Gonavet Veyx®

GnRH-Analogon

- Ovulationsinduktion/ -synchronisation
- Terminierte Besamung
- Optimierte Reproduktionsleistung
- Therapie von Ovulations-störungen

Das in Gonavet Veyx® enthaltene Gonadorelin[6-D-Phe] ist ein synthetisches Derivat des natürlichen im Hypothalamus gebildeten Gonadotropinfreisetzungshormons GnRH. Gonadorelin[6-D-Phe] löst die gleichen neuroregulatorischen und endokrinen Vorgänge wie das originäre GnRH aus. Es induziert folglich die Synthese und Freigabe von LH und in geringerem Maße von FSH. Die Gonadotropine ihrerseits stimulieren die Follikelreifung, Ovulation und Gelbkörperbildung.
Im Vergleich zu originärem GnRH zeichnet sich Gonadorelin[6-D-Phe] durch eine längere Wirkungsdauer und eine wesentlich höhere Affinität zu den GnRH-Rezeptoren der Hypophyse aus. Es weist darüber hinaus eine höhere Resistenz gegen Peptidasen auf. Daraus resultiert eine etwa 10fach intensivere Wirkung im Vergleich zum originären GnRH.

Gonavet Veyx®, 50 µg/ml

Injektionslösung für Rinder, Schweine und Pferde

Wirkstoffe und sonstige Bestandteile

Jeder ml enthält:

Wirkstoff(e):

Gonadorelin[6-D-Phe] 50,0 µg
(entsprechend 52,4 µg Gonadorelin[6-D-Phe] acetat)

Sonstige Bestandteile:

Chlorocresol 1,0 mg

Anwendungsgebiete

Steuerung und Stimulation der Fortpflanzung bei Rindern und Schweinen. Behandlung ovariell bedingter Fruchtbarkeitsstörungen bzw. Fehlfunktionen bei Rindern und Pferden.

Rinder (Kühe, Färsen):

- Ovulationsinduktion bei Ovulationsverzögerung durch LH-Mangel
- Ovulationsinduktion/-synchronisation im Rahmen von Programmen zur terminierten Besamung
- Stimulation der Ovarien im Puerperium ab 12. Tag post partum
- Ovarialzysten (infolge LH-Mangels)

Schweine (Altsauen, Jungsauen):

- Ovulationsinduktion/-synchronisation im Rahmen von Programmen zur terminierten Besamung und Gruppenabferkelung

Pferde (Stuten):

- Azyklie und Anöstrie durch LH-Mangel

Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Kühen mit ovulationsreifem Tertiärfollikel.
Nicht anwenden bei Infektionskrankheiten und anderen wesentlichen Störungen des Gesundheitszustandes.
Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nebenwirkungen
Keine bekannt.

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach der Anwendung von Gonavet Veyx sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstr. 39 - 42, 10117 Berlin, oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden. Meldebögen können kostenlos unter o.g. Adresse oder per E-Mail (*uaw@bvl.bund.de*) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internetseite *http://www.vet-uaw.de*).

Zieltierarten
Rind (Kühe, Färsen), Schwein (Altsauen, Jungsauen), Pferd (Stuten)

Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung
Zur intramuskulären oder subkutanen Injektion. Die intramuskuläre Injektion sollte vorzugsweise in die Halsregion erfolgen. Abgesehen vom „Ovsynch-Verfahren" wird Gonavet Veyx einmalig angewendet.
Dosierung in ml Produkt und µg Gonadorelin[6-D-Phe] pro Tier.

Rinder (Kühe und Färsen)

mittels intramuskulärer Injektion:	1,0 - 2,0 ml
(entsprechend 50 - 100 µg Gonadorelin[6-D-Phe])	
- Ovulationsinduktion bei Ovulationsverzögerung durch LH-Mangel	2,0 ml
- Ovulationsinduktion/-synchronisation im Rahmen von Programmen zur terminierten Besamung	1,0 - 2,0 ml
- Stimulation der Ovarien im Puerperium ab 12. Tag post partum	1,0 ml
- Ovarialzysten (infolge LH-Mangels)	2,0 ml

Schweine (Alt- und Jungsauen)

mittels intramuskulärer oder subkutaner Injektion:	0,5 - 1,5 ml
(entsprechend 25 - 75 µg Gonadorelin[6-D-Phe])	
- Ovulationsinduktion/-synchronisation im Rahmen von Programmen zur terminierten Besamung und Gruppenabferkelung	
Altsauen:	0,5 - 1,0 ml
Jungsauen:	1,0 - 1,5 ml

Pferde (Stuten)

mittels intramuskulärer Injektion:	2,0 ml
(entsprechend 100 µg Gonadorelin[6-D-Phe])	

Der Gummistopfen der Flasche kann bis zu 25-mal ohne Beeinträchtigung durchstochen werden. Andernfalls sollte eine automatische Dosiereinrichtung oder eine geeignete Entnahmenadel für die 20-ml- und 50-ml- Durchstechflaschen verwendet werden, um ein übermäßiges Durchstechen des Verschlusses zu vermeiden.

Zusatzinformation

Rinder:
Zur Östrus- und Ovulationssynchronisation und terminierten künstlichen Besamung (KB) bei Rindern wurde das sogenannte „Ovsynch-Verfahren" entwickelt, das auf einer kombinierten Verabreichung von GnRH und $PGF_{2\alpha}$ beruht. Das folgende Protokoll für die terminierte KB wird in der Literatur häufig zitiert:

Tag 0:	Injektion von 100 µg Gonadorelin[6-D-Phe] pro Tier (2 ml des Tierarzneimittels)
Tag 7:	Injektion von $PGF_{2\alpha}$ oder Analogon (luteolytische Dosis)
Tag 9:	Injektion von 100 µg Gonadorelin[6-D-Phe] pro Tier (2 ml des Tierarzneimittels)
KB:	16 - 20 Stunden danach oder bei vorher festgestelltem Östrus

Das Ovsynch-Verfahren kann bei Färsen weniger effizient sein als bei Kühen.

Schweine:
Das Verfahren der Ovulationssynchronisation umfasst die Verabreichung von Peforelin oder PMSG nach Beendigung der Brunstsynchronisation mit Altrenogest bei Jungsauen bzw. dem Absetzen der Ferkel bei Altsauen sowie zwei terminierte künstliche Besamungen (KB). Bei Altsauen ist der Zeitplan von der Dauer der Säugezeit abhängig.

Die folgenden Verfahren werden empfohlen:

	Jungsauen*	Altsauen**
Östrusinduktion	**Peforelin** 48 Stunden oder **PMSG (eCG)** 24 - 48 Stunden nach der letzten Altrenogestgabe	**Peforelin** oder **PMSG** 24 Stunden nach Absetzen der Ferkel
Ovulations-synchronisation	**Gonadorelin[6-D-Phe]** 78 - 80 Stunden nach Peforelin- oder PMSG-Verabreichung	*Säugezeit > 4 Wochen:* **Gonadorelin[6-D-Phe]** 56 - 58 Stunden nach Peforelin- oder PMSG-Verabreichung *Säugezeit 4 Wochen:* **Gonadorelin[6-D-Phe]** 72 Stunden nach Peforelin- oder PMSG-Verabreichung *Säugezeit 3 Wochen:* **Gonadorelin[6-D-Phe]** 78 - 80 Stunden nach Peforelin- oder PMSG-Verabreichung
KB_1	24 - 26 Stunden nach **Gonadorelin[6-D-Phe]**-Verabreichung	24 - 26 Stunden nach **Gonadorelin[6-D-Phe]**-Verabreichung
KB_2	40 - 42 Stunden nach **Gonadorelin[6-D-Phe]**-Verabreichung	40 - 42 Stunden nach **Gonadorelin[6-D-Phe]**-Verabreichung

* Die bevorzugte Dosis von Gonavet Veyx bei Jungsauen liegt bei 50 µg Gonadorelin[6-D-Phe]. Die Dosis kann jedoch in einem Bereich von 50 - 75 µg variiert werden, um bestandsspezifischen Aspekten oder jahreszeitlichen Einflüssen gerecht zu werden. Der vorgeschlagene Zeitplan sollte strikt eingehalten werden.

