



Therapie der Rindergrippe – einfach und effektiv!

14. Oktober 2020

Dr. med. vet. Christina Hirsch, MSc
Veterinary Services Manager Ruminant



Übersicht



- Rindergrippe, immer wieder ein Problem
- Eckpfeiler einer guten Therapie
- Florfenicol und Meloxicam
 - ☉ Vorteile von Florfenicol in BRD
 - ☉ Vorteile von Meloxicam und anti-inflammatorische Aktivität
- Zeleris, die Wirkstoffkombination gegen Rindergrippe
- Keep in mind message

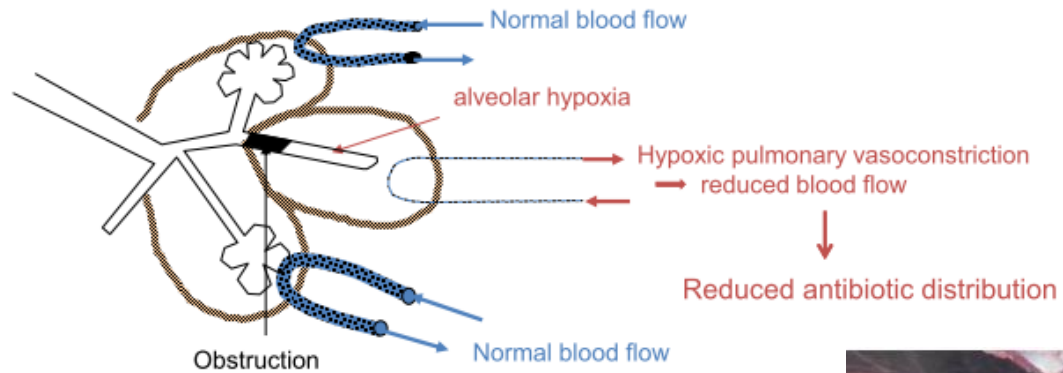
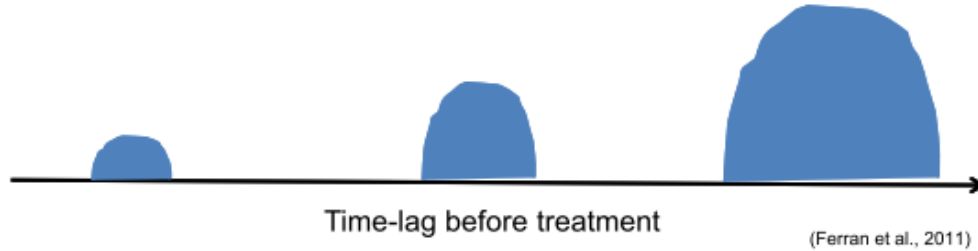


Rindergrippe

- ☞ Morbidität, Mortalität, wirtschaftliche Verluste und Tierschutzaspekt¹
- ☞ Faktorenerkrankung²
- ☞ Überschießende Immunantwort³
- ☞ Therapieversager/Rezidive⁴
 - Behandlungszeitpunkt zu spät
 - Bakterienspektrum nicht abgedeckt/Erregerwechsel/Resistenzen
 - Behandlung zu kurz



