

GROSSTIER

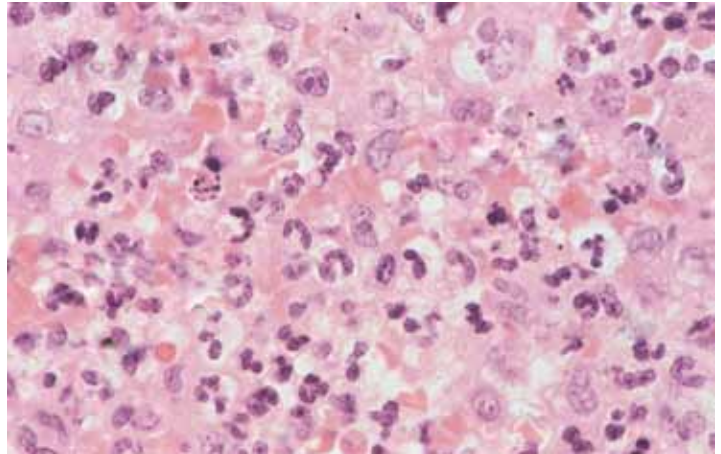
Veterinärmedizinisches
Fachorgan des Arbeitskreises
Großtierpraxis für
tierärztliche Beratung
und Bestandsbetreuung



PRAXIS

SONDERDRUCK

Orale NSAIDs Mehr als nur Verbesserung des Tierwohls



Großtierpraxis 13:01, 6-11 (2012)

von U. Bernemann

Nichtsteroidale Antiphlogistica (NSAIDs) werden bisher meist nur als eine rein symptomatische Therapiebegleitung angesehen. Da sie selbst nicht als Kausaltherapeutikum betrachtet werden, werden sie gerade in Zeiten angespannter Landwirtskassen als luxuriöser und damit verzichtbarer Behandlungskostentreiber eingestuft. *Dass dies eine überdenkenswerte Ansicht ist, da sich aus dem frühzeitigen Einsatz („first choice“) zusätzliche Chancen für eine generelle Effizienzsteigerung der Medikation größerer Tiergruppen ergeben, ist Ziel der folgenden Ausführungen.* Der routinemäßige Einbau dieser Produktgruppe in die Behandlungspläne für Therapie und vor allem auch in die Metaphylaxe, verspricht Reduktionen beim Antibiotikaeinsatz, wird durch die Erhaltung und schnellere Rückkehr zur Leistungsfähigkeit der Tiere refinanziert und ist dabei aktiver, i. d. R. wartezeitfreier Tierschutz.

Symptomatischer Nutzen bei voller Immunität und Heilung

Nichtsteroidale Antiphlogistica (NSAIDs) bieten, im Gegensatz zu Kortikoiden (SAIDs), den großen Vorteil, nicht immunsuppressiv zu wirken. Damit werden die immunologisch wichtigen Abwehrvorgänge zum Schutz vor einer Infektion sowie der langfristige Immunitätsaufbau nicht behindert. Die ausschließliche Wirkung auf die Cyclooxygenase (COX)

erhält zudem die mesenchymalen Prozesse, wie Vaskularisation und Fibroblastenaktivität in einem entzündlich veränderten Gewebe. Dies ist für die klinische Ausheilung und damit für die Verkürzung der Rekonvaleszenzphase von entscheidender Bedeutung (Abb. 1).

NSAID ist nicht NSAID

Es gibt verschiedene NSAIDs am Veterinärmarkt. Neben Injektionsprodukten für die Einzeltiertherapie, soll hier vor allem auf die

oral applizierbaren Entzündungshemmer eingegangen werden. Die längerfristige (3-5 Tage) Anwendung in Tiergruppen, soll über die Reduktion der Entzündungsprozesse den Erkrankungsverlauf kontrollieren helfen.

Antiinflammatorisch, d. h. entzündungshemmend im eigentlichen Sinne wirken nur Prostaglandinbiosynthese-Hemmer. Hierzu zählen die Salicylate (Na-Salicylat, Acetylsalicylsäure) oder auch das zu den Arylpropionsäurederivaten zählende Ketoprofen.

