluss auf den Phosphatgehalt im Blut von Milchkühen zu nehmen. Hypophosphit war unwirksam (Cheng et al. 1998), Toldimphos war wenig wirksam (Hofmann und Amrousi, 1971; Horner und Stau-

Testing the P-PILL® phosphorus pill in dairy cows

Summary: The objective of this study was to investigate the effect of a mono sodium phosphate pill (P-PILL®, VUXXX GmbH, D) on blood inorganic phosphate concentration in dairy cows. Ten cows each were administered two P-PILL® orally (1500 mmol P), one P-PILL® orally (750 mmol P) (case groups) after calving or left untreated (controls). Before administration as well as 1, 3, 6, and 24 hours later, blood was sampled and analysed for inorganic phosphate concentration. Two P-PILL® increased blood inorganic phosphate significantly 3–24 hours after administration by 0,56–1,14 mmol/l (47–84 %) compared to untreated controls. One P-PILL® increased blood inorganic phosphate significantly six hours after administration by 0,41 mmol/l (30%). The administration of two P-PILL® proved effective for phosphorus supply in dairy cows.

Key words: *dairy cow, phosphorus, bolus*

fenbiel, 2004a). Nach Gabe höherer Mengen Toldimphos wurden unerwünschte Nebenwirkungen (Zittern, Speicheln, erhöhte Atem- und Herzfrequenz) beobachtet (Bogdan und Popescu 1988).

Die Zubereitungen zur enteralen Anwendung enthalten Calciumphosphat oder Natriumphosphat. Hiervon müsste der Inhalt von ein bis 23 Einheiten verabreicht werden, um ausreichend Phosphor zuzuführen (Tab. 3). Calciumphosphat war wenig wirksam (Cheng et al., 1998, Horner und Staufenberg, 2004b). Natriumphosphat hingegen vermehrte den Phosphatgehalt im Blut von Milchkühen (Cheng et al., 1998). Bei oraler Verabreichung flüssiger oder gelartiger Zubereitungen aus Flaschen oder Kartuschen besteht die Gefahr, dass Flüssigkeit in die Lunge gelangt und Lungenentzündung (Aspirationspneumonie) verursacht (Grottendiek, 1991).

Seit dem Jahr 2001 ist eine Phosphor-Pille für Kühe auf dem Markt erhältlich, die aus Mono-Natriumphosphat besteht ►►

Phosphor-Verbindung	Phosphor-Wirkung	Nebenwirkungen	Schrifttum
Aminoethyl-dihydrogenphosphat	wenig belegt		
Butafofan	wenig belegt		
Calciumphosphat	wenig wirksam		Cheng et al. 1998, Horner und Staufenbiel 2004b
Hypophosphit	unwirksam		Cheng et al. 1998
Natriumphosphat	wirksam		Cheng et al. 1998, Lachmann 1980
Toldimphos	wenig wirksam	belegt	Bogdan und Popescu 1988, Hoffmann & Amrousi 1971, Horner und Staufenbiel 2004a

Tabelle 1: Phosphor-Verbindung, Phosphor-Wirkung und Nebenwirkungen beim Rind von Zubereitungen, die gegenwärtig in Deutschland zur Anwendung beim Rind angeboten werden.

Phosphor-Verbindung	Zubereitung (Handelsname)	Vertreiber	Darreichung (Einheit)	Volumen (ml)	P-Gehalt (mmol)	n Flaschen (250 mmol)
2-Aminoethyl-dihydrogenphosphat	Calcitad® 25	Animedica GmbH, Senden-Bösesell, D	Lösung (Flasche)	500	11	23
Butaphosphan	Catosal®	Bayer Vital GmbH, Leverkusen, D	Lösung (Flasche)	100	56	4,5
Hypophosphit	Calcium Plus	Virbac GmbH, Bad Oldesloe, D	Lösung (Flasche)	500	140	1,8
Toldimphos	Metaophosol	Bremer Pharma GmbH, Warburg, D	Lösung (Flasche)	100	90	2,8
	Vetophos	Vetoquinol GmbH, Ravensburg, D	Lösung (Flasche)	100	45	5,6

Tabelle 2: Phosphorhaltige Lösungen zur parenteralen Verabreichung. Phosphor-Verbindung, Zubereitung (Handelsname), Vertreiber, Darreichung (Einheit), Volumen (ml), Phosphor-Gehalt (mmol) und Anzahl (n) der Flaschen, welche gegeben werden müssten, um 250 mmol Phosphor zu verabreichen.