** Die bevorzugte Dosis von Gonavet Veyx bei Altsauen liegt bei 50 µg Gonadorelin[6-D-Phe]. Die Verabreichung von 25 µg bei Sauen mit mehr als drei Würfen oder während der Besamungsperiode von September bis Mai ist jedoch ebenfalls ausreichend. Der vorgeschlagene Zeitplan sollte strikt eingehalten werden.

Hinweise für die richtige Anwendung

Keine.

Wartezeit

Rind, Schwein, Pferd:	essbare Gewebe:	Null Tage
Rind, Pferd:	Milch:	Null Stunden

Besondere Lagerungshinweise
Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach Öffnen/Anbruch nicht über 25 °C lagern.

Besondere Warnhinweise
Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:
Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:
Keine.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:
Die Anwendung sollte mit Sorgfalt erfolgen, um eine versehentliche Selbstinjektion zu vermeiden. Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Da GnRH-Analoga durch die Haut aufgenommen werden können, sollten versehentliche Spritzer auf die Haut oder in die Augen sorgfältig mit Wasser ab- bzw. ausgewaschen werden. Das Tierarzneimittel sollte nicht von schwangeren Frauen verabreicht werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten das Tierarzneimittel mit Vorsicht anwenden. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber GnRH sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel oder von Abfallmaterialien, sofern erforderlich
Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

Verschreibungspflichtig

Packungsgrößen

Durchstechflasche à 10 ml, 20 ml und 50 ml
6 Durchstechflaschen à 10 ml

Die Angaben in diesem Katalogblatt entsprechen dem Kenntnisstand bei dessen Fertigstellung. Bitte lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage!

Physiologische Grundlagen

Die Fortpflanzung von Säugetieren ist ein außerordentlich komplex geregelter biologischer Vorgang. Hierbei spielt das Zentralnervensystem, insbesondere der Hypothalamus, eine entscheidende Rolle.

Es nehmen vor allem die neuralen Strukturen Einfluss, die vom Hypothalamus und seinen synaptischen Verbindungen zum Vorder- und Mittelhirn gebildet und als sogenanntes limbisches System bezeichnet werden. So fungiert der Hypothalamus als Vermittler zwischen Zentralnervensystem und endokrinem System. Er empfängt und vermittelt sowohl die über die Hirnrinde erhaltenen Umweltreize als auch die Signale aus dem Tierkörper (Abb. 1).

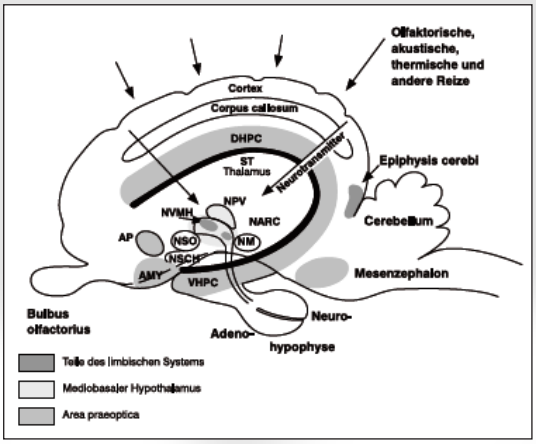

Abb. 1: Schematische Darstellung des limbischen Systems und der zentralnervalen Strukturen sowie Steuerung der Sexualfunktionen (nach BUSCH 1991b)

DHPC = dorsaler Hippocampus; ST = Stria terminalis; AP = Area praeoptica; NVMH = Nucleus ventromedialis hypothalami; NPV = Nucleus paraventricularis; NARC = Nucleus arcuatus; NSO = Nucleus supraopticus; NM = Nucleus mamillaris; NSCH = Nucleus suprachiasmaticus; ' AMY = Amygdala; VHPC = ventraler Hippocampus

Weitere Bestandteile des funktionellen Reproduktionskreises sind die Gonaden und der Genitaltrakt. Die beteiligten neuralen und humoralen Abschnitte sind hierarchisch angeordnet, wobei jedoch die Funktion der ranghöheren Organe von den untergeordneten beeinflusst wird. Die eng miteinander in Verbindung stehenden Ebenen dieses Regulationsprozesses sind in Abb. 2 dargestellt und umfassen:

- extrahypothalamische Strukturen des Zentralnervensystems, über die exogene und endogene Reize durch die Vermittlung von Neurotransmittern, Peptiden und Prostaglandinen auf die Sekretion von GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) Einfluss nehmen
- den Hypothalamus als wesentlichen Bildungsort von GnRH
- die Adenohypophyse mit der Produktion von FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) sowie Prolaktin
- das Ovar als Zielorgan der Gonadotropine (FSH, LH) und Bildungsort von Östrogenen, Androgenen, Gestagenen und Follikulostatin
- den Uterus, der einerseits ein wichtiges Erfolgsorgan der Ovarialhormone darstellt und andererseits über $PGF_{2\alpha}$ (Prostaglandin $F_{2\alpha}$) unmittelbaren Einfluss auf den Ovarialzyklus nimmt.

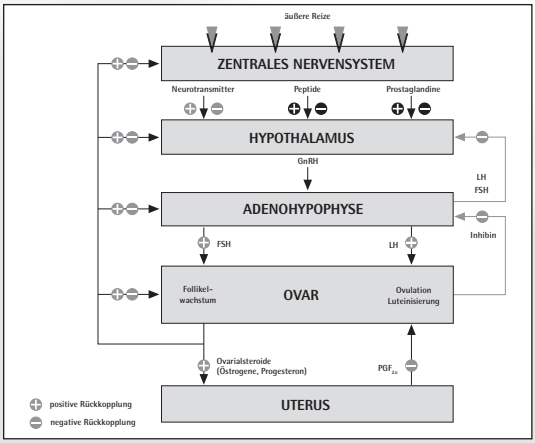

Abb. 2: Physiologische Regulation der Fortpflanzung beim weiblichen Tier (nach DÖCKE 1994, vereinfacht dargestellt)

Eine Schlüsselsubstanz in der Regulation der weiblichen Sexualfunktion stellt GnRH dar. Das auch als Gonadoliberin, Luliberin oder Luteinizing-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH) bezeichnete Neurohormon wurde erstmals 1960 von der Arbeitsgruppe McCANN im Hypothalamus von Ratten nachgewiesen. GnRH wird bei allen Haussäugetieren von hypothalamischen Neuronen gebildet und pulsatil abgegeben. Über ein spezielles Gefäßsystem (Hypothalamus-Hypophysen-Pfortadersystem) gelangt es in die Hypophyse. Dort stimuliert GnRH die Bildung und Freisetzung von LH und in geringerem Maße auch die von FSH.

Die freigesetzten Gonadotropine gelangen auf dem Blutweg zum Ovar und stimulieren dort das Wachstum der Follikel und die Reifung der Eizelle(n). Sie induzieren die Bildung von Gonadotropinrezeptoren im Follikelepithel, die ihrerseits die ovarielle Steroidsynthese initiieren. So wird die Östrogenproduktion durch FSH kontrolliert. Im Rückkopplungsmechanismus reduziert ein erhöhter Blutöstrogenspiegel wiederum die FSH-Sekretion. Der hohe Östrogenspiegel löst die Brunst aus und induziert über ein positives Feedback den LH-Peak, der zur Follikelendreifung und Ovulation führt.

Der ovulationsauslösende LH-Peak unterliegt einem schnellen Abbau. In der darauffolgenden Phase ist die Hypophyse unempfindlich gegenüber einer weiteren GnRH Stimulierung. Das ist insbesondere für den praktischen Einsatz von GnRH zur Ovulationsinduktion bedeutsam, da auf diese Weise verhindert wird, dass neben dem induzierten ein zusätzlicher endogener LH-Gipfel auftritt und dadurch die ovariellen und hormonellen Prozesse gestört werden.

Aus der Follikelhöhle entwickelt sich nach der Ovulation ein Gelbkörper, der eine zunehmende Menge Progesteron produziert. Bei nichtträchtigen Tieren wird die Funktion des Gelbkörpers durch die Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ unterbrochen. Es erfolgt die morphologische Rückbildung des Gelbkörpers; der Progesteronspiegel sinkt ab. Der Verminderung der Progesteronwirkung folgt wieder eine gesteigerte Freigabe von

FSH, so dass die Voraussetzungen für einen neuen Sexualzyklus geschaffen sind.
Außer dem hier beschriebenen stimulierenden Effekt auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion wurden noch weitere GnRH-Wirkungen im Organismus entdeckt. Dazu gehört eine Verstärkung des Sexualverhaltens, die wahrscheinlich über extrahypothalamische Hirngebiete induziert wird. Ferner vermag GnRH auch direkt, d. h. ohne Vermittlung durch die Gonadotropine, auf die Gonaden einzuwirken. Bei weiblichen Tieren ist bisher vor allem ein fördernder Einfluss auf die Eizellreifung, die Luteinisierung und die Synthese von Progesteron in den Granulosazellen reifer Follikel beobachtet worden.
Die Kenntnis der genannten Zusammenhänge gestattet es, durch GnRH-Verabreichung bei zyklischen Tieren verschiedene Wirkungen zu erzielen. So kann z. B. durch die einmalige Injektion von GnRH in hoher Dosierung die ovulationsauslösende LHFreisetzung induziert werden.

Chemie

Gonavet Veyx® enthält ein synthetisches Derivat des physiologischen Gonadotropinfreisetzungshormons GnRH. Es handelt sich chemisch um D-Phe6-LHRH (D-Phe6-Luteinizing-Hormon-Releasing-Hormon, Gonadorelin[6-D-Phe]), ein hochwirksames Peptidhormon (Dekapeptid) mit der Summenformel

$C_{62}H_{80}N_{17}O_{13} \bullet x\ CH_3COOH$ (x = 1 - 2)

und einer Molmasse von 1271,4 g/mol (acetatfreie Substanz) sowie der Sequenz:

PyroGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Phe-Leu-Arg-Pro-GlyNH_2

Der Unterschied zwischen dem nativen GnRH und dem synthetischen Derivat besteht darin, dass Glycin in Position 6 der Aminosäuresequenz durch D-Phenylalanin ersetzt wurde. Auf diese Weise entstandene GnRH-Analoga (GnRH-Agonisten) zeichnen sich durch eine längere Wirkungsdauer und eine wesentlich höhere Affinität zu den GnRH-Rezeptoren der Hypophyse aus. Sie weisen darüber hinaus eine höhere Resistenz gegenüber Peptidasen auf. Daraus resultiert die etwa 10-fach intensivere Wirkung des Gonavet Veyx® im Vergleich zum physiologischen GnRH. Das Präparat Gonavet Veyx® liegt als klare, nahezu farblose, wässrige Lösung vor, weist einen schwachen, aber charakteristischen Geruch nach Essigsäure auf und hat einen pHWert von 5,0 - 6,0.

Pharmakologie

Die Wirkung des in Gonavet Veyx® enthaltenen Gonadorelin[6-D-Phe] entspricht der des natürlichen körpereigenen GnRH, wobei Intensität und Dauer beim synthetischen Analogon eine erhebliche Steigerung erfahren. Gonadorelin[6-D-Phe] stimuliert in verstärktem Umfang die Synthese und besonders die Ausschüttung der hypophysären Gonadotropine. Dabei ist die Erhöhung des LH-Spiegels im Blutplasma nach der Applikation von Gonavet Veyx® besonders auffällig. Der im spontanen Zyklus auftretende LH-Gipfel wird imitiert und bewirkt alle physiologischen Reaktionen bei der Follikelreifung und Ovulation.
Das im Proöstrus oder frühen Östrus exogen zugeführte Gonavet Veyx® wirkt auf die gonadotropinbildenden Zellen der Adenohypophyse. In diesen Zyklusstadien ist die Reaktionsbereitschaft von Hypophyse und Ovar besonders hoch. Der LH-Ausstoß beginnt unmittelbar nach der Injektion und entwickelt sich innerhalb von 1 - 2 Stunden zu einem LH-Peak. Erst nach etwa 7 - 8 Stunden liegen wieder die Ausgangswerte vor. Eine einmalige exogene Zufuhr von Gonavet Veyx® führt zu einer vorübergehenden LH-Ausschüttung. Ein gleichmäßig hoher GnRH-Spiegel ist unphysiologisch und bewirkt eine Desensibilisierung der gonadotropen Zellen infolge einer Abnahme der GnRH-Rezeptoren in der Zellmembran. In der Folge bleibt die Gonadotropinausschüttung aus.
In der Abb. 3 sind die LH-Profile von Kühen mit gestörtem Puerperalverlauf nach einmaliger Applikation von 1 ml Gonavet Veyx® dargestellt.

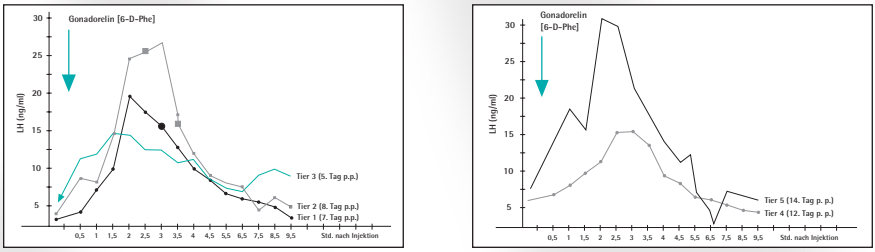

Abb. 3: LH-Blutspiegel nach einmaliger Applikation von 50 µg Gonadorelin[6-D-Phe] zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Puerperium (BUSCH 1986)

Gonavet Veyx® vermag demnach bereits ab dem 5. Tag p. p. LH aus der Adenohypophyse freizusetzen und eine charakteristische LH-Verlaufskurve im Blutplasma zu induzieren (BUSCH 1986). Die Höhe der induzierten LH-Blutspiegelwerte hängt vorrangig vom Stand der individuellen neuroendokrinen Entwicklung des Tieres ab. Damit wird z. B. beim Rind die Notwendigkeit unterstrichen, für eine Stimulation der Ovaraktivität im Puerperium möglichst nur solche Tiere auszuwählen, bei denen eine mangelhafte Follikelentwicklung vorliegt. Ansonsten ist damit zu rechnen, dass die 1. Ovulation p. p. – weitgehend unabhängig von der Dosis des applizierten Präparates – vorzeitig ausgelöst wird.

Gonadorelin[6-D-Phe] zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Es ist wenig toxisch. Die berechnete LD_{50} nach intravenöser Gabe beträgt 15,4 mg/kg LM bei Ratten. Bei der subakuten Toxizitätsprüfung (28-tägige Applikationsdauer) an Ratten erwies sich Gonavet Veyx® in einem Anwendungsbereich, der dem 50fachen der therapeutischen Dosis entspricht, als unschädlich. Gonadorelin[6-D-Phe] wird innerhalb von 10 Stunden nach der Injektion vollständig metabolisiert. Intoxikationen sind mit dem Wirkstoff nicht zu erzeugen, jedoch ist im Interesse der zeitlich genau zu determinierenden Wirkung exakt zu dosieren.
Aus rückstandsbiologischer Sicht ist Gonadorelin[6-D-Phe] als unbedenklich anzusehen. Der Abbau und die Inaktivierung von GnRH erfolgen sehr rasch, so dass dessen biologische Halbwertszeit sehr kurz ist. Fünf Minuten nach einer intravenösen Injektion von 2,5 mg GnRH wurde z. B. bei Färsen der höchste Blutspiegel gemessen und nach 1,5 Stunden war der Ausgangswert bereits wieder erreicht. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend über die Nieren. Deshalb ist die Einhaltung einer Wartezeit nicht erforderlich.

Pharmakotherapie

Anwendung beim Rind
Gonavet Veyx® ermöglicht eine wirkungsvolle Therapie und Prophylaxe verschiedenster Störungen des Fortpflanzungsablaufes beim Rind. Die signifikante Steigerung der Konzeptionsraten, die Senkung des Aufwandes für Sterilitätsbehandlungen und die geringeren Selektionsraten wegen Zuchtuntauglichkeit sind durch eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten belegt.
Die Verträglichkeit und die Wirkung von Gonavet Veyx® wurden an etwa 2.900 Rindern zur Ermittlung der Indikationen unter den verschiedensten diagnostischen oder therapeutischen Aspekten geprüft. Demgegenüber standen etwa 1.800 Kontrolltiere, d. h. Kühe, die unter den gleichen Bedingungen entweder unbehandelt blieben oder mit einem originären GnRH behandelt wurden.

1. Therapie von Ovulationsstörungen
Die durch einmalige Applikation von Gonavet Veyx® ausgelöste Sekretion von LH kann bei Rindern zur Ovulationsinduktion genutzt werden, sofern auf einem der Eierstöcke ein Tertiärfollikel bereitsteht. Störungen wie verzögerte Ovulation und Ovarialzysten, die auf einer nicht zeitgerecht erfolgenden LH-Ausschüttung oder auf einem LH-Mangel beruhen, sind somit Anwendungsgebiete von Gonavet Veyx®.

Verzögerte Ovulation
Beim Rind wird der Eiblasensprung als verzögert angesehen, wenn er nicht innerhalb von 6 - 16 Stunden nach Ende der Deckbereitschaft erfolgt. Die Bedeutung der verzögerten Ovulation als fruchtbarkeitsmindernder Faktor liegt darin begründet, dass zum Zeitpunkt der möglichen Amphimixis entweder die Eizelle oder das Spermium geschädigt bzw. bereits abgestorben sind.

In mehreren wissenschaftlichen Studien wurde bei Kühen mit verzögerter Ovulation nach Applikation von Gonavet Veyx® eine signifikante Steigerung der Trächtigkeitsrate um 12 - 15 % im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren ermittelt. Wird das Vorliegen einer verzögerten Ovulation diagnostiziert oder vermutet, ist stets eine zweimalige Besamung ratsam (1. Besamung in der 2. Brunsthälfte, 2. Besamung 24 Stunden später). Die Applikation von Gonavet Veyx® sollte möglichst zum Zeitpunkt der 1. Besamung, spätestens jedoch anlässlich der 2. Insemination erfolgen.

Ovarialzysten

In umfangreichen klinischen Untersuchungen wurde die Effizienz der Zystenbehandlung mit Gonavet Veyx® nachgewiesen. So wurden 60 % der mit dem Präparat behandelten Kühe (n = 250) bereits durch die erste Besamung tragend. Die Gesamtträchtigkeitsrate lag bei etwa 80 %. Zystenrezidive waren bei 11 % der Tiere zu beobachten. Der Abstand zwischen der Zystenbehandlung und der ersten KB (künstliche Besamung) lag bei 28,7 Tagen. Der Abstand zwischen Behandlung und Diagnose der Trächtigkeit betrug im Durchschnitt 48,3 Tage.

Zur Therapie von Ovarialzysten hat sich auch das im folgenden Abschnitt 3 beschriebene Ovsynch-Verfahren bewährt.

In der durch Hormonbehandlung ausgelösten Brunst ist die Fertilität der ovulierten Eizelle deutlich reduziert. Das behandelte Tier sollte deshalb erst in der folgenden Brunst, d. h. 3 Wochen später, besamt werden. Auch wenn nach der Behandlung mit dem Ovsynch-Verfahren die Trächtigkeitsrate vergleichbar mit anderen Therapieverfahren ist, ist es ein Vorteil, dass ein Großteil der Tiere in der Zyklizität bleibt. Unabhängig von der Wahl des Therapieverfahrens gilt, dass die Heilungsaussichten um so besser sind, je früher die Ovarialzysten nach der Abkalbung diagnostiziert und behandelt werden.

2. Stimulation der Ovarien im Puerperium

In mehreren Studien an großen Tierzahlen wurde der Nachweis erbracht, dass die prophylaktische Anwendung von Gonavet Veyx® im klinischen Puerperium die Häufigkeit von Endometritiden signifikant senkt und die Zwischenkalbezeit reduziert. Die Injektion des Präparates sollte ab dem 12. Tag post partum erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt weisen die Ovarien fast immer einen auf LH ansprechenden Follikel auf. Es hat sich bewährt, sieben Tage nach der Applikation eine Injektion von $PGF_{2\alpha}$ vorzunehmen, um eine zweite Brunst zu induzieren. Die Behandlung soll sicherstellen, dass frühzeitig im Puerperium eine zyklische Ovaraktivität eintritt. Hat bei den Tieren der Zyklus eingesetzt, kommt es meistens in regelmäßigen Abständen erneut zur Brunst. Die Besamung kann termingerecht nach Ablauf der Rastzeit vorgenommen werden.

3. Ovulationssynchronisation

Die Ovulationssynchronisation eignet sich vor allem für Betriebe mit Problemen in der Umsetzung der Brunstbeobachtung und niedrigeren Brunstnutzungsraten (HEUWIESER und MANSFELD 1999).

Ovsynch-Verfahren

Das am weitesten verbreitete Verfahren zur Ovulationssynchronisation bei Rindern stellt das in den USA entwickelte Ovsynch-Verfahren dar. Den in das Synchronisationsverfahren einbezogenen Tieren wird zunächst ein GnRH-Präparat, z. B. Gonavet Veyx®, verabreicht. Sieben Tage danach erfolgt die Gabe von $PGF_{2\alpha}$, z. B. PGF Veyx® forte. Zwei Tage (30 - 48 Stunden) nach der $PGF_{2\alpha}$-Gabe wird eine zweite GnRH-Applikation durchgeführt. Die betreffenden Tiere können ohne vorherige Brunstbeobachtung 8 - 24 Stunden später terminorientiert besamt werden (Abb. 4). Die Durchführung einer Brunstbeobachtung ist nach Meinung verschiedener Autoren dennoch empfehlenswert, da bei Brunsteintritt nach der ersten Injektion eine Besamung erfolgen sollte und die weiteren Injektionen unterbleiben können. Die Brunstbeobachtungszeiträume sind bei Anwendung des Ovsynch-Verfahrens jedoch planbar.

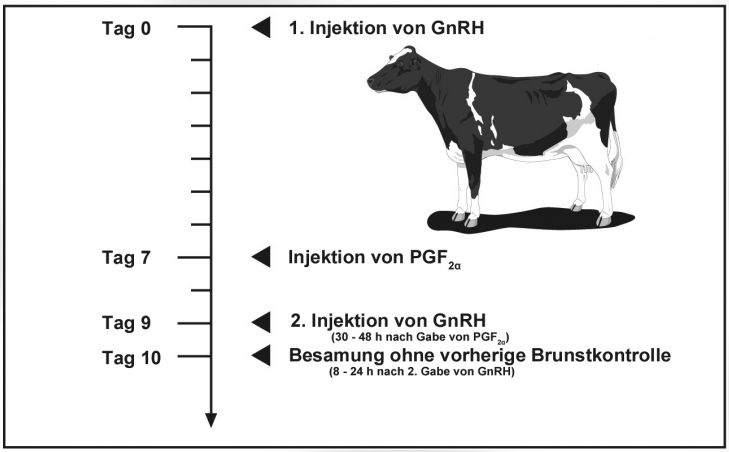

Abb. 4: Ovulationssynchronisation mittels Ovsynch-Verfahren (nach WILTBANK 1998)

Das Wirkungsprinzip beruht auf Folgendem (HEUWIESER und MANSFELD 1999): Die erste GnRH-Verabreichung führt innerhalb von 24 - 32 Stunden zur Ovulation des dominanten Follikels und damit zur Anbildung eines neuen oder zusätzlichen Gelbkörpers. Deshalb tritt die Brunst auch erst nach der $PGF_{2\alpha}$-Verabreichung auf. Innerhalb von 1 - 2 Tagen nach der Verabreichung von GnRH kommt es ebenfalls zur Entwicklung einer neuen Follikelwelle. Einer der Follikel erlangt die Dominanz und kann nach der durch $PGF_{2\alpha}$ induzierten Luteolyse ovulieren. Die zweite GnRH-Verabreichung bewirkt eine Synchronisation der Ovulation.

