
HET GEBRUIK VAN (ACETYL)SALICYLZUUR BIJ VARKENS

VRAAG

Kunnen varkens maagzweren ontwikkelen door het gebruik van (acetyl)salicylzuur?

ANTWOORD

In België is binnen de groep van de salicylaten enkel Na⁺-salicylaat geregistreerd voor gebruik bij het varken, namelijk Sodium Salicyl® 80% wsp en Solacyl® 100%. Tot de groep van de salicylaten behoort ook acetylsalicylzuur, beter bekend als Aspirine®. Acetylsalicylzuur is in feite een prodrug en wordt in de lever omgezet tot salicylaat, ook wel salicylzuur genaamd. Oraal toegediend acetylsalicylzuur en Na⁺-salicylaat worden snel geabsorbeerd ter hoogte van de maag en het proximale gedeelte van de dunne darm. Ze bezitten een hoge mate van plasma-eiwitbinding die ervoor zorgt dat deze geneesmiddelen in sterke mate diffunderen naar de inflammatieplaats. De metabolisatie vindt grotendeels plaats in de lever. De eliminatie van deze zwakke zuren gebeurt vooral via de urine. Hoe hoger de urinaire pH, hoe sneller de eliminatie ten gevolge van "ion-trapping" in het urinair filtraat. Bij zeer jonge dieren (7 à 14 dagen oud) is de eliminatie-halfwaardetijd langer. Het gebruik van Na⁺-salicylaat wordt afgeraden bij biggen van minder dan vier weken oud.

Acetylsalicylzuur en salicylzuur, net als de andere niet-steroidale, anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), oefenen hun anti-inflammatoir effect voornamelijk uit via de inhibitie van cyclo-oxygenasen (COX). Deze enzymen produceren prostaglandinen (PGs) die mediators zijn van het ontstekingsproces (voornamelijk door de isovorm COX-2) maar ook een belangrijke rol hebben in de bescherming van de maagmucosa, de aggregatie van bloedplaatjes en de nierfunctie (voornamelijk de COX-1 isovorm) (Vane, 1971; Vane en Botting, 2003).

Rainsford en Willis (1982) bestudeerden de relatie tussen de concentratie van PGs in de maagmucosa en plasma van varkens en het optreden van mucosale laesies in de maag. De orale toediening van acetylsalicylzuur (30 mg/kg lichaamsgewicht/dag en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende tien dagen) leidde hierbij tot ernstige letsels, samengaan met een sterke reductie in mucosale PG-concentraties. Daarnaast zijn bij het ontwikkelen van maagulceraties ook de direct etsende effecten van (acetyl)salicylzuur van belang (Rainsford en Willis 1982). Tenslotte spelen ook de formulatie van het geneesmiddel en stress bij het dier een rol. Er werd aangetoond dat de tabletvorm ernstigere letsels veroorzaakt dan oplossingen of suspensies (Rainsford, 1975; Rainsford, 1978). Stress, zowel psychisch, fysisch als pathofysiologisch, zou

een synergistische werking hebben op de ulcerogene eigenschappen van (acetyl)salicylzuur en kan voorkomen bij zowel acute als chronische ziektebeelden (Rainsford, 1975; Rainsford, 1982).

VRAAG

Vanaf welke dosis kunnen varkens irritatie ondervinden bij toediening van salicylaten?

ANTWOORD

Sodium Salicyl® 80% wsp en Solacyl® 100% zijn in België de enige twee geregistreerde geneesmiddelen met als werkzaam bestanddeel Na⁺-salicylaat voor oraal gebruik via het drinkwater bij het varken. De geadviseerde dosis voor Na⁺-salicylaat is 35 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 3 tot 5 dagen. Bijwerkingen vermeld in de wetenschappelijke bijsluiters (SKP) zijn: gastro-intestinale irritatie, zeker wanneer het dier reeds een bestaande maag-darmziekte heeft en de productie van zwarte feces door bloedverlies in het maag-darmkanaal (melena).

Er zijn weinig wetenschappelijke publicaties omtrent de toxiciteit van acetylsalicylzuur of Na⁺-salicylaat bij het varken (Rainsford, 1975; Rainsford en Willis, 1982). In een studie van Fuller en Boenker (1968) waren er na toediening van 30 mg acetylsalicylzuur per kg lichaamsgewicht gedurende tien dagen macroscopische letsels aanwezig. Er kan dus gesteld worden dat de toediening van acetylsalicylzuur of Na⁺-salicylaat gepaard gaat met het optreden van mucosale schade. Dit hoeft echter niet altijd samen te gaan met klinische symptomen (Fuller en Boenker, 1968).

VRAAG

Werkt acetylsalicylzuur door anti-aggregerend effect sterfte in de hand bij Actinobacillus pleuropneumoniae-infecties?