Diese Stoffgruppen wirken zum Teil zentral aber primär peripher direkt im entzündeten Gewebe, in dem sie die Biosynthese von PGG durch Hemmung der Cyclooxygenase (COX-1/COX-2) sehr frühzeitig verhindern. Damit wird einerseits die Produktion inflammatorischer Mediatoren (PGG) ausgesetzt, worauf die zentral analgetische und antipyretische Wirkung beruht. Andererseits führt die Hemmung der sehr frühen PG-Vorstufen zu einem peripher antiproinflammatorischer Effekt, d. h. zu einer direkten

„Abkühlung“ des Entzündungsprozesses selbst. Das Anilinderivat Paracetamol wirkt hingegen ausschließlich zentral auf Thermo- und Schmerzrezeptoren im ZNS. Damit dämpft es Fieber und Schmerzwahrnehmung, verhindert aber nicht die Freisetzung der auslösenden Mediatoren aus dem entzündlichen Gewebe in der Peripherie (nicht antiphlogistisch). Die verlustreichen Gewebeschäden werden daher nicht reduziert. Weitere Unterschiede bezüglich der oral verfügbaren NSAIDs sind in Übersicht 1 zusammengefasst.

Ziel ist die Vermeidung chronisch-destruktiver Krankheitsverläufe

Ziel des Therapeuten muss es sein, vor allem überschießende Entzündungsreaktionen frühzeitig zu verhindern. Gerade die segmentkernige Leukozytenfraktion der frühen Exsudationsphase einer Entzündung, ist verantwortlich für die autoaggressiven Gewebeschäden, die ihrerseits durch Freisetzung weiterer „Wellen“ von proinflammatorischen Mediatoren den Übergang

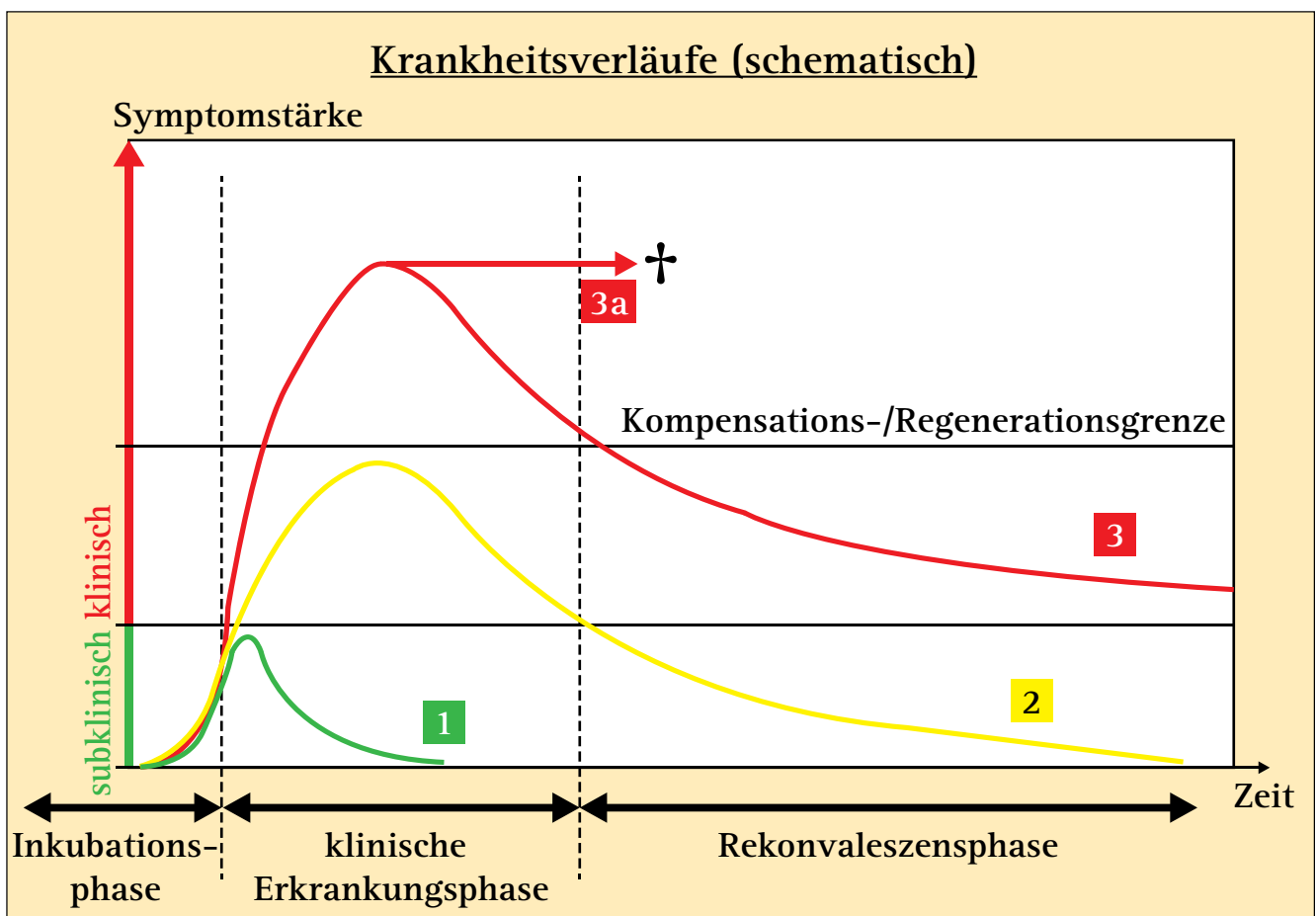


Abb. 1. Der Organismus durchläuft verschiedene subklinische Entzündungsprozesse (1) oft parallel. Nur wenige Entzündungsprozesse werden tatsächlich klinisch (2). Hier handelt es sich oft um Infektionsbedingte Entzündungsursachen. D.h., bis zum klinischen Ausbruch, befinden sich die Tiere in der Inkubationsphase. Sie sind bereits infiziert. Während zu Beginn der klinischen Erkrankungsphase durch die Erregervermehrung der Entzündungsprozess beschleunigt wird, kommt es im Falle kompensierbarer Entzündungsprozesse zu einer vollständigen Regeneration erkrankten Gewebes bis zum Ende der Rekonvaleszenzphase. Im Falle schwerer Infektionen durch sich schnell vermehrende Pathogene oder Pathogene mit besonderen Virulenzfaktoren, überschreiten die Entzündungsprozesse die kompensierbare Erkrankungsschwere (3). Es kommt zu autoaggressiven Prozessen mit weitgehendem Funktionsverlust der betroffenen Gewebe. Die zusätzliche systemische Freisetzung von Entzündungsmediatoren kann zu anaphylaktoiden Reaktionen bis hin zum Tode führen (3a). Überlebt der Organismus erholt er sich nur langsam und bleibt oft chronisch krank. Eine Wiederherstellung ad integrum bleibt aus. Eine Situation, die oft erst im Rahmen von Schlachthofchecks verifiziert wird.