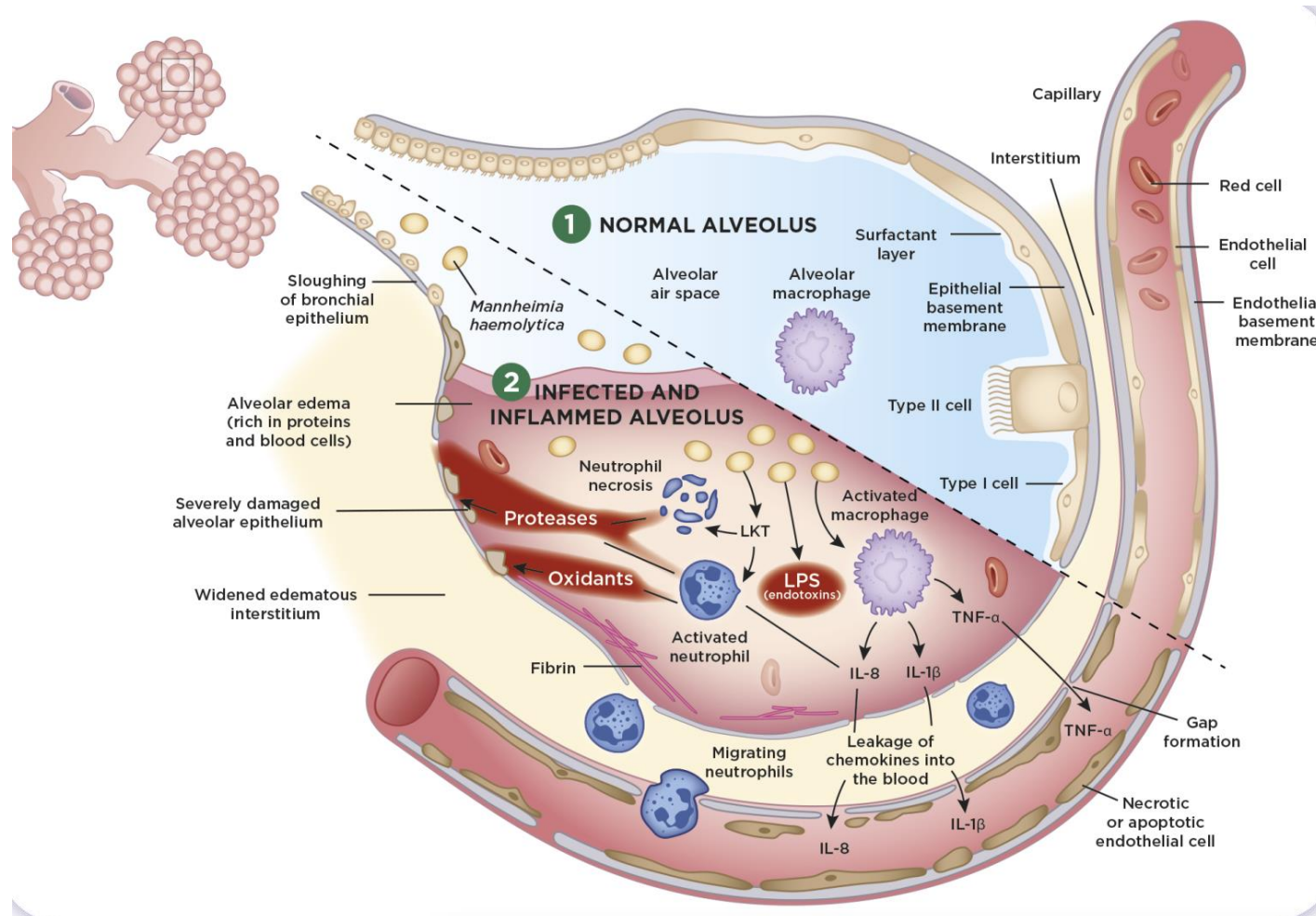
Warum früh behandeln?



- Geringere Erregerlast
- Intaktes Gewebe
- Energie
- Unterstützung des Immunsystems
- Gewebeschäden vermeiden