ANTWOORD

Over het gebruik van acetylsalicylzuur en Na⁺-salicylaat bij *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) bij het varken zijn geen wetenschappelijke literatuurgegevens voorhanden. Wel is bekend dat acetylsalicylzuur een preferentiële COX-1-inhibitor is (Mitchell et al., 1994). COX-1 is het enzym verantwoordelijk voor onder andere de aanmaak van thromboxaan (Tx)

A₂ en B₂. Deze thromboxanen zijn activators van de plaatjesaggregatie en vasoconstrictie, beide belangrijke factoren in de bloedstolling. Bovendien staan in de SKP van Sodium Salicyl® en Solacyl® (BCFUVet, 2017) verstoorde bloedstolling, verstoorde bloedvorming en verhoogd risico tot bloedingen vermeld als contra-indicaties. Ook wordt vermeld dat de bloedstolling incidenteel kan worden afgeremd maar dat het effect reversibel is en binnen zeven dagen vermindert. Het is dus zeer waarschijnlijk dat acetylsalicylzuur, salicylzuur en hun zouten (zoals Na⁺-salicylaat) ook bij varkens een anti-aggregerend effect hebben. De inhibitie van het COX-1-enzym door acetylsalicylzuur is irreversibel in tegenstelling tot de inhibitie van salicylzuur, die competitief is. Dit kan op zich een verhoogd risico op ongecontroleerde hemorragie door stollingsproblemen met zich meebrengen.

VRAAG

Is acetylsalicylzuur bij vroege dracht toxisch?

ANTWOORD

Over de teratogene eigenschappen van acetylsalicylzuur bij varkens zijn geen data in de wetenschappelijke literatuur beschikbaar. Echter, in de SKP van Solacyl® staat vermeld dat gebruik tijdens dracht en lactatie afgeraden is wegens teratogene en foetotoxiciteit bij ratten (BCFIVet, 2017). Ook bij honden zou acetylsalicylzuur teratogene eigenschappen hebben vanaf een dosis van 400 mg/kg lichaamsgewicht. Bij een lagere dosis, 100 mg/kg lichaamsgewicht, wordt geen teratogeen, noch embryo-toxisch effect gezien (Robertson et al., 1979). Dit is evenwel nog driemaal hoger dan de aanbevolen dosering in de SKP.

Er kan dus gesteld worden dat het gebruik van salicylaten bij varkens aanleiding kan geven tot irritatie en in meer ernstige gevallen tot ulceratie. Varkens onder stress, zoals bij (sub)chronische ziekte, zijn gevoeliger voor deze nevenwerkingen. Omwille van de anti-aggregerende eigenschappen is het risico op hemorragieën verhoogd. Wanneer de dieren drachtig zijn, wordt afgeraden salicylzuur te gebruiken omwille van geobserveerde embryo-toxische en teratogene effecten bij andere species.

REFERENTIES

- BCFIVet, <https://www.vetcompendium.be/nl/node/4310>, geraadpleegd op 17/08/2017. Bijsluiter downloadbaar van <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registration/SearchServlet?key=BE-V317931&leafletType=skp>
- Fuller D.E., Boenker D.E. (1968). Gastric ulcers in swine. *Journal of the American Medical Association* 204, 168–170.
- Mitchell J.A., Akarasereenont P., Thiemermann C., Flower R.J., Vane J.R. (1994). Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90, 11693–11697.
- Rainsford K.D. (1975). A synergistic interaction between aspirin, or other non-steroidal anti-inflammatory drugs, and stress which produces severe gastric mucosal damage in rats and pigs. *Agents Actions* 5, 553–558.
- Rainsford D. (1978). Gastric mucosal ulceration induced in pigs by tablets but not suspensions or solutions of aspirin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 30, 129–131.
- Rainsford K.D., Willis C. (1982). Relationship of gastric mucosal damage induced in pigs by antiinflammatory drugs to their effects on prostaglandin production. *Digestive Diseases and Sciences* 27, 624–635.
- Rainsford K.D. (1982). An analysis of the gastro-intestinal side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, with particular reference to comparative studies in man and laboratory species. *Rheumatology International* 2, 1–10.
- Robertson R.T., Allen H.L., Bokelman D.L. (1979). Aspirin: teratogenic evaluation in the dog. *Teratology* 20, 313–320.
- Vane J.R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 231, 232–235.
- Vane J.R., Botting R.M. (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research* 110, 255–258. doi:10.1016/S0049-3848(03)00379-7.

Apr. W. Schelstraete, Prof. dr. M. Devreese
 Vakgroep Farmacologie Toxicologie en
 Biochemie
 Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent
 Prof. dr. D. Maes
 Vakgroep Verloskunde, Voortplanting en
 Bedrijfsdiergeneeskunde
 Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent
 Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke