

# Sonderdruck

aus „KLEINTIERPRAXIS“  
40. Jahrgang, Heft Nr. 9/1995, Seiten 669–679

Verlag M. & H. Schaper, Borsigstraße 5, 31061 Alfeld (Leine)  
Druck: Dobler-Druck GmbH & Co. KG, Alfeld (Leine)

## **Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Phenylbutazon/Prednisolon im Vergleich zum Monopräparat Phenylbutazon bei Erkrankungen des Bewegungsapparates beim Hund**

Andreas ENGELKE, Andrea MEYER-LINDENBERG, Manfred KIETZMANN,  
Walter LEHMACHER und Ingo NOLTE

Aus der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. I. Nolte<sup>1</sup>), dem Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. F.R. Ungemach<sup>2</sup>) und aus dem Institut für Biometrie und Epidemiologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. W. Lehmacher<sup>3</sup>)

## **Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Phenylbutazon/Prednisolon im Vergleich zum Monopräparat Phenylbutazon bei Erkrankungen des Bewegungsapparates beim Hund**

Andreas ENGELKE<sup>1</sup>), Andrea MEYER-LINDENBERG<sup>1</sup>), Manfred KIETZMANN<sup>2</sup>), Walter LEHMACHER<sup>3</sup>) und Ingo NOLTE<sup>1</sup>)

### **Einleitung**

In der Praxis werden häufig Hunde vorgestellt, die an einer akuten oder chronischen Erkrankung des aktiven oder passiven Bewegungsapparates leiden. Je nach Ursache kann eine konservative oder chirurgische Therapie eingeschlagen werden, wobei sich die medikamentelle Behandlung oft über einen langen Zeitraum erstreckt. Dazu sind Medikamente gefordert, die arm an Nebenwirkungen, einfach zu dosieren und zu applizieren sind sowie auch eine überschaubare Wirkungsdauer haben. Hierzu wird häufig das Antiphlogistikum, Analgetikum und Antipyretikum Phenylbutazon eingesetzt. Der Wirkungsmechanismus dieses Pyrazolderivates aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika mit einer Halbwertszeit von sechs Stunden beim Hund (ABDOU und EIKMEIER, 1983; BOOTH und MCDONALD, 1988; FREDRIKSEN und GRØNDALEN, 1988; UNGEMACH, 1994) läuft über eine Hemmung der Zyklooxygenase und damit über eine Unterbrechung der Synthese von Prostaglandin, Thromboxan und Prostazyklinen (CONLON, 1988; VOLLMAR, 1993; UNGEMACH, 1994). Die analgetische Wirkung ist auf eine Dämpfung des Schmerzempfindens zurückzuführen (GOODMANN et al., 1990).

Als Nebenwirkungen der nichtsteroidalen Antiphlogistika sind in der Literatur Störungen im Verdauungsapparat mit Inappetenz, Erbrechen und Durchfall, zum Teil mit Schleimhautschädigungen, bis hin zu gastrointestinalen Blutungen (BOOTH und MCDONALD, 1988; WALLACE et al., 1990; MCKELLAR et al., 1991; VOLLMAR, 1993; SUTER, 1994; UNGEMACH, 1994) und Blutbildveränderungen in Form einer Anämie (ABDOU, 1983; CONLON, 1988; WEISS und KLAUSNER, 1990; SUTER, 1994; UNGEMACH, 1994; ETTINGER und FELDMAN, 1995) beschrieben.

FREDRIKSEN und GRØNDALEN (1988) berichten über einen Deutsch-Kurzhaar, der aufgrund von Spondylosen mit Phenylbutazon in einer Dosierung von 200 bzw. 300 mg/Tag behandelt wurde. Nach etwa drei Monaten entwickelte sich eine Inappetenz, Hyperthermie und petechiale Blutungen mit einer Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie. Über eine Knochenmarkbiopsie konnte eine Knochenmarkdepression nachgewiesen werden, als Ursache wurde die Langzeitthera-

pie mit Phenylbutazon angenommen. Nephropathien (CONLON, 1988; VOLLMAR, 1993; UNGEMACH, 1994) können in Form einer verringerten Filtrationsrate, besonders bei chronischer Anwendung des Phenylbutazons auftreten.

Als maximale Tagesdosis werden in der Literatur 800 mg pro Hund (CONLON, 1988; SUTER, 1994; ETTINGER und FELDMAN, 1995; NEU, 1995) und 900 mg pro Hund angegeben (ABDOU, 1983). UNGEMACH (1994) empfiehlt bei oraler Anwendung maximal 400 mg/kg verteilt auf drei Teildosen, NEU (1995) 15–20 mg/kg Körpergewicht zwei- bis dreimal täglich und SUTER (1994) 12 mg/kg dreimal täglich initial und dann 5 mg/kg zweimal täglich als Erhaltungsdosis. Verbunden sind diese Empfehlungen mit dem Hinweis auf die mögliche Knochenmarkschädigung und Leukozytenhemmung.