Folgen der Entzündung



Fieber



Lungenläsionen



Alveolares Ödem

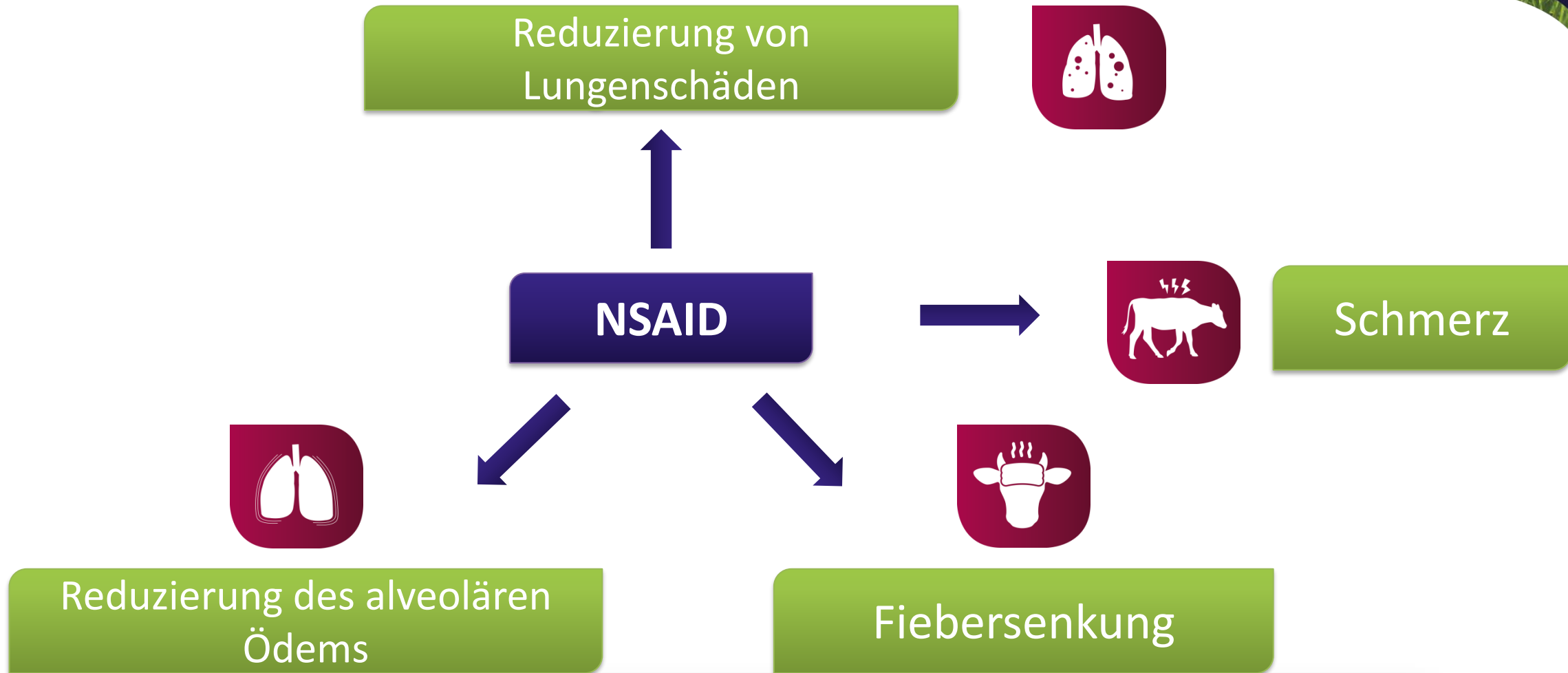


Schmerz

Diep et al., 2010



Entzündungshemmer bei Rindergrippe



Meloxicam verhindert Einwanderung von neutrophilen Granulozyten



COX 2 Selektivität

- Präferenzzieller Cyclooxygenase 2 Hemmer
- Lange Wirkdauer
- Anti-endotoxische Wirkung⁶

Inhibition ratio⁵

< 1 → hohe COX-1 Selektivität

> 1 → hohe COX-2 Selektivität

Wirkstoff	COX1:COX2 IC ₅₀ Verhältnis
Salicylsäure	0,14
Carprofen	0,02
Ketoprofen	0,02
Meloxicam	2,71

Warner et al. (1999)



Meloxicam



- **Präferenzieller Cyclooxygenase 2 (COX 2) Hemmer - weniger NW**
- Bessere Kontrolle von Fieber und Symptomen verursacht durch Rindergrippe - **schnellere Heilung⁷**
- Lange Wirkdauer - **24 h**
- Reduzierung von Lungenschäden durch Rindergrippe - **Schutz**
- Bessere Zunahmen durch schnelle Erholung - **Weniger Verluste**



Antimikrobielle Wirksamkeit und Eigenschaften





Florfenicol – Spektrum



GRAM positiv	Anaerobier
	Bacillen (<i>Trueperella</i>)
GRAM negativ	Kokken (<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>)
	Bazillen (<i>Mannheimia</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Histophilus</i>)
	Anaerobier (<i>Bacteroides</i> , <i>Dicholebacter</i> , <i>Fusobacterium</i>)
Andere	Mycoplasma Rickettsia

- **Bakteriostatische Wirkung** (Bakterizid ab Konzentrationen > MIC)
- **Zeitabhängige Wirkung** (Spitzenkonzentration nicht relevant)
- **Postantibiotischer Effekt** durch Bindung an Ribosomen (Verhinderung Protein-Synthese)



Florfenicol – Empfindlichkeit Bakterien



	# Isolate	Zeitraum	Region	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Quelle
<i>P. multocida</i>	134	2009-12	10 EU Länder	0,5	0,5	El Garch et al., 2016
	304	2000-05	Deutschland	0,25	0,5	Schwarz et al., 2006
	113	2014-15	Alberta, Kanada	0,5	1	Anholt et al. 2017
<i>M. haemolytica</i>	149	2009-12	10 EU Länder	1	1	El Garch et al., 2016
	297	2000-05	Deutschland	1	2	Schwarz et al., 2006
	233	2014-15	Alberta, Kanada	1	4	Anholt et al. 2017