Phosphor-Verbindung	Zubereitung (Handelsname)	Vertreiber	Darreichung (Einheit)	Volumen (ml)	P-Gehalt (mmol)	n Einheiten (1500 mmol)
Calciumphosphat	Phosphor-Bovisal®	Chevita GmbH, Pfaffenhofen, D	Gel (Flasche)	500	1452	1,0
	Calform® Phosphor	Bayer Vital GmbH, Leverkusen, D	Gel (Flasche)	350	1468	1,0
	Kalzoral	Albrecht GmbH, Aulendorf, D	Pulver (Beutel)	250	323	4,6
Natriumphosphat	Energan® Phosphor	Virbac GmbH, Bad Oldesloe, D	Gel (Kartusche)	390	1006	1,5
	Recovin®	CP-Pharma GmbH, Burgdorf, D	Gel (Kartusche)	350	582	2,6
	Veyxol® B-Phos	Veyx, GmbH, Schwarzenborn, D	Lösung (Flasche)	100	64	23
	P-PILL®	VUXXX GmbH, Papenburg, D	Pille	75	750	2,0

Tabelle 3: Phosphorhaltige Zubereitungen zur enteralen (oralen) Verabreichung. Phosphor-Verbindung, Zubereitung (Handelsname), Vertreiber, Darreichung (Einheit), Volumen (ml), Phosphor-Gehalt (mmol) und Anzahl (n) der Einheiten, welche gegeben werden müssten, um 1500 mmol Phosphor zu verabreichen.

» und 750 mmol Phosphor liefert (P-PILL®, VUXXX GmbH, D). Die P-PILL® ist so gross wie ein Käfig-Magnet (Stöber 1963) (Abb. 1).

Gegenstand der Untersuchung war zu prüfen, inwiefern die P-PILL® Einfluss auf den Gehalt an anorganischem Phosphat im Blut von Kühen nach der Abkalbung nimmt. Es wurde angenommen, dass die P-PILL® den Blutphosphatgehalt erhöht (Forschungshypothese).

Material und Methoden

Die Untersuchung fand in einem Thüringer Milcherzeugerbetrieb mit 1200 Kühen der Deutschen Holsteinischen Rasse, Farbrichtung Schwarzbunt, statt. Dreißig gesunde und nicht vorbehandelte Kühe wurden in den Versuch aufgenommen. Von jeder Kuh wurde zunächst ein Vorbericht erhoben, welcher Alter (Anzahl der Abkalbungen), Vorjahresleistung (kg) und Zeitraum zwischen Abkalbung und Untersuchungsbeginn (Stunden) umfasste. Jeweils zehn Kühen wurde nach der Abkalbung zwei Stück P-PILL® (1500 mmol Phosphor) (erste Fallgruppe), ein Stück P-PILL® (750 mmol Phosphor)

(zweite Fallgruppe) oder nichts (Kontrollgruppe) gegeben. Die Auswahl der Kühe erfolgte systematisch zufällig (Dohoo et al., 2003): Die erste Kuh, welche nach Versuchsbeginn abkalbte, wurde der ersten Fallgruppe zugeteilt, die zweite der zweiten Fallgruppe, die dritte der Kontrollgruppe, die vierte wieder der ersten Fallgruppe und so fort. Die Verabreichung der P-PILL® erfolgte mit einem Magneteingaber. Sowohl vor (0) als auch 1, 3, 6 und 24 Stunden nach der Gabe wurde Blut aus einer Drosselvene entnommen. Die Blutproben wurden unmittelbar nach Entnahme 15 Minuten lang bei 3000 U/min geschleudert, 5 ml Überstand abgehoben und bei -18 °C eingefroren. Der Gehalt an anorganischem Phosphat im Blut (mmol/l) wurde mittels Absorptionsphotometrie in einem Labor bestimmt, dem das Arbeiten nach den Vorgaben der Internationalen Organisation für Normung (ISO) bescheinigt worden war (Vet-Med-Labor, Ludwigsburg, D).

Die Beschreibung der Befunde (deskriptive Statistik) erfolgte mit Hilfe geometrischer Mittelwerte und Standardfehler (Kreienbrock und Schach, 2005) für Fall- und Kontrollgruppen. Danach wurde über eine zweifaktorielle Varianzanalyse (Kuehl, 1994) geprüft, inwiefern zwei P-PILL® (i = 2) bzw. eine P-PILL® (i = 1) im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe (i = 0) Einfluss auf den Gehalt von anorganischem Phosphat im Blut (mmol/l) nahmen (induktive Statistik). Hierbei wurden Untersuchungszeitpunkte (j = 0, 1, 3, 6, 24) und Wechselwirkungen zwischen P-PILL®-Gabe und Untersuchungszeitpunkten mitberücksichtigt. Als Modell diente: $Y_{ijk} = \mu + P_i + Z_j + (P \times Z)_{ij} + E_{ijk}$, wobei: Y = anorganisches Phosphat im Blut (mmol/l), μ = Mittelwert der Gesamtstichprobe, P = Einfluß der P-PILL®-Gabe, Z = Einfluß der Untersuchungszeitpunkte, P x Z = Wechselwirkung zwischen P-PILL®-Gabe x Untersuchungszeitpunkten, E = Zufallsfehler. Alle Berechnungen wurden mit dem „Statistical Analysis Systems“ (SAS) vorgenommen; die schließende Statistik erfolgte mit dem „MIXED“-Verfahren („Mixed Procedure“) (SAS, 2009). Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf unter 10 % begrenzt (P < 0,10). Mittelwerte und Standardfehler der Zielgrößen wurden für Fall- und Kontrollgruppen sowie unterteilt nach Untersuchungszeitpunkten grafisch dargestellt.

Die erste Phosphor-Pille.

VUXXX GmbH Am Stadion 2-4 ■ 26871 Papenburg ■ Tel.: 04961-98288-0
 Fax: 04961-98288-24 ■ office@vuxxx.de ■ www.vuxxx.de



Abbildung 1: P-PILL®-Phosphor-Pille. 750 mmol Phosphor aus Natriumphosphat.

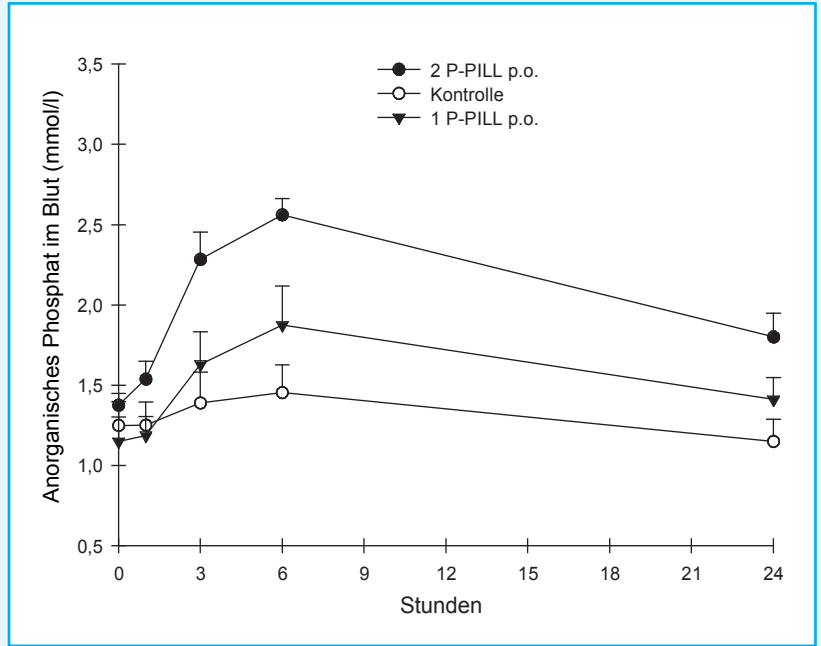


Abbildung 2: Anorganisches Phosphat im Blut von Kühen, welchen nach der Abkalbung entweder zwei P-PILL®, eine P-PILL® oder nichts (Kontrolle) gegeben wurde. Beachte: Zwei P-PILL® erhöhten den Gehalt an anorganischem Phosphat signifikant von drei bis 24 Stunden nach Gabe.

» Ergebnisse

Die Untersuchungen wurden an Kühen vorgenommen, welche sich hinsichtlich Alter, Vorjahresleistung und Untersuchungsbeginn nicht signifikant unterschieden. Die Untersuchungen begannen jeweils wenige Stunden nach der Abkalbung (Tab. 4).

Zwei P-PILL® vermehrten den Gehalt an anorganischem Phosphat im Blut 3–24 Stunden nach Gabe signifikant um 0,56–1,14 mmol/l (47–84%) im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Eine P-PILL® vermehrte den Gehalt an anorganischem Phosphat 6 Stunden nach Gabe signifikant um 0,41 mmol/l (30%) im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe (Tab. 5, Abb. 2).

Diskussion

Die Forschungshypothese wurde insofern bestätigt, als zwei P-PILL® (1500 mmol P) den Blutphosphatgehalt von Kühen nach der Abkalbung signifikant vermehrten. Es kann erwartet werden, dass die Gabe von zwei P-PILL® den Blutphosphatgehalt von 3–24 Stunden nach Gabe erhöht. Die Gabe einer einzigen P-PILL® zeigte weniger Wirkung. Dies steht im Einklang mit den Befunden anderer Untersucher, welche nach oraler Gabe von 1550 mmol Phosphor als Mono-Natriumphosphat-Lösung ebenfalls eine signifikante Vermehrung des Blutphosphatgehalts beobachteten (Cheng et al., 1998). Wird Natriumphosphat als wässrige Lösung über das Maul eingegeben, kann mit Eintritt der Wirkung innerhalb einer Stunde gerechnet werden (Cheng et al., 1998), wohingegen bei Pillengabe der Wirkungseintritt nach drei Stunden zu erwarten ist. Eine Erklärung für den unterschiedlichen Wirkungseintritt könnte in der Zerfalldauer der Pille gesucht werden.

Tabelle 4: Vorbericht zu je zehn Kühen, welchen nach der Abkalbung entweder zwei P-PILL®, eine P-PILL® oder nichts (Kontrolle) gegeben wurde. Angegeben sind geometrische Mittelwerte und Standardfehler sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit (P).

	2 P-PILL® p.o.	1 P-PILL® p.o.	Kontrolle	P
Alter (n Abkalbungen)	1,3 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,34
Milchleistung im Vorjahr (kg)	6733 ± 167	7789 ± 346	9305 ± 306	0,28
Zeitraum von Abkalbung bis Untersuchungsbeginn (Stunden)	4 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	0,91

Tabelle 5: Einfluss zweier P-PILL® bzw. einer P-PILL® auf den Gehalt von anorganischem Phosphat im Blut. Angegeben sind die nominalen (mmol/l) und prozentualen (%) mittleren Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe zu unterschiedlichen Zeitpunkten (0 = vor Gabe; 1, 3, 6, 24 Stunden nach Gabe) und die Irrtumswahrscheinlichkeit (P).

Zeitpunkt (Stunden)	2 P-PILL®-Kontrolle			1 P-PILL®-Kontrolle		
	(mmol/l)	(%)	(P)	(mmol/l)	(%)	(P)
0	0,13	0,10	0,57	-0,10	-0,08	0,66
1	0,29	0,23	0,20	-0,06	-0,05	0,76
3	0,90	0,64	< 0,01	0,24	0,17	0,28
6	1,14	0,84	< 0,01	0,41	0,30	0,07
24	0,56	0,47	0,01	0,22	0,18	0,32

Die Gabe von zwei P-PILL® ist somit zur Verbesserung der Phosphorversorgung von Milchkühen geeignet. Ein Vorteil der P-PILL® besteht darin, dass sie sicher und vollständig in den Pansen gelangt. ■

Literatur

- Bogdan I, Popescu G (1988):** Die Wirkung einer mehrfachen Überdosierung von Fosfotonic (Syn. Tonophosphan) bei Rindern. *Bul Inst Agr Cluj-Napoca Seria Zoot Med Vet* 42: 81–85.
- Cheng YH, Goff JP, Horst RH (1998):** Restoring normal blood phosphorus concentrations in hypophosphatemic cattle with sodium phosphate. *Vet Med* 93: 383–388.
- Dohoo I, Martin SW, Stryn H (2003):** *Veterinary Epidemiologic Research*. Charlottetown, University of Prince Edwards Island, 32.
- Grottendiek A (1991):** Anwendung und Praktikabilität eines neuen oral zu verabreichenden Ca-Präparates im Vergleich zu Calcina-Oral® (Chassot) und Top-Kalzium® (Salvana). Hannover, Tierärztl Hochsch, Diss.
- Hofmann W, Amrousi S (1971):** Untersuchungen über das Festliegen der Rinder. 5. Mitteilung: Versuch einer medikamentellen Beeinflussung der Hypophosphorämie und des Festliegens bei atypischer Gebärparese. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 78: 156–159.
- Horner S, Staufenberg R (2004a):** Der Einfluss verschiedener therapeutisch nutzbarer Wirkstoffe zur Phosphorsubstitution auf den Phosphorgehalt im Blut. *Prakt Tierarzt* 85: 666–673.
- Horner S, Staufenberg R (2004b):** Über die Wirksamkeit oraler und subkutaner Phosphorsubstitutionen beim Rind. *Prakt Tierarzt* 85: 761–767.
- Kreienbrock L, Schach S (2005):** *Epidemiologische Methoden*. Verlag Spektrum, München, 4. Auflage, 80–87.
- Kuehl R (1994):** *Statistical principles of research design and analysis*. Belmont/USA, Duxbury Press, 129–159.
- Lachmann G (1980):** Zur Klinik des hypophosphatämischen Festliegens der Milchkuh und der Therapie mit dem neuen Phosphorpräparat Ursolyt P®. *Mh Vet-Med* 35: 59–63.
- SAS (2009):** SAS/STAT Software 9.2., SAS Institute, Cary, NC/USA.
- Stöber M (1963):** Käfig-Magnet (Modell Rinderklinik Hannover) zur Vorbeuge der traumatischen Indigestion des Rindes. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 70: 3–6.

Korrespondenzadresse: Thomas Geishauser Prof. Dr.med.vet., Dr. med. vet. habil., FTA MSc DipECBHM, Department of Population Medicine, Ontario Veterinary College, University of Guelph, Guelph ON N1G 2W1, Canada, tgeishauser@sentex.net