Zur Steigerung des antiphlogistischen Effekts wird eine Kombination mit einem Glukokortikoid empfohlen bei gleichzeitiger Reduktion der Phenylbutazonmenge (NOLTE, 1995). UNGEMACH (1994) weist auf eine mögliche Verstärkung der gastrointestinalen Nebenwirkungen hin und rät deshalb, Kombinationspräparate zu meiden.

In der vorliegenden Studie sollte die Wirksamkeit, die Verträglichkeit und die Auswirkung auf ausgewählte Blutparameter eines Kombinationspräparates aus Phenylbutazon und Prednisolon im Vergleich zu einem Monopräparat nur mit dem Inhaltsstoff Phenylbutazon beim Hund in Form einer Blindstudie überprüft werden. Zum Einsatz kamen die Medikamente bei Beschwerden, die ihre Ursache im Bewegungsapparat hatten. Hierzu gehörten Arthrosen, rheumatoide Erkrankungen, Distorsionen, akute und chronische schmerzhafte, entzündliche Veränderungen in der Muskulatur, Disko- und Spondylopathien und postoperative Schmerzzustände.

### **Untersuchungsgut, Material und Methode**

#### **Patienten**

Die vorliegende Untersuchung umfaßte Hunde (n = 100), die Beschwerden am Bewegungsapparat aufwiesen und entweder ambulant oder stationär in der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule, Hannover, behandelt wurden. Die Studie war in Form einer Blindstudie angelegt, die Auswahl der Patienten erfolgte randomisiert. Die Gruppen umfaßten etwa zu gleichen Anteilen männliche und weibliche Tiere. Es waren 19 Rassen und Mischlinge vertreten. Die Verteilung des Körpergewichts reichte von 4 kg bis 50 kg Körpergewicht, das Alter der Patienten lag zwischen 4 Monaten und 14 Jahren und betrug im Durchschnitt 4,9 Jahre. Die Indikation für den Einsatz der entzündungshemmenden Therapie umfaßte Arthrosen, Distorsionen, Diskopathieerscheinungen und die postoperative Nachsorge nach Gelenkoperationen und Frakturen.

In Gruppe A erfolgte bei 50 Hunden eine perorale Medikation mit der Kombination Phenylbutazon und Prednisolon (Präparat A) über sieben Tage.

In Gruppe B mit ebenfalls 50 Hunden erfolgte die Medikation nur mit Phenylbutazon (Präparat B) per os ebenfalls über sieben Tage.

Von der Studie ausgeschlossen waren Hunde, bei denen bereits andere entzündungshemmende oder schmerzstillende Medikamente eingesetzt worden waren.

Nach der abschließenden Kontrolle wurde die Therapie ausschleichend beendet.

#### **Medikamente und Dosierung**

Die Wirkstoffkombination von Phenylbutazon und Predniso-

Ion lag in Tablettenform vor und enthielt 50 mg Phenylbutazon und 1,5 mg Prednisolon/Tablette. Das Monopräparat – ebenfalls in Tablettenform – enthielt 50 mg Phenylbutazon pro Tablette. (CP – Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf)

Die Dosierung betrug in jeder Behandlungsgruppe 1 Tablette/15 kg Körpergewicht zweimal täglich per os. Diese Dosierung entspricht einer Dosis von 3,3 mg Phenylbutazon/kg Körpergewicht und 0,1 mg Prednisolon/kg Körpergewicht zweimal täglich. Die Behandlung erfolgte über sieben Tage.

### Klinische Einteilung und Bewertung der Wirksamkeit

Klinische Befunde wurden vor und sieben Tage nach Therapiebeginn erhoben.

Es erfolgte eine klinische Untersuchung mit Kontrolle der Futteraufnahme und des Kotabsatzes und eine spezielle Untersuchung des Bewegungsapparates. Beurteilt wurde der Lahmheitsgrad (0 = keine Lahmheit, volle Belastung der Gliedmaße, 1 = leichte Entlastung der Gliedmaße, eher undeutliche Lahmheit, 2 = mittelgradige Lahmheit, deutliche Lahmheit, aber nie eine vollständige Entlastung der Gliedmaße, 3 = hochgradige Lahmheit, nur noch leichtes Antippen der Gliedmaße, teilweise völliges Entlasten der Gliedmaße, 4 = höchstgradige Lahmheit, völliges Entlasten der Gliedmaße, läuft auf drei Beinen). Die Schmerzhaftigkeit wurde ebenfalls in einem Scoresystem dokumentiert (0 = keine Schmerzhaftigkeit, 1 = geringgradige Schmerzhaftigkeit, 2 = mittelgradige Schmerzhaftigkeit, 3 = hochgradige Schmerzhaftigkeit auszulösen). Weiterhin wurde eine Untersuchung der Sensibilität in Form der Überprüfung des Tiefenschmerzes und eine Kontrolle der Propriozeption und der spinalen Reflexe durchgeführt.