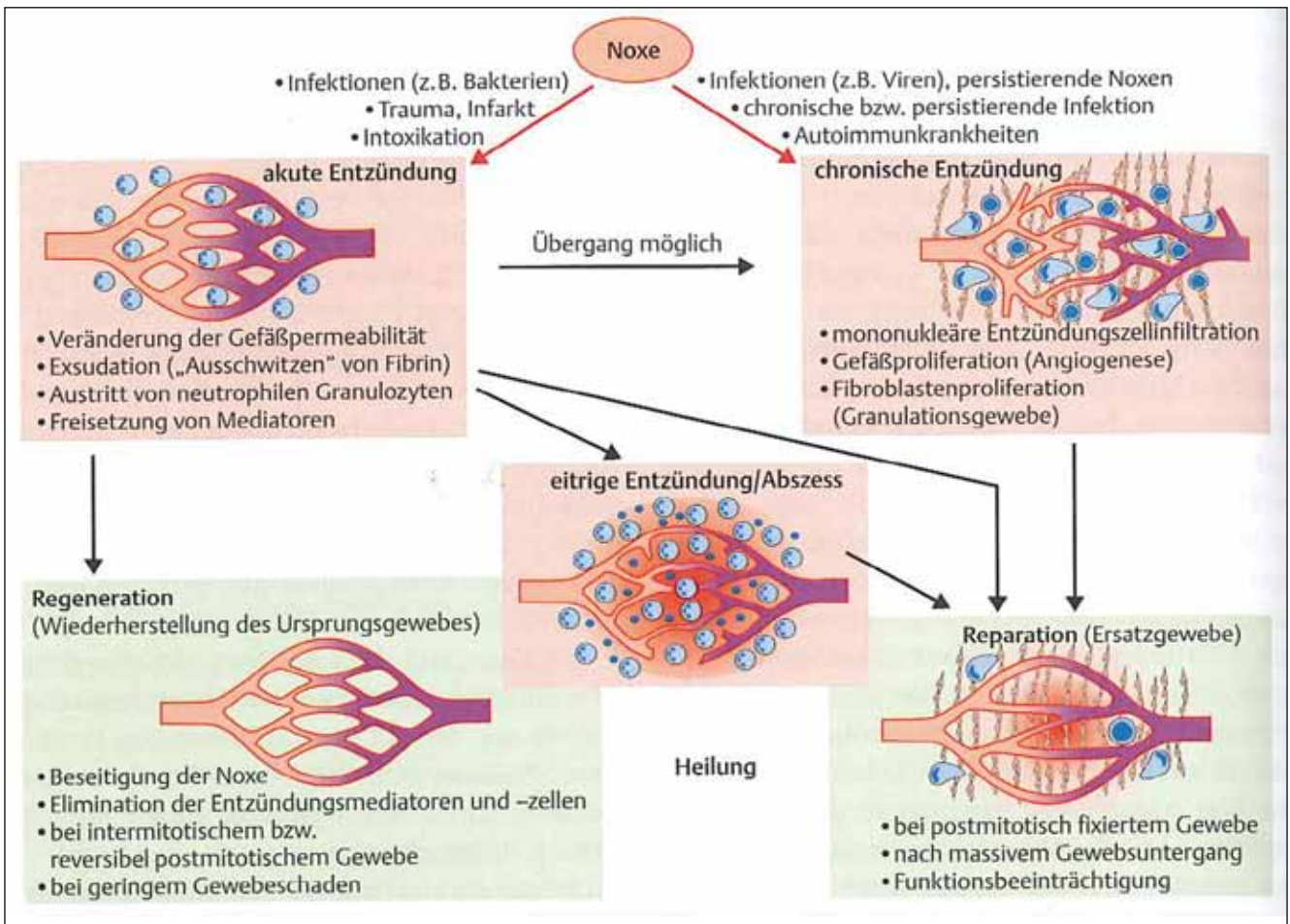


Abb. 2. Ursache, Manifestation, Verlauf, Komplikationen und Heilung bei der akuten und chronischen Entzündung (entnommen: Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin, Baumgärtner und Gruber, Enke 2011)

in mehr chronisch-destruktive Erkrankungsformen begünstigen (circulus vitiosus). Neben der Tatsache, dass tiefgreifende lokale Gewebeschäden eine *restitutio ad*

integrum oft nicht mehr erlauben, kommt es durch die zentrale Wirkung der zusätzlich, weil vom Pathogen weitgehend unabhängigen, freigesetzten Mediatoren zu

einer „unnötigen“ Induktion von Schmerz und Fieber. Dieser Leidenszustand lässt den Organismus schnell körperlich „abfallen“, da die Abwehrprozesse selbst,

Übersicht 1: Orale NSAIDs in der Veterinärmedizin

Wirkstoff	Produkt* (Fa.)	Tierart	Wartezeit	applizierbar über	Wirkart			
					antiproinflammatorisch***	antiinflammatorisch***	analgetisch	antipyretisch
Na-Salicylat	Duocylat (Virbac)	Schwein Rind**	0 0	Wasser + Futter	X	X	X	X
Acetylsalicylsäure (ASS)	Pyrangil (Veyx)	Schwein	1	Futter	X	X	X	X
Ketoprofen	Dinalgen (Bayer)	Schwein Rind**	1 1	Wasser	X	X	X	X
Paracetamol	Pracetam (aniMedica)	Schwein	0	Wasser oder Futter			X	X

* Es wurden nur exemplarisch stellvertretende Produkte ausgewählt.

** Nicht bei laktierenden Rindern

*** Teil der antiphlogistischen Wirkung

neben dem Erhaltungsbedarf des Tieres, ein hohes Maß an Energie und Nährstoffressourcen verbrauchen. Studien zum Na-Salicylat z. B. bei der Pute (Avicylat, Virbac) konnten zeigen, dass dieser wachstumsdepressive Effekt bei Tieren, die lediglich eine Antibiose erhielten, im Vergleich zu einer Tiergruppe, die zusätzlich mit einem NSAID versorgt wurde, beträchtlich ist (Tageszunahmen Gr.AB vs. Gr. AB+NSAID): 1,18 kg/Tier vs. 1,98 kg/Tier) und dabei direkt mit der klinischen Symptomatik der betroffenen Tiere korrelierte.