Verschiedenen Untersuchungen zufolge liegt der Besamungserfolg bei Kühen, die nach der Durchführung des Ovsynch-Verfahrens terminorientiert inseminiert werden, nur unwesentlich unter den Ergebnissen von entsprechenden Kontrolltieren, bei denen die Besamung nach vorausgegangener Brunstbeobachtung vorgenommen wurde. In allen bisher veröffentlichten Studien wurde übereinstimmend festgestellt, dass dieses Verfahren bei Kühen bessere Ergebnisse liefert als bei Färsen.
Bei Anwendung des Ovsynch-Verfahrens wird empfohlen, alle zu synchronisierenden Tiere zunächst gynäkologisch zu untersuchen, um Patienten mit pathologischen Zuständen im Genitale zu erkennen, auszusondern oder vor der Synchronisation zu behandeln. SOBIRAJ und PRESCHE (1999) empfehlen eine tierärztlich kontrollierte Anwendung des Ovsynch-Verfahrens bei Kühen, die aufgrund Anöstrie und/oder Azyklie bis zum 60. Tag p. p. nicht erkennbar brünstig geworden sind.
Das Ovsynch-Verfahren kann auch zur Behandlung von Kühen mit Ovarialzysten erfolgreich eingesetzt werden (siehe Abschnitt 1 dieser Broschüre).

Presynch-Verfahren (Vorsynchronisation)
Die Konzeptionsrate nach Anwendung des Ovsynch-Verfahrens ist am höchsten, wenn diese 6 - 12 Tage nach der Brunst begonnen wird (HEUWIESER 2010). Um dieses Ziel bei möglichst vielen Tieren zu realisieren, kann zur Vorsynchronisation zweimal $PGF_{2\alpha}$ im Abstand von 14 Tagen verabreicht werden. In einem Zeitraum von 12 - 14 Tagen nach der letzten $PGF_{2\alpha}$-Applikation wird das Ovsynch-Verfahren gestartet.

Resynch-Verfahren (Nachsynchronisation)
Um die Zeit zwischen einer Trächtigkeitsuntersuchung mit negativem Befund und Wiederbesamung zu optimieren, kann eine Nachsynchronisation erfolgen (HEUWIESER 2010). Es handelt sich hierbei um ein reguläres Ovsynch-Protokoll. Es wird so terminiert, dass die erste GnRH-Verabreichung bereits 7 Tage vor der Trächtigkeitsuntersuchung und die Verabreichung von $PGF_{2\alpha}$ bei negativem Ergebnis am Tag der Trächtigkeitsuntersuchung erfolgt. Die höchsten Besamungserfolge werden erzielt, wenn das Resynch-Protokoll 33 Tage nach der Besamung aus dem ersten Ovsynch-Protokoll begonnen wird.

Ovulationssynchronisation nach BUSCH
Alternativ zu den vorgenannten Einsatzmöglichkeiten kann nach BUSCH (1999) Gonavet Veyx® auch wie folgt eingesetzt werden: Tiere, die im Rahmen der Brunstsynchronisation nach einer $PGF_{2\alpha}$-Injektion nicht brünstig werden, erhalten 11 Tage nach der Erstinjektion erneut $PGF_{2\alpha}$. Bei Ausbleiben einer deutlichen Brunst nach der Zweitapplikation erfolgt am Morgen des 3. Tages nach der Wiederholungsinjektion eine Applikation von Gonavet Veyx® mit nachfolgender terminorientierter Besamung ohne Berücksichtigung von Brunsterscheinungen. Voraussetzung für den Erfolg einer solchen Vorgehensweise ist die strikte Durchführung von Puerperalkontrollen und Behandlung erkrankter Tiere. Das Verfahren sollte frühestens ab 55. - 60. Tag p. p. angewendet werden.

Anwendung beim Schwein

Gonavet Veyx® ermöglicht nach vorausgegangener Brunstsynchronisation die zeitliche Steuerung der Ovulationseintritte bei Alt- und Jungsauen, so dass die Insemination von Tiergruppen exakt im Voraus geplant werden kann (terminorientierte Besamung). Die Ovulationssynchronisation bei Tiergruppen stellt eine seit vielen Jahren bewährte Methode der Fortpflanzungssteuerung dar. Die daraus resultierenden produktionstechnischen, hygienischen und arbeitswirtschaftlichen Vorteile tragen zur Verbesserung des Managements und zur Steigerung des Ertrages in den Ferkelerzeugerbetrieben bei.

Die Ovulationssynchronisation gestattet es, die Spermabeschaffung im Voraus besser zu planen. Darüber hinaus wird die Umrauscherkontrolle vereinfacht. Die Gruppe der besamten Zuchtsauen durchläuft geschlossen die nachfolgenden Abschnitte der Trächtigkeit und gelangt innerhalb weniger Tage zur Abferkelung. Unter Einsatz von $PGF_{2\alpha}$ (PGF Veyx®) und dem Langzeitoxytocin Depotocin® gelingt es, die Geburtseintritte in dieser Sauengruppe auf kurze Zeitspannen zu komprimieren. Dadurch können die über viele Tage und Nächte durchzuführenden Geburtenkontrollen auf wenige reduziert werden. Die Ferkelversorgung (z. B. Eisengaben, Impfungen) kann zu festgelegten Zeiten in großen Ferkelgruppen erfolgen. Grundprinzipien der Hygiene in der Schweinehaltung und Ferkelaufzucht sind besser realisierbar.

Für den Sauenhalter hat die Anwendung der Fortpflanzungssteuerung darüber hinaus folgende Vorteile:

- Möglichkeit zur gleichzeitigen Belegung und Räumung von Stalleinheiten („Alles-rein-alles-raus"-Prinzip)
- bessere Organisation des Arbeitsablaufes und des Produktionsgeschehens
- einheitliche Ferkelpartien mit gleicher genetischer Konstruktion und daraus resultierende Marktvorteile
- Senkung des Aufwands für die Haltung von Such- und Besamungsebern
- zuverlässige gruppenweise Einordnung der Remontetiere in periodenweise Abferkelsysteme
- plan- und kontrollierbares Management von Jungsauengruppen

Wesentliche Voraussetzungen für die Wirksamkeit des Systems der Fortpflanzungssteuerung sind die termingerechte, gruppenweise Bereitstellung gesunder und fortpflanzungsfreudiger Zuchttiere sowie ein gutes Versorgungs- und Betreuungsniveau. Die Anwendung von Medikamenten zur Fortpflanzungssteuerung kann jedoch keine schwerwiegenden fütterungs-, haltungs- oder krankheitsbedingten Mängel oder Managementfehler kompensieren.

Die Vorgehensweise bei der Ovulationssynchronisation mit Gonavet Veyx® unterscheidet sich, je nachdem ob Alt- oder Jungsauen einbezogen werden sollen (Abb. 5). Die hier aufgeführten Vorgehensweisen lassen sich problemlos an die jeweiligen betrieblichen Gegebenheiten anpassen (z. B. Wahl eines anderen Wochentages, an dem das Absetzen bzw. Belegen stattfinden soll).

			Altsauen (4 Wochen Säugezeit)	**Jungsauen**
Tag 0	Dienstag	a.m		Letzte Altrenogest-Gabe
		p.m.		
Tag 1	Mittwoch	a.m		24 - 48 Stunden
		p.m.	Absetzen	
Tag 2	Donnerstag	a.m	24 Stunden	Brunststimulation
		p.m.	Brunststimulation	
Tag 3	Freitag	a.m		
		p.m.		78 - 80 Stunden
Tag 4	Samstag	a.m	72 Stunden*	
		p.m.		
Tag 5	Sonntag	a.m		
		p.m.	Gonavet Veyx®	
Tag 6	Montag	a.m		
		p.m.	24 - 26 Stunden: KB_1	KB_1: 24 - 26 Stunden
Tag 7	Dienstag	a.m	16 Stunden: KB_2	KB_2: 16 Stunden
		p.m.		

a. m. = morgens; p. m. = nachmittags
* bei 3-wöchiger Säugezeit 78 – 80 Stunden

Abb. 5: Verfahren zur Ovulationssynchronisation und terminorientieren Besamung bei Alt- und Jungsauen

1. Ovulationssynchronisation bei Altsauen

Für die biologische Gleichschaltung der Ovulationseintritte bei den gruppenweise aufgestellten Zuchtsauen fand zunächst hCG Verwendung. Als besonderer Nachteil erwiesen sich dessen antigene und immunogene Eigenschaften. Daher wird heute das sehr gut verträgliche Gonavet Veyx® zur Ovulationssynchronisation bei Altsauen nach einer Brunststimulation nach dem Absetzen der Ferkel angewendet. Zur Anregung des Follikelwachstums stehen Maprelin® oder Präparate mit dem Wirkstoff PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin, Synonym eCG = equines Choriongonadotropin) zur Verfügung. Letztere haben ähnliche Eigenschaften wie hCG-Produkte, da beide Wirkstoffe aus biologischem Material gewonnen werden. Maprelin® enthält den sehr gut verträglichen synthetischen Wirkstoff Peforelin. Dabei handelt es sich um ein GnRH-Analogon, das im Gegensatz zu dem in Gonavet Veyx® enthaltenen Wirkstoff nicht die LH- sondern die FSH-Sekretion stimuliert. Damit ist Maprelin® genau wie PMSG (eCG) zur Brunststimulation geeignet und schafft somit günstige endokrine Voraussetzungen für die termingerechte Ovulationsauslösung und Besamung.

Die besten Ergebnisse erbringen Tiere mit einem ausgeprägten Duldungsreflex zum Besamungstermin. Daher ist auch bei der terminorientierten Besamung eine Brunstbeobachtung zu empfehlen. Die Auswertung des Duldungsverhaltens kann hilfreich bei der Optimierung der Ovulationssynchronisation und der Anpassung an betriebliche Bedingungen sein.

Bei Altsauen wird die Ovulationssynchronisation folgendermaßen vorgenommen:
- gleichzeitiges Absetzen der Ferkel
- 24 Stunden nach dem Absetzen Brunststimulation mit Peforelin oder PMSG (eCG). Die Dosierung richtet sich nach der Wurfnummer: Sauen, die von ihrem ersten Wurf abgesetzt werden, erhalten 37,5 µg Peforelin, entsprechend 0,5 ml Maprelin®, oder 750 - 1000 IE PMSG (eCG). Sauen, die bereits von mehr als dem ersten Wurf abgesetzt wurden, erhalten 150 µg Peforelin, entsprechend 2 ml Maprelin®, oder 750 - 1000 IE PMSG (eCG).
- Injektion von 1 ml Gonavet Veyx® (in Ausnahmefällen genügen 0,5 ml) im säugezeitspezifischen Abstand nach der Brunststimulation:
- bei > 4-wöchiger Säugezeit = 56 - 58 Stunden nach der Brunststimulation
- bei 4-wöchiger Säugezeit = etwa 72 Stunden nach der Brunststimulation
- bei 3-wöchiger Säugezeit = 78 - 80 Stunden nach der Brunststimulation
- terminorientierte Besamung:
- KB_1: 24 Stunden nach Gonavet Veyx®-Gabe
- KB_2: spätestens 16 Stunden nach KB_1
- KB_3: ratsam bei Altsauen mit langer Brunstdauer ca. 6 - 8 Stunden nach KB_2.

Im Vergleich zu Kontrollbehandlungen, die nach Brunststimulation durch PMSG-Gabe mittels hCG oder Kombinationen aus hCG und GnRH durchgeführt wurden, erwies sich Gonavet Veyx® bezüglich des erreichten Synchronisationseffektes und der Abferkelergebnisse als überlegen (Tab. 1).

Tab. 1: Fruchtbarkeitsleistungen von Altsauen nach Brunststimulation mittels PMSG und Ovulationssynchronisation mit hCG oder Gonavet Veyx® (HÜHN und BRÜSSOW 1997, BRÜSSOW und WÄHNER 2005)

	Anzahl Tiere	Trächtigkeits-rate (%)	LGF/Wurf	Ferkelindex
hCG	30973	80,7[b]	10,9	880[b]
Gonavet Veyx®	20701	83,0[a]	11,0	913[a]

[a],[b]: Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant ($p < 0,05$).
LGF = lebend geborene Ferkel; Ferkelindex = LGF/100 besamte Sauen

Bezüglich der Brunststimulation mit Maprelin® liegen inzwischen aus zahlreichen Betrieben praktische Erfahrungen vor. Im Vergleich zur herkömmlichen Methode unter PMSG-Einsatz werden mit Maprelin® vergleichbar gute Ergebnisse erzielt, wie das folgende Beispiel zeigt:

In einem Thüringer Betrieb mit Wochen-Rhythmus und 3 Wochen Säugezeit wurden verschiedene Zeitpunkte für die Gonavet Veyx®-Injektion nach der Maprelin®-Gabe geprüft. Die meisten erfassten Parameter waren in den vier Gruppen ähnlich und unterschieden sich nicht signifikant (Tab. 2). Es gab jedoch Tendenzen für bessere Ergebnisse hinsichtlich Östrus- und Abferkelrate in den mit Maprelin® behandelten Gruppen. Signifikante Unterschiede gab es bezüglich lebend geborener Ferkel und Ferkelindex zwischen den beiden Maprelin®-Gruppen sowie beim Ferkelindex zwischen den beiden PMSG-Gruppen ($p < 0,05$). Zusammenfassend ist festzustellen, dass die besten Ergebnisse bei 78-stündigem Abstand zwischen der Gonavet Veyx®- und der Maprelin®-Gabe erzielt wurden.

Tab. 2: Leistungsdaten von Altsauen nach terminorientierter Besamung

Abstand Gonavet Veyx®	74 Stunden		78 Stunden	
	PMSG (eCG)	Peforelin	PMSG (eCG)	Peforelin
Anzahl Tiere	61	63	64	65
Östrusrate (%)	93,4	95,2	90,6	92,3
Abferkelrate (%)	84,2	90,0	81,0	85,0
LGF/Wurf ($\bar{x} \pm s$)	$11,02 \pm 2,97^{ab}$	$10,06 \pm 2,45^{b}$	$10,96 \pm 2,78^{ab}$	$11,08 \pm 2,77^{a}$
Ferkelindex_{LGF}	928^{c}	905^{bc}	888^{b}	942^{ac}

^{a,b,c}: Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant ($p < 0,05$).
LGF = lebend geborene Ferkel; Ferkelindex = LGF/100 besamte Sauen

2. Ovulationssynchronisation bei Jungsauen

Bei Jungsauen ist eine wichtige Voraussetzung für jegliche medikamentelle Maßnahme zur Fortpflanzungssteuerung deren Geschlechtsreife. Um diese zu erreichen, sollten Jungsauen bei Fremdremontierung rechtzeitig zugekauft werden. Generell sollten Stimulationsmaßnahmen früh genug ergriffen werden. So ist ab dem 180. Lebenstag ein zeitweiliger Eberkontakt und regelmäßiger Buchtenpartnerwechsel zur zootechnischen Stimulation zu empfehlen. Gerade bei den Jungsauen sollten Brunstbeobachtungen durchgeführt und dokumentiert werden, um den Eintritt der Geschlechtsreife, d. h. der ersten Brunst sicher festzustellen. Wenn die Tiere mindestens eine Brunst durchlaufen haben, wenigstens 220 Tage alt sind – manche Zuchtorganisationen empfehlen sogar bis zu 250 Tage – und ein Gewicht von mindestens 115 kg haben, können hormonelle Steuerungsmaßnahmen begonnen werden. Zunächst wird der Sexualzyklus mittels Altrenogest-Gabe medikamentös vorübergehend gehemmt. Danach erfolgt eine Brunststimulation mittels PMSG- oder Maprelin®-Behandlung, im Anschluss können die Ovulationen synchronisiert werden.

Bei geschlechtsreifen Jungsauen wird die Ovulationssynchronisation wie folgt durchgeführt:

- orale Gabe von täglich 20 mg Altrenogest über 18 Tage
- Brunststimulation nach der letzten Altrenogest-Gabe, z. B. durch Verabreichung von 150 µg Peforelin (entspricht 2 ml Maprelin®) 48 Stunden nach der letzten Altrenogest-Gabe oder durch Verabreichung von 750 - 1000 IE PMSG (eCG) 24 - 48 Stunden nach der letzten Altrenogest-Gabe
- 78 - 80 Stunden nach der Brunststimulation erfolgt die Behandlung mit 1 ml Gonavet Veyx®
- terminorientierte Besamung:
  KB_1: 24 - 26 Stunden nach Gonavet Veyx®-Gabe
  KB_2: spätestens 40 Stunden nach Gonavet Veyx®-Gabe,
  KB_3: evtl. bei Jungsauen mit langer Brunstdauer ca. 6 - 8 Stunden nach KB_2.

Auch zur Ovulationssynchronisation bei Jungsauen erwies sich Gonavet Veyx® als besser geeignet als hCG (Tab. 3).

Tab. 3: Fruchtbarkeitsleistungen von Jungsauen nach Brunststimulation mittels PMSG und Ovulationssynchronisation mit hCG oder Gonavet Veyx® (HÜHN und BRÜSSOW 1997, BRÜSSOW und WÄHNER 2005)

	Anzahl Tiere	Trächtigkeits-rate (%)	LGF/Wurf	Ferkelindex
hCG	1459	74,4[b]	9,8	728[b]
Gonavet Veyx®	1285	78,8[a]	9,9	779[a]

[a],[b]: Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifi kant ($p < 0,05$).
LGF = lebend geborene Ferkel; Ferkelindex = LGF/100 besamte Sauen

Die terminorientierte Besamung ist auch bei Jungsauen nach einer Brunststimulation mittels Maprelin® möglich, wie die praktischen Erfahrungen aus einer Vielzahl von Betrieben zeigen. Die Fruchtbarkeitsleistungen sind dabei auf dem gleichen Niveau wie beim PMSG-Einsatz, wie das folgende Beispiel belegt:
In einem bayerischen 760-Sauen-Betrieb erhielten geschlechtsreife Jungsauen über 18 Tage täglich 20 mg Altrenogest oral. Es schloss sich in einer Gruppe von 85 Jungsauen nach 39 Stunden eine PMSG- und 79 Stunden später die Gonavet Veyx®-Gabe an. Bei 98 anderen Tieren folgte 48 Stunden nach der letzten Altrenogest-Gabe die Maprelin®- und 80 Stunden darauf die Gonavet Veyx®-Verabreichung. Die Jung sauen wurden in Gegenwart eines geschlechtsaktiven Ebers 25 Stunden und 41 Stunden nach Gonavet Veyx® terminorientiert besamt.
Insgesamt waren die Leistungen auf einem sehr hohen Niveau und in beiden Gruppen ähnlich ($p > 0,05$; Tab. 4). Allerdings gab es eine Tendenz zu höherer Abferkelrate nach der Maprelin®-Behandlung und zu höherer Wurfgröße nach PMSG-Gabe.

Tab. 4: Leistungsdaten von Jungsauen nach terminorientierter Besamung

	PMSG (eCG)	Peforelin
Jungsauen besamt	85	98
Duldungsrate KB1	85,88 %	85,71 %
Duldungsrate KB2	97,65 %	98,98 %
Trächtigkeitsrate	96,47 %	98,98 %
Abferkelrate	92,94 %	98,98 %
LGF/Wurf ($\bar{x} \pm s$)	12,66 ± 2,68	11,98 ± 2,52
Ferkelindex_{LGF}	1192	1186

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ($p > 0,05$).
LGF = lebend geborene Ferkel; Ferkelindex = LGF/100 besamte Sauen

Zusammenfassung

Als Ergebnis des klinischen Prüfprogramms und der sich daran anschließenden Feldstudien sowie der langjährigen Erfahrungen in der Nutztierpraxis lässt sich feststellen, dass Gonavet Veyx® zur Ovulationssynchronisation bei brunststimulierten Altund Jungsauen gut geeignet ist. Nach vorausgegangener Zyklusstimulation führt Gonavet Veyx® zu einem höheren Synchronisationseffekt als dies von anderen bei dieser Indikation angewandten Wirkstoffen bekannt ist (hCG oder Kombinationen aus hCG und GnRH). Mit dem neuen Wirkstoff Peforelin in dem Präparat Maprelin® kann die terminorientierte Besamung genauso erfolgreich wie mit der althergebrachten Methode unter PMSG-Einsatz durchgeführt werden. Generell ist auch bei der terminorientierten Besamung eine Brunstbeobachtung empfehlenswert, da die besten Ergebnisse bei vorliegendem Duldungsrefl ex zum Besamungstermin zu erwarten sind.

Anwendung beim Pferd

Das Pferd zählt zu den saisonal polyöstrischen Tieren, die bei zunehmender Tageslichtlänge in den Östrus (Rosse) kommen. Der Zyklus der Stute dauert durchschnittlich 22 Tage, die Rosselänge ist sehr variabel. Es können sowohl ovulatorische Kurzrossen von 2 - 3 Tagen als auch fertile Langrossen von 8 - 12 Tagen vorkommen. Die Rosse tritt während der Zuchtsaison in mehr oder weniger regelmäßigen Abständen auf. Die Rosseerscheinungen klingen in der Regel erst 1 - 2 Tage nach der Ovulation, die meist zwischen dem 4. und 6. Rossetag erfolgt, ab. Paarungen, die später als 6 Stunden nach der Eizellfreisetzung am Ende der Rosse stattfinden, führen häufig nicht mehr zur Befruchtung.

Die Reproduktionsleistung der Stute ist durch Maßnahmen wie bedarfsgerechte Fütterung, gute Haltungsbedingungen sowie Stimulationseffekte durch den Hengst, hinsichtlich des Rosseeintrittes durchaus steuerbar. Darüber hinaus kann auch mit Medikamenten eine Rosse eingeleitet und der Ovulationszeitpunkt beeinflusst werden.

Die Anwendung von Gonavet Veyx® erstreckt sich bei der Stute auf die Überwindung gonadotroper Mangelzustände bei Insuffizienzen im zen-tralen Steuerungsbereich des Sexualzyklus und die Zyklussteuerung. Insbesondere kann die durch Gabe von Gonavet Veyx® induzierte LH-Freisetzung zur Förderung der Follikelreifung und Ovulationsauslösung therapeutisch und biotechnisch genutzt werden.
Dabei ist der verlangsamte metabolische Abbau von Gonavet Veyx®, der erst nach ca. 10 Stunden beendet ist, für das sexualbiologische Hormonprofil der Stute von besonderer Wichtigkeit.
Im Allgemeinen genügt eine einmalige Verabreichung der therapeutischen Dosis von 2 ml zur Erzielung der gewünschten Wirkung. In Fällen von Anöstrie und Azyklie (zentralbedingte LH-defi zitäre Insuffizienz des Sexualzyklus) kann die Behandlung bei ausbleibendem Erfolg nach 10 – 20 Tagen mit obiger Dosis wiederholt werden.
Zur Ovulationsinduktion (Rosseverkürzung) im Rahmen der Bedeckung empfiehlt es sich, Gonavet Veyx® bei der ersten Anpaarung zu verabreichen. Auch später erfolgende Injektionen können bei Langrossen mit verzögerter Ovulation den Prozess der Eifreisetzung um 1 – 2 Tage beschleunigen.
Für eine Gonavet Veyx®-Medikation im Puerperium ergibt sich im Gegensatz zum Rind derzeitig keine praxisrelevante Indikation, da der Zyklus bei der Stute i. d. R. bereits etwa eine Woche p. p. erneut spontan anläuft (Fohlenrosse).