### Labordiagnostik

Die Entnahme der Blutproben erfolgte vor der Verabreichung des Medikaments und nach dem siebten Behandlungstag. Die Messung der Leukozyten-, Erythrozyten- und der Thrombozytenzahl, des Hämoglobins und des Hämatokrits wurde mit dem Microcellcounter F-800 (Sysmex, Digitana, Hamburg) durchgeführt, nachdem das Blut mit K-EDTA ungerinnbar gemacht worden war. Die Messung des Harnstoffwertes, der Alkalischen Phosphatase (AP), ALT und GLDH aus Heparin-Blut erfolgte mit dem Analyseautomaten Hitachi 704 (Boehringer, Mannheim).

### Statistische Auswertung

Die vor und nach der Behandlung erhobenen Befunde wurden in einem Punktesystem codiert, die Differenzen zwischen dem Nachher- und Vorherwert wurden im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen über einen Wilcoxon-2-sample-Test getestet. Für die jeweilige Gruppe wurden für den Lahmheitsgrad und die Schmerzhaftigkeit im Punkteverfahren der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Die Laborparameter wurden jeweils zu Mittelwert, Standardabweichung und 100 %, 50 % und 0 % Quantil zusammengefaßt und auf Signifikanzen geprüft.

### Ergebnisse

Im Vergleich zu der Gruppe, die nur mit dem Monopräparat Phenylbutazon behandelt wurde, wies die Gruppe A mit dem Kombinationspräparat Phenylbutazon und Prednisolon einen wesentlich besseren Behandlungserfolg hinsichtlich des Lahmheitsgrades und der Schmerzhaftigkeit auf (Tab. 1).

In der mit dem Kombinationspräparat behandelten Gruppe A zeigte sich für den Lahmheitsgrad vor der Behandlung ein Mittelwert von 3,0 ( $s \pm 0,73$ ), in der mit dem Monopräparat

behandelten Gruppe B ein Mittelwert von 2,42 ( $s \pm 1,16$ ). Nach der Behandlung am siebten Tag ergab sich für den Lahmheitstag in Gruppe A ein Mittelwert von 0,52 ( $s \pm 0,65$ ), in Gruppe B ein Mittelwert von 1,2 ( $s \pm 1,09$ ) (Tab. 1).

Hinsichtlich der Beurteilung der Schmerzhaftigkeit ließ sich vor Therapiebeginn für Gruppe A ein Mittelwert von 2,3 ( $s \pm 0,51$ ), für Gruppe B ein Mittelwert von 2,28 ( $s \pm 0,70$ ) erheben. Nach der Behandlung am siebten Tag lag für die Beurteilung der Schmerzhaftigkeit in Gruppe A ein Mittelwert von 0,76 ( $s \pm 0,56$ ), in Gruppe B ein Mittelwert von 1,24 ( $s \pm 0,77$ ) vor (Tab. 1).

**Tabelle 1: Klinische Beurteilung des Lahmheitsgrades und der Schmerzhaftigkeit zu Beginn der Studie und am siebten Behandlungstag in einem Score-system**

(Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Wilcoxon – 2 sample test – Signifikanz = p)

Scoresystem:						
Lahmheitsgrad						
0 = keine Lahmheit		1 = leichte Entlastung der Gliedmaße				
2 = mittelgradige, deutliche Lahmheit		3 = hochgradige Lahmheit				
4 = völliges Entlasten der Gliedmaße						
Schmerzhaftigkeit						
0 = keine Schmerzhaftigkeit		1 = geringgradige Schmerzhaftigkeit				
2 = mittelgradige Schmerzhaftigkeit		3 = hochgradige Schmerzhaftigkeit				
		0. Tag		7. Tag		
Grp. A	Grp. B	p	Grp. A	Grp. B	p	
$\bar{X} \pm s$	$\bar{X} \pm s$		$\bar{X} \pm s$	$\bar{X} \pm s$		
Lahmheitsgrad	3.0 $\pm$ 0.73	2.42 $\pm$ 1.1	0.0014	0.52 $\pm$ 0.65	1.2 $\pm$ 1.09	0.0004
						Signifikanzniveau = p < 0.01
Schmerzhaftigkeit	2.3 $\pm$ 0.51	2.28 $\pm$ 0.70	0.0236	0.76 $\pm$ 0.56	1.24 $\pm$ 0.77	0.0237
						Signifikanzniveau = p < 0.05

Das Kombinationspräparat war in Gruppe A insgesamt hinsichtlich der klinischen und laborchemischen Parameter gut verträglich. In zwei Fällen wurde eine vermehrte Wasseraufnahme beobachtet. In einem Fall fraß der Hund besser, nachdem er vorher inappetent gewesen war.