- Wirkung gegen *M. bovis*⁸
- Sehr gute Resistenzlage der wichtigsten BRD Erreger



Florfenicol – Gewebeverteilung

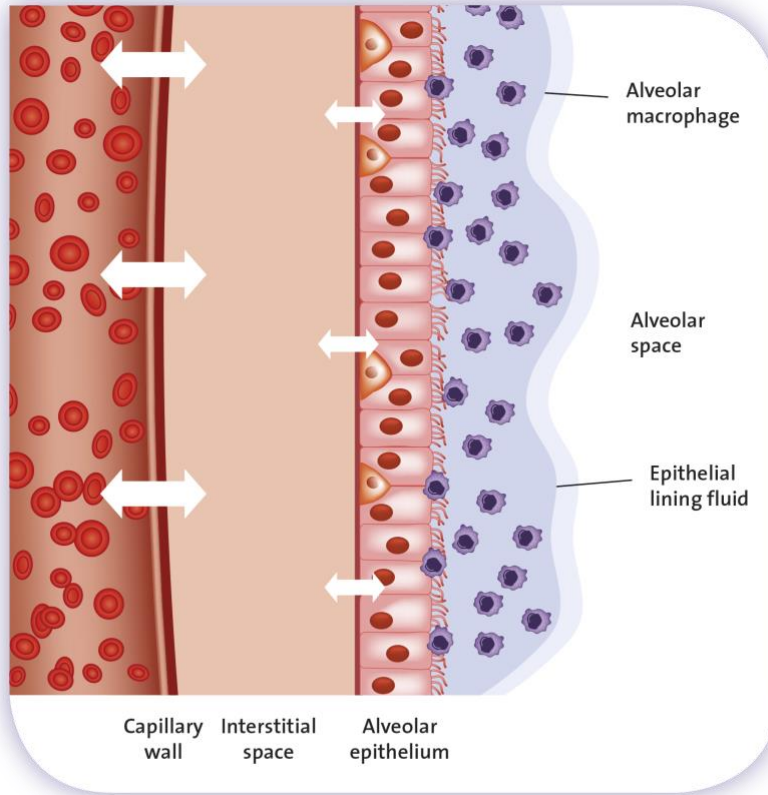


Figure 10. Schematic diagram of the blood-alveolar antibiotic barrier.

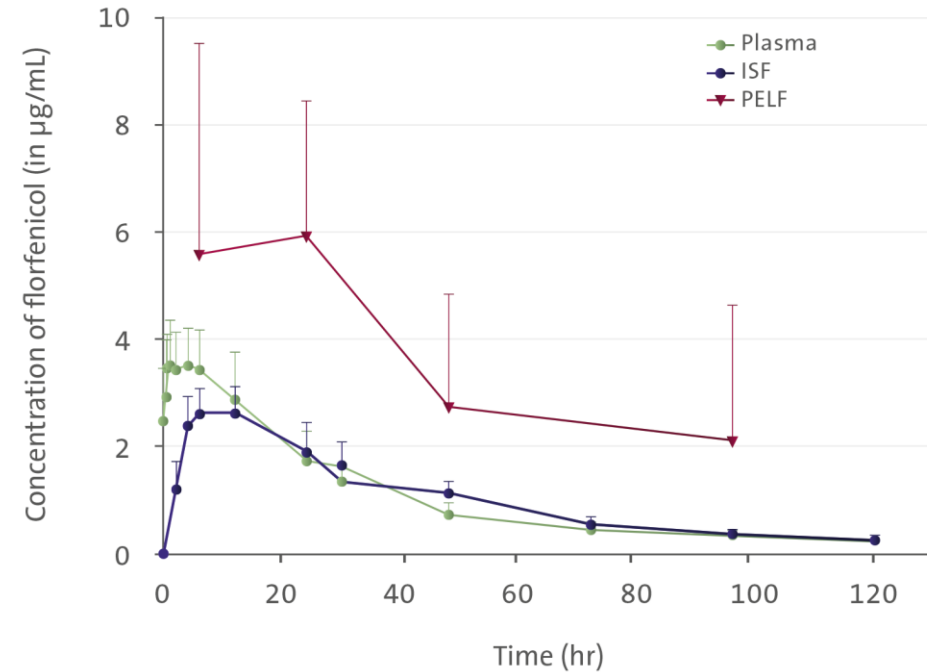


Figure 11. Plasma, interstitial fluid (ISF), and pulmonary epithelial lining fluid (PELF) concentrations of florfenicol in cattle (n = 6) after administration of florfenicol (40 mg/kg s.c.). Data are presented as mean +/- standard deviation