Mögliche Behandlungspläne

1. Initiale Virusinfektionen – bakterielle Sekundärinfektionen

Gerade bei viraler Ausgangsätiologie, wird mit dem frühzeitigen NSAID-Einsatz die Vorschädigung des Gewebes soweit reduziert, dass es oft gar nicht erst zu einer bakteriellen Sekundärbesiedlung mit fakultativ pathogenen Erregern (Faktorenkrankheiten) in dem Ausmaß kommt, dass hier zwingend antibiotisch interveniert werden muss.

2. NSAID-Metaphylaxe mit antibiotischer Injektionsantibiose

Daher lässt ein frühzeitiger metaphylaktischer NSAID-Einsatz innerhalb einer Tiergruppe mit beginnender Atemwegsproblematik, kombiniert mit einer Antibiose per Injektion von bereits klinisch erkrankten Tieren, eine Antibiotika-Mengenreduktion erwarten. In vielen Schweinemastbetrieben wird dies bereits in diesem Stil erfolgreich praktiziert. Eine zusätzliche Expektorantien-Gabe (Bisolvon, BI-Vetmedica) und/oder zusätzliche Vitamin-Supplementierungen haben hier einen unterstützenden Effekt diesbezüglich gezeigt.

3. Endmast-Problemlösung ohne Wartezeit

Ähnlich verhält es sich bei der zukünftig immer wichtiger werdenden Endmast-Vorselektion. Der damit verbundene Stress innerhalb der verbleibenden Mastgruppen führt gelegentlich zu einer unspezifischen Hustenproblematik, die einer metaphylaktischen Antibiose entbeert, wenn bei den ersten Anzeichen einer solchen Symptomatik metaphylaktisch mit einem Na-Salicylat über ca. 3 Tage gegengesteuert wird. Ein Na-Salicylat deshalb, weil dieses wartezeitfrei ist und so die höchste Flexibilität für die Endräumung der Abteile zur Schlachtung erlaubt.

4. Unspezifische Reizhustenproblematik

Der alleinige, aber frühzeitige Na-Salicylat-Einsatz eignet sich auch zum Einsatz bei unspezifischer Hustenproblematik, wenn es z.B. in der Vormast, durch technisch unkompensierbare Stallklimaschwankungen betriebsindividuell zu Reizhustenphasen in bestimmten Gewichtsklassen oder Zeitabständen zur Einstallung kommt. „Stallwetter“ bedingte Reizungen der oberen Luftwege können durch die Entzündungshemmung wieder zurückgeführt werden, bevor mögliche Gewebeschäden Gelegenheit zur bakteriellen Sekundärbesiedlung bieten.

5. Ödemkrankheit

Auch Fälle von Ödemkrankheit profitieren vom frühzeitigen Einsatz von Salicylaten (Na-Salicylat, ASS). Diese vermitteln einerseits eine erhöhte Toxintoleranz, andererseits wirken sie Membran- und Endothelstabilisierend. Der Einsatz über das Tränkwasser bei Absatzferkeln macht die Applikation dabei unabhängig von der am Anfang oft flexibel gestalteten

Fütterung in den ersten Tagen nach dem Absetzen.

6. Ohrrandnekrosen

Eine weitere Besonderheit der Salicylate wird i. d. R. ohne, manchmal auch in Kombination mit einer initialen Doxycyclin-Medikation in Fällen von Ohrrandnekrosen genutzt. Pathohistologisch liegen diesem Phänomen Mikrozirkulationsstörungen aufgrund von Endothelschäden zugrunde. Neben den Endothelprotektiven Eigenschaften der Salicylate werden aber vor allem ihre Thrombozyten-Aggregationshemmenden (Gerinnungshemmend) Eigenschaften genutzt. In Thrombozyten kommt es durch Hemmung der COX zu einer herabgesetzten Thromboxan A₂ (TXA₂) Biosynthese, das wiederum für die Aggregation der Thrombozyten essentiell ist. Da die TXA₂-Biosynthese irreversibel geschädigt wird, hält dieser Gerinnungshemmende Effekt über die Zeit bis zur Thrombozyten-Mauserung (alle 7 Tage) an. Eine 1x wöchentliche Salicylatgabe für 2 Tage, beginnend ca. 4-6 Wochen vor dem Zeitpunkt des Auftretens erster Ohrrandnekrose-Fälle soll der Problematik vorbeugen können. Daten aus gezielt durchgeführten Feldversuchen zu dieser Behandlungsmethodik liegen jedoch noch nicht vor.