In der Gruppe B, die das Monopräparat verabreicht bekommen hatte, trat bei einem Hund einmaliges Erbrechen am vierten Behandlungstag auf. Ein Patient zeigte eine geringgradig vermehrte Wasser- und Futteraufnahme. Einmal wurde über eine geringgradig vermehrte Wasseraufnahme und leicht schläfriges Verhalten berichtet.

Die Kontrolle der Laborparameter ergab mit Ausnahme der Alkalischen Phosphatase keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tab. 2).

Hierbei zeigte sich in Gruppe A trotz der Kombination von Phenylbutazon mit Prednisolon eine Abnahme des Mittelwertes der Alkalischen Phosphatase innerhalb des Kontrollzeitraumes.

In der Gruppe B, die mit dem Monopräparat Phenylbutazon behandelt worden war, lag der Mittelwert der Alkalischen Phosphatase niedriger, stieg aber über den Behandlungszeitraum hin geringgradig an. Die Entwicklung der Mittelwerte über die Versuchsdauer zwischen beiden Versuchsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

**Tabelle 2: Hämatologische und klinisch-chemische Laborparameter vor und am siebten Tag nach der Behandlung**  
(Mittelwert, Standardabweichung, Quantil 100 %, 50 % und 0 %)

		Gruppe A (Phenylbutazon + Prednisolon)									
		0. Tag					7. Tag				
		Quantil					Quantil				
		$\bar{X}$	S	100 %	50 %	0 %	$\bar{X}$	S	100 %	50 %	0 %
Leukozyten	* 10/3/ $\mu$ l	12.5	6.0	40.8	11.4	5.6	11.6	3.6	26.8	11.8	4.7
Erythrozyten	* 10/6/ $\mu$ l	7.10	0.9	9.19	7.07	4.53	7.1	0.9	9.65	6.89	5.3
Hämoglobin	g/dl	16.7	2.2	21.1	17.2	11.1	16.3	2.1	20.9	16.3	11.7
Thrombozyten	* 10/3/ $\mu$ l	331	117.6	620	325	88	366	133.6	973	353	198
Hämatokrit	%	49.6	7.1	64	50	34	48.0	6.9	62	47	32
Harnstoff	mg/dl	30.5	12.8	64	27.5	10	35.6	12.9	71	32	18
GPT	U/l	44.1	76.7	465	25	11	48.1	58.2	306	32.5	10
AP	U/l	254.6	390.5	1842	123	18	204.1	224.4	1019	122	32
GLDH	U/l	3.4	3.5	18.1	2.3	0	5.8	12.8	85.3	2.5	0

  

		Gruppe B (Phenylbutazon)									
		0. Tag					7. Tag				
		Quantil					Quantil				
		$\bar{X}$	S	100 %	50 %	0 %	$\bar{X}$	S	100 %	50 %	0 %
Leukozyten	* 10/3/ $\mu$ l	12.8	6.2	31.3	11	5.3	11.9	4.8	35.4	10.9	6.4
Erythrozyten	* 10/6/ $\mu$ l	7.1	1.1	9.58	7.728	3.7	7.3	1.1	9	7.51	3.7
Hämoglobin	g/dl	16.7	2.3	22	16.95	9	16.6	2.3	20.1	16.75	9.3
Thrombozyten	* 10/3/ $\mu$ l	353	161.9	1100	338	133	374	153.5	871	333	158
Hämatokrit	%	50.5	7.1	68	50.5	26	49.5	7.2	63	49	28
Harnstoff	mg/dl	34.2	14.2	76	32	13	38.3	12.6	77	35	19
GPT	U/l	33.8	26.1	150	26	7	33.7	24.1	143	26.5	8
AP	U/l	156.6	170.7	920	99	32	174.7	350.6	2412	94	29
GLDH	U/l	5.2	13.3	90.8	2.3	0	4.9	10.9	68.8	2.3	0

## Diskussion

Nichtsteroidale Antiphlogistika – wie Phenylbutazon – haben eine weite Verbreitung in der Kleintierpraxis bei der medikamentellen Behandlung akuter oder chronischer, entzündlicher und schmerzhafter Veränderungen am Bewegungsapparat des Hundes gefunden (SUTER, 1994; ETTINGER und FELDMAN, 1995; NOLTE, 1995).

Das Monopräparat Phenylbutazon ist seit vielen Jahren in verschiedenen Formulierungen auf dem Markt. Die Behandlungsergebnisse aber waren zum Teil unbefriedigend, weil entweder die Beschwerden unzureichend gemildert wurden, oder weil Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt auftraten (VOLLMAR, 1993; UNGEMACH, 1994) und daher die Therapie abgebrochen werden mußte.

Nachteilig ist bei der oralen Behandlung die beim Hund kurze Wirkungsdauer des Phenylbutazons. Sie ist durch die Eliminationshalbwertszeit von sechs Stunden bei dieser Tierart mit einem kurzen Dosierungsintervall, d. h. zwei- bis dreimal täglicher Behandlung, verbunden (ABDOU und EIKMEIER, 1983; BOOTH und MCDONALD, 1988).

Die in der Literatur anhand von Fallbeschreibungen (FREDRIKSEN und GRØNDALEN, 1988; WEISS und KLAUSNER, 1990; WALLACE et al., 1990) belegten Nebenwirkungen lassen sich überwiegend durch den Wirkungsmechanismus des Phenylbutazons erklären. Durch die Hemmung der Zyklooxygenase wird die Synthese der Prostaglandine gehemmt, so entsteht die entzündungshemmende Wirkung. Die Prostaglandine haben aber auch eine zytoprotektive Funktion für die Schleimhäute des Magen-darmtraktes. Fällt dieser Schutz weg, kann es zu Veränderungen mit ulzerativen Formen und Blutungen kommen.

Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel beim Absetzen der Medikamente (WALLACE et al., 1990; UNGEMACH, 1994).

Den Auswirkungen auf das rote Blutbild mit einer Knochenmarksdepression durch eine Myelotoxizität des Phenylbutazons könnte, da sie dosisunabhängig zu sein scheinen, ein immunologisches Geschehen zugrunde liegen (WEISS und KLAUSNER, 1990).

Ziel der vorliegenden Blindstudie war es, das Medikament Phenylbutazon in der Kombination mit Prednisolon am Hund zu überprüfen. Eine Gruppe erhielt das Kombinationspräparat mit Phenylbutazon in einer Dosierung von 3,3 mg/kg Körpergewicht und Prednisolon mit 0,1 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich, eine zweite Gruppe das Monopräparat Phenylbutazon ebenfalls in der Dosierung von 3,3 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich. Die Kontrolle hinsichtlich der klinischen Parameter Lahmheit und Schmerzhaftigkeit und der Laborparameter erfolgte vor und nach sieben Behandlungstagen.

Beide Medikamentenkomponenten sind in der vorliegenden klinisch kontrollierten Untersuchung im Vergleich zu den Literaturangaben (CONLON, 1988; GOODMAN et al., 1990; SUTER, 1994; UNGEMACH, 1994; NEU, 1995) sehr niedrig dosiert. Die Tageshöchstdosis beträgt beispielsweise in der eigenen Studie bei einem Hund mit 50 kg Körpergewicht nur 330 mg Phenylbutazon und bewegt sich damit deutlich unter der Hälfte der maximalen Tagesdosis von 900 mg Phenylbutazon (ABDOU, 1983).

Auch die Dosierung von 1,5 mg Prednisolon/15 kg Körpergewicht zweimal täglich liegt weit unter der „Cushing-Schwellendosis“ von 1 mg/kg (UNGEMACH, 1994). Wie der Vergleich zu der Gruppe, die nur mit Phenylbutazon behandelt wurde, zeigt, ist jedoch die Kombination dieser

beiden Substanzen mit weniger als den allgemein empfohlenen Dosen deutlich besser therapeutisch wirksam hinsichtlich Lahmheitsgrad und Schmerzhaftigkeit.

Durch die Kombination beider Wirkstoffe kann bei guter klinischer Wirksamkeit die Höhe der Einzeldosen verringert und damit das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen herabgesetzt werden. Eine zu befürchtende Potenzierung der Nebenwirkungen (UNGEMACH, 1994) durch die Kombination eines nichtsteroidalen Antiphlogistikum mit einem Glukokortikoid konnte damit vermieden werden.

In einer kontrollierten Toleranzstudie mit der Kombination Phenylbutazon und Prednisolon an Hunden konnte parallel hierzu bei einer dreifachen Überdosierung über einen Beobachtungszeitraum von drei Wochen ebenfalls keine von der Norm abweichenden Befunde hinsichtlich der Verträglichkeit unter Kontrolle der Laborparameter festgestellt werden (KIETZMANN et al., 1995).

ABDOU (1983) zeigte in einer Untersuchung mit Phenylbutazon, daß in einem Behandlungszeitraum bis zu vier Wochen bei einer Dosierung von dreimal 20 mg/kg Körpergewicht täglich, bzw. 900 mg als maximale Tagesdosis Phenylbutazon auf eine Kontrolle der Laborparameter verzichtet werden kann, da keine Abweichung dieser Befunde auftraten. In einer weiteren Versuchsgruppe stellte ABDOU (1983) über einen Behandlungszeitraum von 90 Tagen mit einer Tagesdosis von 900 mg Phenylbutazon bei gesunden Hunden erst zum Behandlungsende hin einen deutlichen Anstieg der Leukozytenzahl und eine Abnahme der Erythrozytenzahl, des Hämoglobinwertes und der Thrombozytenzahl fest. Nach Absetzen der Medikamente normalisierten sich die veränderten Werte innerhalb von zwei Monaten wieder. In keinem der Fälle traten bei Hunden, die keine Erkrankung des Magendarmtraktes, der Nieren und Leber aufwiesen, Anzeichen einer klinischen Unverträglichkeit auf. Angeraten wird dennoch in Fällen einer Langzeittherapie eine Kontrolle der Laborparameter bzw. ein Behandlungsschema mit therapiefreien Intervallen (MCKELLAR et al., 1991).

In der eigenen Studie traten Nebenwirkungen, die den nichtsteroidalen Antiphlogistika zugeschrieben werden, nicht auf. Dokumentiert werden konnte dies durch die klinische Untersuchung, in der nicht nur die Lahmheitserscheinungen kontrolliert wurden, sondern auch das Allgemeinbefinden des Tieres protokolliert wurde. Weiterhin erfolgte eine Auswertung der Berichte der Patientenbesitzer und die Kontrolle der Laborparameter am Versuchsende.

Erbrechen und Durchfall oder Blut im Kot konnten nicht beobachtet werden, so daß die Therapie in keinem Fall abgebrochen werden mußte. Auf die Bestimmung des okkulten Blutes im Kot wurde verzichtet, da beim Fleischfresser Hund fütterungsabhängig Blut im Kot auftritt und dies so Blut im Magendarmtrakt vortäuschen kann (COOK, 1992; HENDERSON et al., 1994).

Trotz des inhomogenen Patientenmaterials – Alter der Patienten, Ursache der Beschwerden, Laborparameter vor Beginn der Studie – kam es zu keiner deutlichen Veränderung der Blut-, Nieren- und Leberwerte.

Die Versuchsdauer betrug in der vorliegenden Studie nur sieben Tage, wie aber zusätzlich die Erfahrungen über die Jahre hinweg bei mehr als tausend Patienten mit dem Kombinationspräparat Phenylbutazon und Prednisolon in der Klinik für kleine Haustiere zeigen, läßt sich die Dosierungshöhe individuell variieren und dem Krankheitsbild anpassen. Über eine niedrige Erhaltungsdosis kann eine Therapie – auch bei alten Patienten – zum Beispiel bei Diskopathieerscheinungen oder chronischen Gelenkbe-

schwerden über Monate und sogar Jahre erfolgreich durchgeführt werden.

Das Wohlbefinden der Patienten läßt sich durch die Kombinationstherapie allerdings nur symptomatisch ohne entscheidende Nebenwirkungen deutlich verbessern. Allein über vermehrten Durst und Appetit wird gelegentlich bei hoher initialer Dosierung berichtet. Bei längerfristigen Behandlungen chronischer Gelenksveränderungen kommt es zur Erleichterung für den Patienten, aber eventuell auch zu einer Verschlimmerung des pathophysiologischen Geschehens.

Alternativ zum Phenylbutazon stehen weitere in den letzten Jahren eingeführte nichtsteroidale Antiphlogistika zur Verfügung. Hierzu gehört aus der Gruppe der Oxicame das Meloxicam. Diese Gruppe besitzt eine gute antiphlogistische und analgetische Wirkung. Mit dieser dosisreduzierten Langzeittherapie konnten HENDERSON et al. (1994) über den Zeitraum von drei Monaten eine gute klinische Wirkung bei einem individuellen Risiko für Unverträglichkeiten erreichen. Die therapeutische Breite aber ist gering, so daß beim Hund, wenn auch offenbar reversibel, gastrointestinale Blutungen mit Erbrechen und Inappetenz auftreten können. Anämien können bei Langzeitbehandlungen auftreten (PETERS, 1989; BADURA, 1990; UNGEMACH, 1994).

In einer klinischen Studie wiesen KELLY und BENITZ (1989) mit Flunixin-Meglumin, einem weiteren nichtsteroidalen Antiphlogistikum, eine dem Phenylbutazon vergleichbare Verbesserung klinischer Beschwerden bei akuten Schüben chronischer Erkrankungen des Bewegungsapparates über einen kurzen Behandlungszeitraum nach. Der Vorteil des Medikaments lag in der nur einmal täglich erforderlichen Medikamentenapplikation. Die Autoren beobachteten in der Versuchsgruppe und ohne abzuschließenden Unterschied auch in der Kontrollgruppe mit Phenylbutazon, allerdings bei hoher Dosierung (44 mg Phenylbutazon/kg KGW, verteilt auf drei tägliche Gaben) Unverträglichkeiten in Form von Erbrechen und Durchfall. Die mit dieser hohen Dosis festgestellten Nebenwirkungen wurden bei der selbst angewendeten Wirkstoffmenge in keinem Fall beobachtet.

### Zusammenfassung

In der beschriebenen klinischen Blindstudie wird der Einsatz des Kombinationspräparates Phenylbutazon und Prednisolon im Vergleich zu der Monosubstanz Phenylbutazon an 100 Hunden vorgestellt. Indikationen für den Einsatz des nichtsteroidalen Antiphlogistikums waren akute und chronische entzündliche und schmerzhafte Veränderungen im Bewegungsapparat des Hundes. Kontrolliert wurden die klinischen Befunde Lahmheitsgrad und Schmerzhaftigkeit, sowie die Laborparameter über einen Versuchszeitraum von sieben Tagen.

Die Medikamentendosierung ist im Vergleich zu den Literaturangaben sehr niedrig mit 3,3 mg/kg KGW Phenylbutazon und 0,1 mg/kg KGW Prednisolon zweimal täglich gewählt.

Das Kombinationspräparat erwies sich in der klinischen Anwendung im Vergleich besser wirksam als das Monopräparat Phenylbutazon.

Klinisch relevante Veränderungen der Laborparameter wurden nicht beobachtet.

Nebenwirkungen, wie sie für nichtsteroidale Antiphlogistika typisch sind, wurden im Versuchszeitraum nicht beobachtet. Durch die Kombination beider Wirkstoffe kann der Anteil der Einzeldosis verringert und somit das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert werden. Es kommt nicht zu

der erwarteten Potenzierung der Nebenwirkungen durch den Zusatz des Glukokortikoids.

Für den Hund ist das Kombinationspräparat Phenylbutazon und Prednisolon somit bei Beschwerden des Bewegungsapparates für eine konservative Therapie – auch über einen längeren Zeitraum – geeignet.

### Summary

In a clinical blind study comprising 100 dogs, the use of the combination drug phenylbutazone and prednisolone was compared to phenylbutazone alone. Indications for the application of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) were acute and chronic inflamed and painful changes in the musculoskeletal system of dogs.

The degree of lameness, painfulness and various blood parameters were controlled over a period of seven days.

The dose of the drug was very low with 3.3 mg/kg of body weight phenylbutazone twice a day and 0.1 mg/kg of body weight prednisolone twice a day, compared to data from the literature.

The combination of phenylbutazone and prednisolone was found to be more effective clinically than the drug phenylbutazone alone.

Clinically important changes of the blood parameters were not evident.

Side effects typical for NSAIDs were not observed over the test period.

By the combination of phenylbutazone and prednisolone it is possible to reduce the dose of the drug itself and to decrease possible side effects. Addition of prednisolone did not lead to a cumulation of side effects, as has been postulated.

The combination of phenylbutazone and prednisolone can be recommended for the treatment of chronic affections of the muskuloskeletal system of the dog, even over longer periods of time.

### Résumé

Dans cette étude clinique en aveugle, on présente l'application chez 100 chiens d'une préparation combinée de phénylbutazone et de prédnisolone comparée à la substance unique de phénylbutazone. Les indications pour l'emploi d'un antiphlogistique non stéroïdien ont été des lésions inflammatoires douloureuses aiguës et chroniques de l'appareil locomoteur du chien.

Les données cliniques du degré de boiterie, de la douleur et les paramètres de laboratoires ont été contrôlés sur une période de sept jours. Le dosage médicamenteux est très bas par rapport aux données de la littérature (3,3 mg/kg poids phénylbutazone et 0,1 mg/kg poids prédnisolone 2x par jour). La préparation combinée a été meilleure cliniquement que la préparation monovalente de phénylbutazone. On n'a pas observé de modification des paramètres de laboratoire. Les effets secondaires typiques des antiphlogistiques non stéroïdiens n'ont pas été remarqués durant le temps observé.

La combinaison des deux substances permet de diminuer la dose unique et le risque d'apparition d'effets secondaires est diminué. Il n'existe pas de potentialité d'effets secondaires par l'adjonction de glucocorticoïdes.

La combinaison de phénylbutazone et de prédnisolone est indiquée, même sur une longue période, pour une thérapie conservatrice lors d'atteintes de l'appareil locomoteur chez le chien.

### Literatur

ABDOU, O. (1983): Der Einfluß der Phenylbutazon-Langzeittherapie auf das Allgemeinbefinden und die Blutparameter: Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozyten, Differentialblutbild, Thrombozyten, Harnstoff, Kreatin, Natrium und Kalium beim Hund. Inaugural Dissertation, Vet. med. Fakultät, Justus-Liebig-Universität, Gießen.

ABDOU, O., und H. EIKMEIER (1983): Untersuchungen über

Nebenwirkungen der Phenylbutazon-Langzeittherapie beim Hund. Kleintierpraxis **28**, 137–140.

BADURA, A. (1990): Der Einfluß des nichtsteroidalen Antiphlogistikums Meloxicam bei gesunden Hunden auf klinisches Allgemeinbefinden, okkultes Blut im Kot, Blutbild, Harnstatus, die Parameter Bilirubin, GLDH, GOT, GPT, AP, GT, Gesamteiweiß, Harnstoff, Kreatinin, die Elektrolyte Natrium und Kalium. Inaugural Dissertation, Vet. med. Fakultät, Justus-Liebig-Universität, Gießen.

BOOTH, N. H., und L. E. MCDONALD (1988): Veterinary pharmacology and therapeutics. 6. Aufl., Iowa State University Press, Amer.

CONLON, P. D. (1988): Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. Vet. Clin. North Am.: (Small Anim. Pract.) **18**, 1115–1131.

COOK, A. K. (1992): Effect of diet on results obtained by use of two commercial test kits for detection of occult blood in feces of dogs. Am. J. Vet. Res. **53**, 1749–1751.

ETTINGER, S. J., und E. C. FELDMAN (1995): Textbook of veterinary internal medicine. 4. Aufl., W. B. Saunders Company, Philadelphia.

FREDRIKSEN, B., und J. GRØNDALLEN (1988): Intolerance to phenylbutazone causing bone marrow depression in dogs. Norsk-Vet. Tid. **100**, 11, 793–798.

GOODMANN, S., A. G. GILMANN, T. W. RALL, A. S. NIES und P. TAYLOR (1990): Pharmacological basics of therapeutics. 8. Aufl., Pergamon Press, New York.

HENDERSON, A. J., I. J. HACKETT, H. GLANZ und C. JUSTUS (1994): Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Metacam. Der praktische Tierarzt **75**, 179–189.

KELLY, M. J., und A. M. BENITZ (1989): Arthro- und Diskopathien bei Hunden. Vet. **22**–25.

KIETZMANN, M., I. NOLTE, A. ENGELKE und A. MEYER-LINDENBERG (1995): Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit von Phenylbutazon und Prednisolon beim Hund. Kleintierpraxis, im Druck.

MCKELLAR, Q. A., S. A. MAY und P. LEES (1991): Pharmacology and therapeutics of non-steroidal antiinflammatory drugs in the dog and cat: 2-individual agents. J. Small Anim. Pract. **32**, 225–235.

NEU, H. (1995): Arzneimittelübersicht mit Dosierungsvorschlägen für die Kleintierpraxis. In: EIKMEIER, H., und I. NOLTE (Hrsg.): Therapie innerer Krankheiten der Haustiere. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 4. Aufl.

NOLTE, I. (1995): Arthrosen, deformierende Arthropathien, Spondylosen der Hunde. In: EIKMEIER, H., und I. NOLTE (Hrsg.): Therapie innerer Krankheiten der Haustiere. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 4. Aufl.

PETERS, S. (1989): Klinische Untersuchung über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von UH - AC 62 XX, einem steroidfreien Antirheumatikum der Firma Thomae, Biberach, bei Hunden mit entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates. Inaugural-Dissertation, Vet. med. Fakultät, Justus-Liebig Universität, Gießen.

SUTER, P. F. (1994): Dosierungsempfehlung für Medikamente. In: NIEMAND, H. G., und P. F. SUTER (Hrsg.): Praktikum der Hundeklinik. 8. Aufl., Blackwell Wissenschaft Verlag, Berlin.

UNGEMACH, F. R. (1994): Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen. In: LÖSCHER, W., F. R. UNGEMACH und R. KROKER (Hrsg.): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 2. Aufl., Berlin, Verlag Paul Parey, 316–322

VOLLMAR, A. M. (1993): Klinisch-toxikologische Aspekte nichtsteroidaler Antiphlogistika bei Hund und Katze. Tierärztl. Prax. **21**, 149–152.

WALLACE, M. S., D. A. ZAWIE und M. S. GRAVEY (1990): Gastric Ulceration in the Dog. Secondary to the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. **26**, 467–472.

WEISS, D. J., und J. S. KLAUSNER (1990): Drug-associated anemia in dogs: eight cases (1984–1988). J. Am. Vet. Med. Assoc. **196**, 472–475.

### Anschrift der Verfasser:

Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule, Bischofsholer Damm 15, D-30173 Hannover.