Foster et al., 2016

- Wirkspiegel Lunge > 2 µg/ml (4 Tage)⁹
- Besonders gute Anreicherung in Lungengewebe⁹
- Schnelle Anflutung (über 1 µg/ml in 30 min)⁹



Vorteile Florfenicol bei Rindergrippe



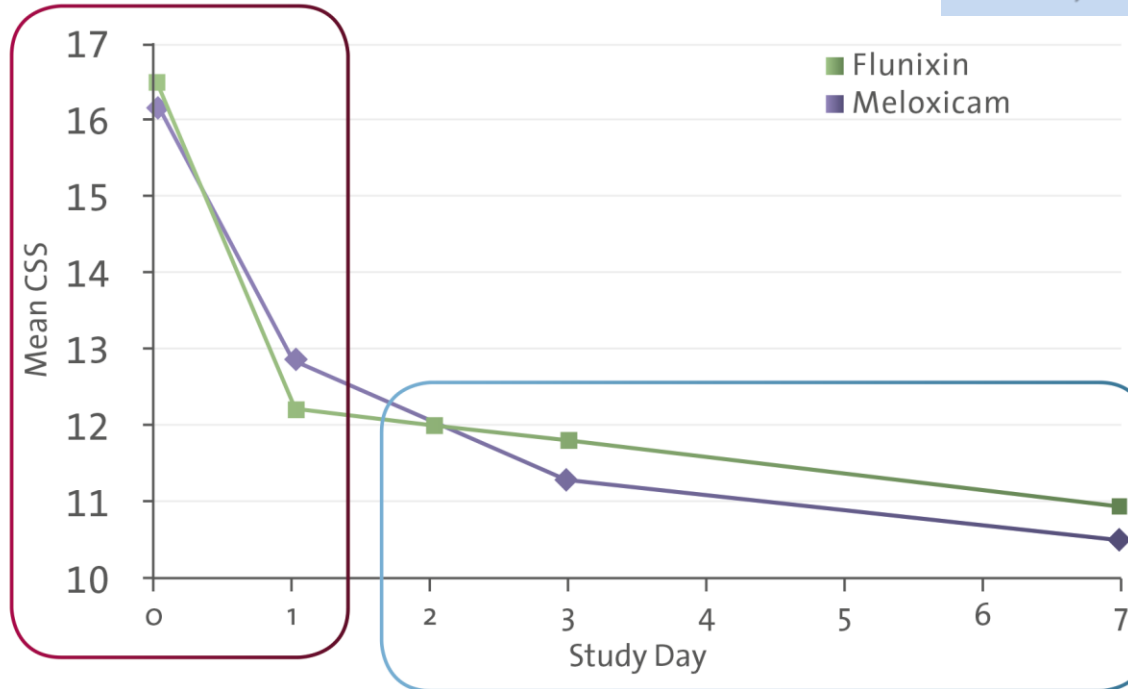
- **Schnelle Gewebeverteilung** – hohe Anreicherung im Lungengewebe⁹
- **Sehr gute antimikrobielle Wirksamkeit gegen *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* und *M. bovis*** – sehr gute Resistenzlage **trotz langjährigem Einsatz**⁸
- **Klinische Wirksamkeit** in vielen Feldstudien nachgewiesen (besonders nach metaphylaktischem Einsatz von Tulathromycin)^{10,11,12}



Meloxicam vs Flunixin



Friton, 2004

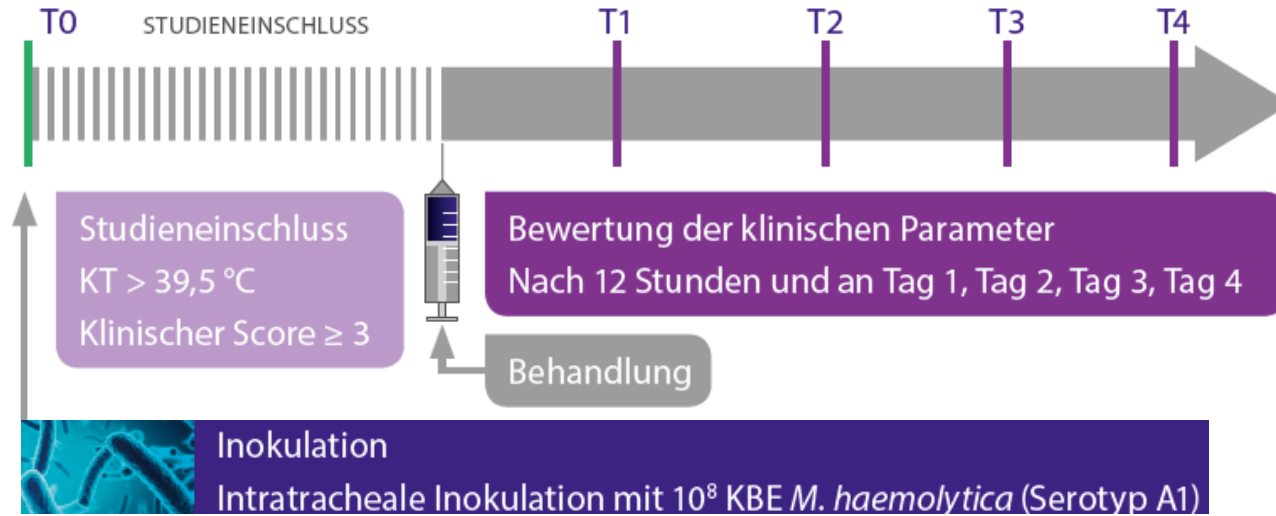


- Körpertemperatur
- Atemfrequenz
- Appetit
- Dyspnoe
- Husten
- Nasenausfluss
- Allgemeinzustand

➤ Einmalige Meloxicam-Injektion vergleichbar mit bis zu 3 Flunixin-Injektionen¹³



ZELERIS® vs RESFLOR®

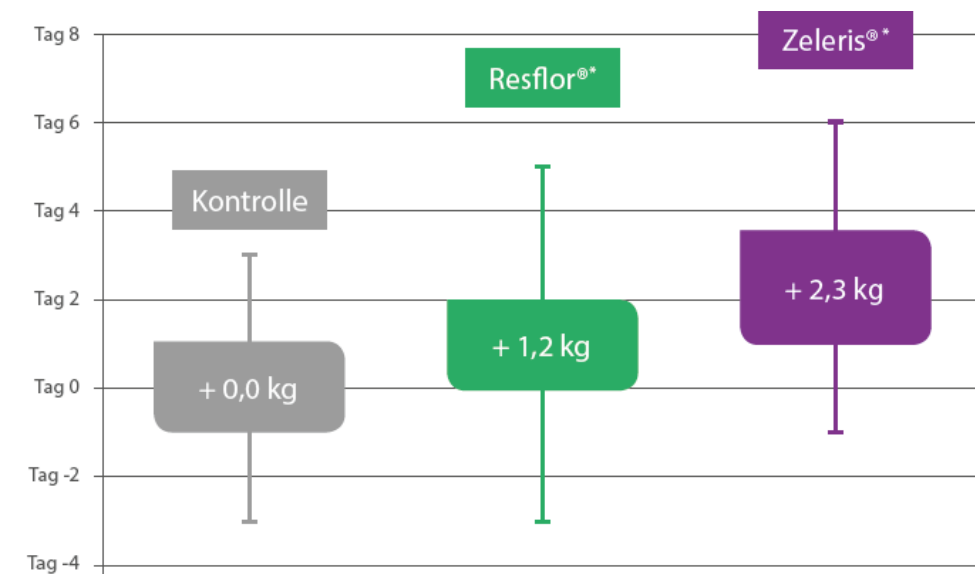


Gruppe	Heilungsraten	Lungenläsionen	Rückfälle
Zeleris	100%	6,7%	3,6%*
Resflor	96,6%	7,2%	24,1%
NaCl	29,6%	23,5%	

*P=0,05

Zeleris®: 1 ml/10 kg KGW
Resflor®: 2 ml/15 kg KGW
Kontroll-Gruppe: 2 ml/15 kg KGW NaCl

1 kg höhere Zunahmen in der Zeleris®-Gruppe



* P = 0,06

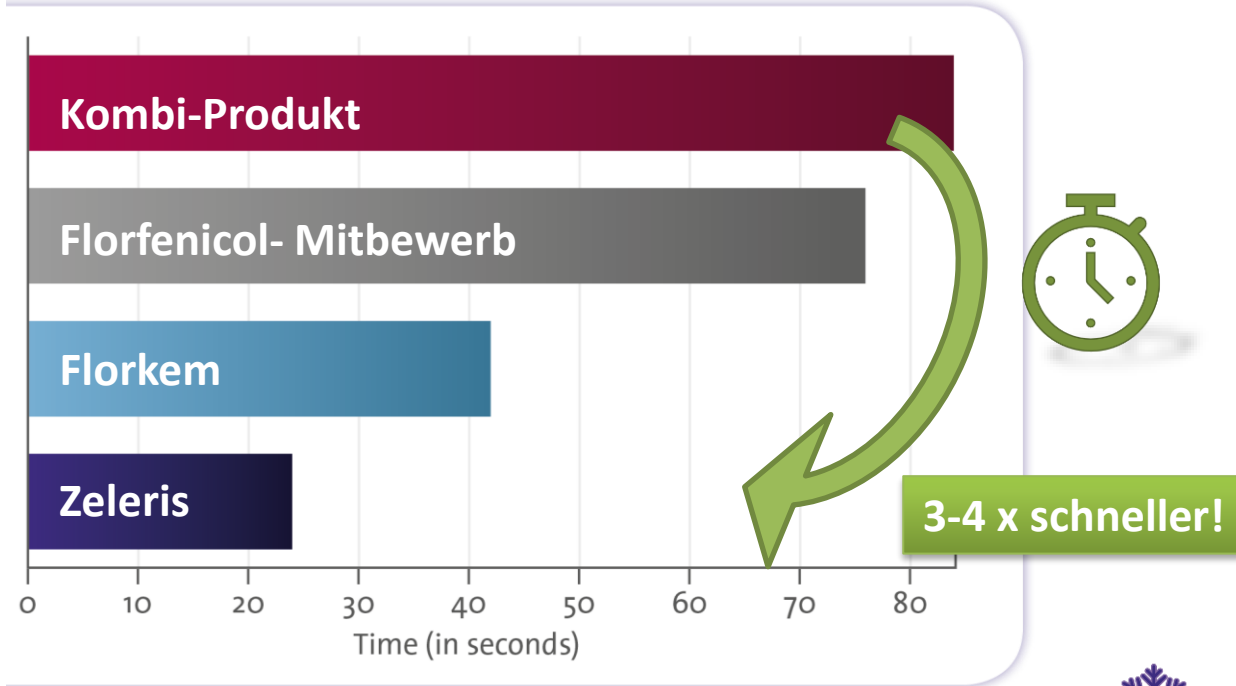
Durchschnittliche Gewichtszunahme in kg zwischen Tag -3 und Tag 4



ZELERIS®



Beste Spritzbarkeit



Auch im Winter!



4°C

1,2 mm Nadel

Die bruchssichere CLAS-Flasche





ZELERIS[®], die effektive Kombination gegen BRD



☰ Florfenicol (400 mg /ml)

- Hochkonzentriert
- Kein Reserveantibiotikum
- Gute Resistenzsituation

- ☰ 1 ml / 10 kg Körpergewicht
- ☰ Einmalig, subkutan (s.c.)
- ☰ Bis 150 kg mit einer Injektion möglich

☰ Meloxicam (5 mg /ml)

- NSAID mit längster
Wirksamkeit und
geringsten
Nebenwirkungen



Eine einzige Injektion zur Behandlung von Erreger und Entzündung!



Danke!