7. Darmerkrankungen

Auch bezüglich des NSAID-Einsatzes bei proliferativen und/oder entzündlichen Darmerkrankungen liegen bislang noch keine Feldversuchsergebnisse vor.

Zu früh gibt es nicht!

Abbildung 3 soll die Notwendigkeit eines frühzeitigen Einsatzes von NSAIDs veranschaulichen. Jeder der Krankheitsverläufe (2

und 3) stellt sich dem Therapeuten zum Zeitpunkt der Entscheidung für ein NSAID klinisch gleich dar. Ob es sich um einen kompensierbaren Krankheitsverlauf (2) handelt, oder ob das Geschehen im Stil des Krankheitsverlaufes (3) eskalieren wird, ist zu Beginn des Falles oft nicht klar prognostizierbar. In jedem Fall werden beide Verläufe in ihrer „klinischen Auslenkung“ und ihrer Dauer durch den Einsatz eines NSAIDs im Sinne des Betriebsleiters profitieren. Sicher ist auch, dass der zögerliche/verzögerte Einsatz eines NSAIDs als eine Art *ultima ratio* (wenn das Geschehen

eskalieren (3) sollte) keinen ökonomisch nennenswerten Effekt mehr liefern wird. NSAIDs entwickeln ihren Nutzen vor allem in der Anfangsphase eines Krankheitsgeschehens. Sie sind keine „Reparaturhilfe“ für bereits ausgeuferte Erkrankungsprozesse. Ihr eigentlicher ökonomischer Nutzen liegt im „Brems-Effekt“ bevor es zu überschießenden, selbst zerstörerischen Entzündungsreaktionen kommt.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass nicht jeder Betriebsleiter sofort die ersten Erkrankungssymptome seiner Herde wahrnimmt

oder unmittelbar den betreuenden Tierarzt entsprechend verständigt. Durch eigenes Abwarten wird hier oftmals leider wertvolle Zeit im Sinne einer echten Kontrolle des Krankheitsgeschehens und natürlich auch aus epidemiologischer Sicht „verschenkt“. Je nach Art der beteiligten Erreger, kann der Infektionsdruck durch die Anzahl bereits seit längerem infizierter Tiere bereits so hoch sein, dass auf eine metaphylaktische Antibiose in keinem Fall mehr verzichtet werden kann. Einer Antibiotika-Mengenreduktion kann dieser NSAID-Einsatz dann nicht mehr dienen.

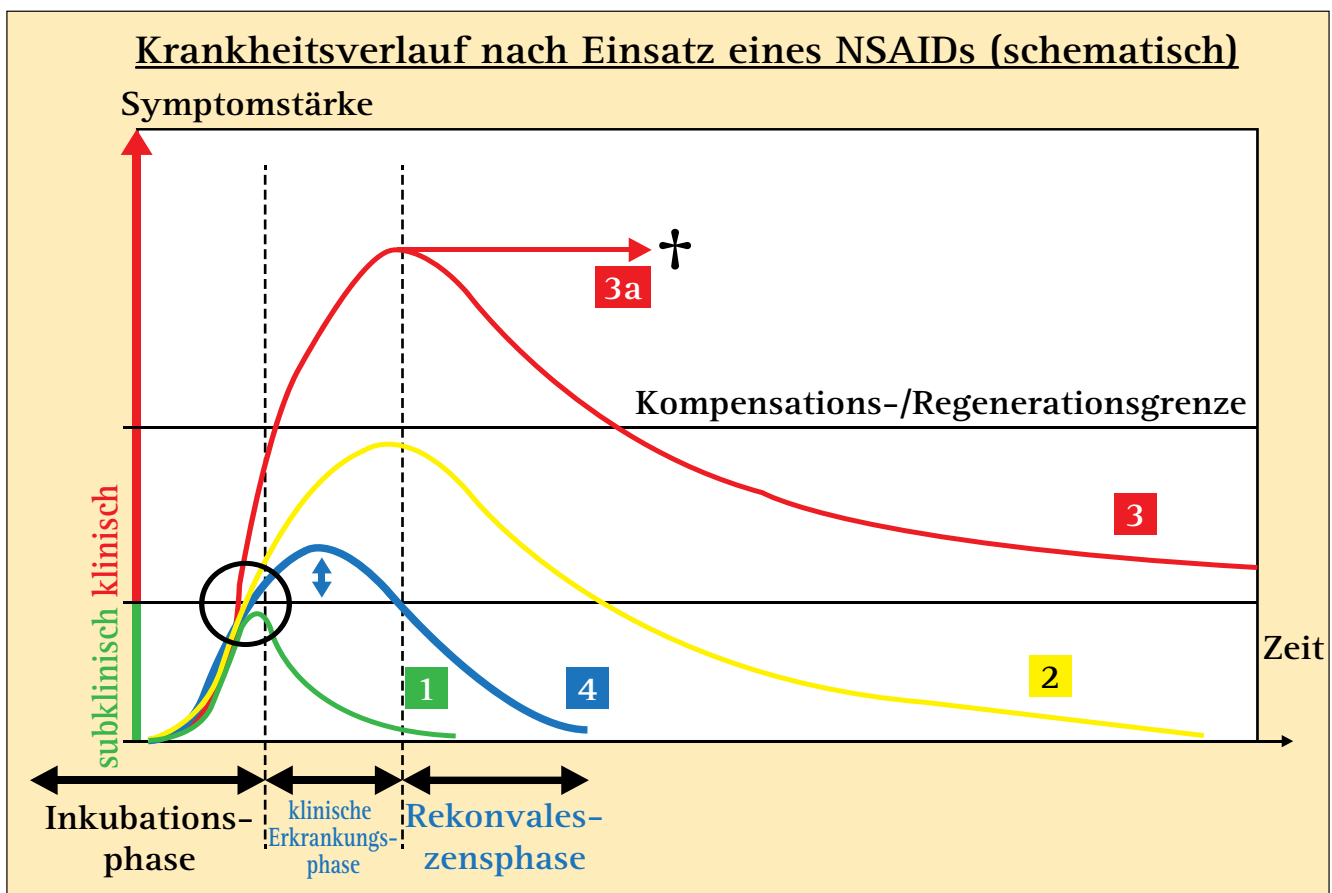


Abb. 3. Durch den Einsatz des NSAIDs in einem mit (2) vergleichbaren Schwerefall, kommt es zu einer weniger starken Ausprägung des Krankheitsbildes (4, blauer Doppelpfeil). Auch die Krankheitsdauer (4) ist reduziert. Der Organismus tritt früher in die insgesamt kürzere Rekonvaleszenzphase ein. Der schwarze Kreis gibt das Zeitfenster an, in dem die Entscheidung für den Einsatz des NSAIDs zu treffen ist. Zu diesem Zeitpunkt zeigen sich oft kaum klinische Anzeichen für eine Differenzierung der 3 Krankheitsverläufe. Daher ist dem generellen Einsatz von NSAIDs beim Auftreten erster klinischer Probleme der Vorzug zu geben. Innerhalb einer Tiergruppe ist, je nach Infektiosität und damit Ausbreitungstendenz des betreffenden Pathogens, von einer Inkubationsphase der allermeisten Tiere auszugehen. Diese werden im Rahmen des individuellen Entzündungsprozesses durch systemisch wirkende Mediatoren klinische Erkrankungen entwickeln. Der metaphylaktische NSAID-Einsatz lässt diese Entwicklungen von Beginn an kontrollieren, ohne die Immunitätsabwehr und damit die Heilung zu behindern.

Nebenwirkungspotenz von NSAIDs in der Nutztierpraxis

Alle PG-Biosynthese-Hemmer besitzen das Potenzial Magengeschwüre zu induzieren, da PGE₂ in der Magenschleimhaut den Schleimhautschutz vermittelt. Eine Blockade der PG-Biosynthese lässt auch dieses Gewebeschutzhormon verringert bilden. Dieser Effekt wird jedoch erst bei längerfristiger Anwendung zu einem Problem (Dauermedikation rheumatoider Beschwerden in der Humanmedizin). Aus der veterinärmedizinischen Praxis gibt es bislang wenig Rückmeldungen dazu, da hier die relevante Anwendungsdauer sicherlich auf 5 bis maximal 10 Tage beschränkt bleiben wird.

Dosis-Wirkungskorrelationen

Während der analgetische, antipyretische Effekt von Ketoprofen bei höheren Dosierungen zunimmt, nimmt bei den Salicylaten vor allem der antiinflammatorische/anti-proinflammatorische Effekt mit der Dosierung zu. D.h. schwach exsudative Entzündungsformen lassen sich effizient mit einer Dosierung zwischen 30-40 mg/kg KGW bei Schwein und Rind bei einmaliger Gabe pro Tag analgetisch und antipyretisch behandeln. Für das Schwein besteht eine weit aus höhere therapeutische Breite. Hier werden bis zu 5-fach-Überdosierungen (= 175 mg/kg KGW) ohne klinische Erscheinungen gut vertragen. Das Kalb erweist sich in diesem Zusammenhang als sehr viel sensibler. Hier sollten Dosierungen von mehr als 80 mg/kg KGW am Tag (2-fach) oder Normaldosierungen von 40 mg/kg KGW nicht über mehr als 10 Tage verabreicht werden.

Finanzierbarer Tierschutz

Die symptomatische Behandlung erkrankter Tiere ist gelebter Tierschutz im Sinne der Berufsordnung der Tierärzte. Die orale Medizinerung ganzer Tiergruppen ist z.B. mit Na-Salicylat über Wasser, Milch, Milchaustauscher oder auch über das Futter problemlos möglich. Die Behandlungskosten bewegen sich bei etwa 20-50 % einer antibiotischen Behandlung. Durch Einsparungen der antibiotischen Therapie im Einzelfall würde es sogar zu einer Behandlungskostenreduktion für den Betrieb kommen.

Zuerst NSAIDs – ein Paradigmenwechsel?

Auch für sich selbst würde man nicht gleich zur Antibiose beim Vorliegen eines grippalen Infektes greifen. Von sich selbst weiß man, dass i. d. R. unter Aussetzung der Symptomatik die Kraft erhalten bleibt, um aus der körpereigenen Abwehr heraus, Bagatellinfektionen zu überwinden. Die frühzeitige Entscheidung zum Einsatz einer Entzündungshemmung in Zusammenhang mit anderen unterstützenden Maßnahmen bietet die Chance auf Selbstheilung ohne Wartezeit.

NSAIDs als Chance zur Antibiotikamengenreduktion

Die zunehmende Erfahrung mit dem zeitlich richtigen Einsatz metaphylaktischer Entzündungshemmer-Anwendungen in Kombination mit einer Einzeltierantibiose per Injektion bei klinisch erkrankten Tieren, wird die Notwendigkeit einer ausschließlichen antibiotischen Metaphylaxe zunehmend ablösen. Erste Erfahrungen aus der Praxis liegen hierzu bereits vor. Allerdings sind

die Erkenntnisse und Erfahrungen diesbezüglich bislang kein Allgemeingut. Es wird darauf ankommen die bisherige Vorgehensweise der ausschließlichen Kausaltherapie über Antibiose durch orale NSAIDs zunächst routinemäßig zu ergänzen. Die Praxis zeigt, dass, bei über diesen Weg gemachten Erfahrungen, zunehmend weniger antibiotische Parallelbehandlungen notwendig werden.

Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer

Eine pauschale Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer auf Intervalle unter 3-5 Tage ist wenig zielführend in Bezug auf die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen. Allerdings zeigen erste Praxiserfahrungen, dass frühzeitige antiphlogistische Behandlungen antibiotische Behandlungen von mehr als 8-10 Tagen drastisch zu verkürzen helfen. Wie oben dargestellt, sind chronische Krankheitsverläufe oft weniger durch das initiale Pathogen, als vielmehr auf den autoaggressiven Entzündungsprozess selbst zurückführbar. Erste positive Rückmeldungen aus der Praxis bestehen zu fibrinösen, kruppösen Pneumonien beim Schwein (P.m., APP, HPS), Bronchopneumonien beim Rind (M. h., P.m.) oder auch anderen organverändernden Infektionen, wie fibrinös-eitrigen Arthritiden, Omphalophlebitiden, etc. Auch hierzu fehlenden derzeit oft noch Daten klinischer Feldversuche.

Fazit: Es ist Zeit die Behandlungspläne zu aktualisieren und im Rahmen gezielter Feldversuche zu verifizieren!

Anschrift der Autorin:
Dr. Ulrike Bernemann
Goxel 25, 48653 Coesfeld
ulrike.bernemann@online.de