● **Zeleris®: einfach, erfolgreich,
effektiv**





Referenzen



1. Pardon, B. et al. Impact of respiratory disease, diarrhea, otitis and arthritis on mortality and carcass traits in white veal calves. BMC Vet. Res. 9, 79 (2013).
2. Taylor JD, Fulton RW, Lehenbauer TW, Step DL, Confer AW. The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors?. Can Vet J. 2010;51(10):1095-1102.
3. Walker, R. D., Hopkins, F. M., Schultz, T. W., McCracken, M. D. & Moore, R. N. Changes in leukocyte populations in pulmonary lavage fluids of calves after inhalation of Pasteurella haemolytica. Am. J. Vet. Res. 46, 2429-2433 (1985).
4. Dirksen, G., Stöber, M., 1982. Ursachen von Misserfolgen bei der Behandlung der Enzoötischen Bronchopneumonie des Rindes. Prakt Tierarzt 63, Sonderheft, 104-108.
5. Warner, T.D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J.A. & Vane, J.R. (1999) Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96, 7563–7568.
6. Salamon, E., Schmidt, H., Henderson, A., Okkinga, K. & others. Effects of meloxicam on thromboxane levels in calves with experimentally induced endotoxaemia. Cattle Pract. 8, 37-38 (2000).
7. Engelhardt, G., Homma, D., Schlegel, K., Utzmann, R. & Schnitzler, C. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. Inflamm. Res. Off. J. Eur. Histamine Res. Soc. 44, 423-433 (1995).
8. Soehnlén, M. K. et al. In vitro antimicrobial inhibition of Mycoplasma bovis isolates submitted to the Pennsylvania Animal Diagnostic Laboratory using flow cytometry and a broth microdilution method. J. Vet. Diagn. Invest. 23, 547-551 (2011).
9. Foster, D. M., Martin, L. G. & Papich, M. G. Comparison of Active Drug Concentrations in the Pulmonary Epithelial Lining Fluid and Interstitial Fluid of Calves Injected with Enrofloxacin, Florfenicol, Ceftiofur, or Tulathromycin. PLoS One 11, e0149100 (2016).
10. Perrett, T. et al. A comparison of florfenicol and tulathromycin for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves. Vet. Ther. Res. Appl. Vet. Med. 9, 128-140 (2008).
11. Booker, C. W. et al. Evaluation of florfenicol for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada. Can. Vet. J. 38, 555-560 (1997).
12. Lockwood PW, De Haas V, Katz T, Varma KJ. Clinical efficacy of florfenicol in the treatment of bovine respiratory disease in Europe and North America. in World Congress of Buiatrics 551-554 (1994).
13. Friton GM, Cajal C, Ramirez Romero R, Kleemann R. Clinical efficacy of meloxicam (Metacam) and flunixin (Finadyne) as adjuncts to antibacterial treatment of respiratory disease in fattening cattle. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2004;117(7-8):304-309.
14. Achard, D, et al. (2018): Treatment of experimentally induced bovine respiratory disease in young calves with a single administration of a combination of florfenicol and meloxicam. Vet. Rec. Sept. 2018, 1–8.



Referenzen



Abbildungen:

- Anholt RM, Klima C, Allan N, et al. Antimicrobial Susceptibility of Bacteria That Cause Bovine Respiratory Disease Complex in Alberta, Canada. *Front Vet Sci.* 2017;4:207. Published 2017 Dec 4. doi:10.3389/fvets.2017.00207
- Diep, Binh An, Liana Chan, Pierre Tattevin, Osamu Kajikawa, Thomas R. Martin, Li Basuino, Thuy T. Mai, et al. "Polymorphonuclear Leukocytes Mediate Staphylococcus Aureus Panton-Valentine Leukocidin-Induced Lung Inflammation and Injury." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107, no. 12 (March 23, 2010): 5587–92. doi:10.1073/pnas.0912403107.
- El Garch, F. et al. Monitoring of antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, 2009-2012: VetPath results. *Vet. Microbiol.* (2016). doi:10.1016/j.vetmic.2016.04.009
- Ferran A et al. 2011. Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical: microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of *Pasteurella multocida* infection. *Vet Microbiol.* 148: 292-297.
- Foster, D. M., Martin, L. G. & Papich, M. G. Comparison of Active Drug Concentrations in the Pulmonary Epithelial Lining Fluid and Interstitial Fluid of Calves Injected with Enrofloxacin, Florfenicol, Ceftiofur, or Tulathromycin. *PloS One* 11, e0149100 (2016).
- Friton GM, Cajal C, Ramirez Romero R, Kleemann R. Clinical efficacy of meloxicam (Metacam) and flunixin (Finadyne) as adjuncts to antibacterial treatment of respiratory disease in fattening cattle. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2004;117(7-8):304-309.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., 2006. Ergebnisse der Resistenz Surveillance im Veterinärbereich: Aktuelle Daten zur Florfenicolempfindlichkeit bei Zielorganismen und Kommensalen. 20. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Symposium II, 19.



Erste und einzigartige Kombination



ERFOLGREICH!

**Meloxicam
5 mg/ml**

**Florfenicol
400 mg/ml**

EINFACH!

**1 ml
10 kg**



EFFEKTIV!

**Gute
Resistenzlage**

**Kein
Reserveantibiotikum**

Einfache Behandlung und weniger Stress für das Tier!



ZELERIS®

Die einzigartige Kombination