1. Behandlung der Anöstrie und Azyklie

Beide Zyklusstörungen werden gemeinsam besprochen, da die äußeren Symptome gleich sind (Ausbleiben der Rosse). Eine Differenzierung ist meist durch eine wiederholte Erhebung des Ovarbefundes möglich. Bei der Azyklie sind beide Eierstöcke klein, derb und glatt ohne Vorhandensein zyklischer Gebilde. Bei der Anöstrie laufen dagegen subklinisch zyklische Vorgänge ab, die mitunter sogar bis zur Entwicklung eines ovulationsfähigen Graaf'schen Follikels reichen können. Solche Fälle sind jedoch besser der Suböstrie, der stillen Rosse, zuzuordnen. Bei der eigentlichen Anöstrie sind meist relativ kleine (kastanien- bis maximal hühnereigroße), leicht höckrige Eierstöcke zu fi nden, an denen mehrere Tertiärfollikel darstellbar sind, die i. d. R. atresieren. Davon abzugrenzen ist jener Zustand der Brunstlosigkeit, der durch einen persistierenden Gelbkörper hervorgerufen wird. Die Abgrenzung von der Anöstrie im engeren Sinn hat therapeutische Bedeutung, da eine Entscheidung zwischen dem Einsatz von Prostaglandinen und Gonavet Veyx® getroffen werden muss. Die Differenzierung kann durch Bestimmung von Progesteron im Blut und durch sonographische Darstellung von Gelbkörpergewebe erfolgen.
Abzugrenzen von pathologischen Zuständen ist die zwischen November und Februar eintretende „Winteranöstrie", die für die Stute als physiologisch anzusehen ist und ihren charakteristischen „Saisonzyklus" kennzeichnet. Werden auf Wunsch des Besitzers in diesem Zeitraum Behandlungsversuche zur Rosseauslösung unternommen, ist lediglich mit sporadischen Zufallserfolgen zu rechnen.
Vor einer medikamentösen Behandlung der Anöstrie und Azyklie ist zu überprüfen, ob Mängel in der Fütterung und Haltung vorliegen oder die betroffene Stute an einer extragenitalen Erkrankung leidet. In diesen Fällen müssen die entsprechenden

Mängel oder Gesundheitsstörungen vor einer eventuellen hormonellen Therapie beseitigt werden. Die Prüfung der Wirksamkeit von Gonavet Veyx® zur Überwindung der Anöstrie und Azyklie erfolgte über drei Jahre in mehreren Gestüten und größeren Pferdezuchtbetrieben unter unterschiedlichen Fütterungs-, Haltungs- und Witterungsbedingungen, vorrangig in den Zeiträumen Anfang April bis Ende Mai sowie Anfang September bis Ende Oktober, an insgesamt 118 über längere Zeit rosselosen Stuten mit entsprechenden Ovarbefunden. Die erzielten Resultate zur Rosseinduktion werden in Tab. 5 dargestellt, Tab. 6 zeigt die Trächtigkeitsergebnisse nach Rosseinduktion.

Tab. 5: Anwendung von Gonavet Veyx® bei Anöstrie und Azyklie der Stute

Anzahl Tiere	Indikation	Rosseinduktion (n/%)		Rosseintritt (Tage nach Injektion)	Rosse-dauer (Tage)
		ja	nein		
118	100 AÖ, 18 AZ	100/84,7	18/15,3	1 - 23	1 - 14 Ø 6,4

AÖ = Anöstrie; AZ = Azyklie; Ø = durchschnittlich

Tab. 6: Trächtigkeitsergebnisse nach Rosseinduktion mittels Gonavet Veyx®

Stuten mit Rosse-eintritt (n)	Sprünge nach Rosse-induktion (n)	TU + (n/%)	TU - (n/%)	umgerosst und Wieder-holungsbele-gung (n)	Trächtigkeits-ergebnis nach Wieder-holungsbele-gung
100	1 - 5 Ø 2,6	62/62 5 TU ?	33/33	20	8 TU + 6 TU - 6 TU ?

TU + = tragend; TU – = nicht tragend; TU ? = vermutlich tragend

Aus der Aufstellung wird ersichtlich, dass in nahezu 85 % der Fälle innerhalb einer normalen Zyklusspanne von etwa 3 Wochen eine Rosse ausgelöst werden konnte, wobei der Rosseeintritt stark zwischen 1 und 23 Tagen post injectionem streute. Eine gewisse Häufung des Östrusbeginns war dabei zwischen dem 7. und 12. Tag nach der Injektion zu verzeichnen. Die durchschnittliche Rossedauer lag mit 6 - 7 Tagen im physiologischen Bereich, wobei aber etliche Langrossen von 10 - 14 Tagen das Ergebnis zur oberen Grenze hin verschoben. Mit durchschnittlich 2,6 Sprüngen wurde dennoch in der induzierten Rosse eine Trächtigkeitsrate von 62 % erzielt. Verglichen mit den Erstbedeckungsergebnissen in gesunden Herden ohne Fruchtbarkeitsprobleme sind diese Erfolgsziffern als sehr gut und deutlich über dem Durchschnitt liegend zu werten. Von 20 umrossenden und in diesem spontan eingetretenen Östrus erneut gedeckten Stuten waren 8 mit Sicherheit und 6 mit Wahrscheinlichkeit tragend.

Der Gesamtträchtigkeitshundertsatz aus erster und zweiter Bedeckung erhöht sich damit im Durchschnitt auf 76 %. Die induzierten und nachfolgenden Rossen erwiesen sich somit als außerordentlich fertil. Von den 118 einmal mit Gonavet Veyx® behandelten anöstrischen oder azyklischen Stuten wurden insgesamt 76 (64,4 %) in 1 – 2 Rossen trächtig. Auffällig war die weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse in allen drei Jahren. Diese Wiederholbarkeit weist auf die Sicherheit und Konstanz der Wirkungsweise von Gonavet Veyx® hin.
Mit einem Rosseeintritt von durchschnittlich 84,7 % (79,5 – 88,3 % innerhalb der Jahre) und einer erzielten Graviditätsrate von 62 % nach einmaliger Behandlung mit Gonavet Veyx® erweist sich das Präparat als wirksam zur Überwindung der Anöstrie und Azyklie der Stute.

2. Ovulationsinduktion in der Spontanrosse/Rosseverkürzung
Die LH-freisetzende Wirkung von Gonavet Veyx® kann nicht nur therapeutisch bei Zyklopathien, sondern auch bei normal verlaufenden Rossen genutzt werden, um für den Züchter die Befruchtungssicherheit und die Betriebsrentabilität zu erhöhen. Zudem ist es durch die weite Verbreitung der instrumentellen Samenübertragung beim Pferd notwendig, auf den Ovulationszeitpunkt ausgerichtet, die Spermabestellung bzw. dessen Versand zu organisieren. Durch Verabreichung von GnRH-Präparaten lässt sich die Rosse verkürzen und der Ovulationszeitpunkt terminieren.
Durch eine Verkürzung der Rosse und eine Vorverlegung der Ovulation um 1 – 2 Tage kann die Samenbestellung besser geplant und die Anzahl der gynäkologischen Kontrollen reduziert werden.
Da GnRH physiologisch pulsatil freigesetzt wird, sind wiederholte Injektionen von Gonavet Veyx® im Abstand von 12 Stunden zu empfehlen, wenn der dominante Follikel einen Durchmesser von 3,5 cm erreicht hat. Mit einer Ovulation ist dann innerhalb von 48 Stunden nach Behandlungsbeginn zu rechnen. Die Trächtigkeitsrate nach induzierter Ovulation entspricht derjenigen von Stuten mit spontaner Ovulation. Auch bei Nutzung des Natursprunges kann es sinnvoll sein, die Rosse durch Ovulationsinduktion zu verkürzen. Sexualbiologisch von großer Bedeutung ist die Tatsache, dass sich mit steigender Bedeckungszahl auch die Keimvermehrung in den Genitalien verstärken kann und damit der Entstehung von Endometritiden Vorschub geleistet wird.

Die Eignung von Gonavet Veyx® zur Rosseverkürzung wurde an 174 Stuten gegenüber 72 Kontrolltieren in 3 Versuchsreihen geprüft. So wurden die Behandlungen getrennt nach Rasse, Zucht- und Haltungsform, Injektionszeitpunkt und Dosis vorgenommen, woraus sich auch unterschiedliche Auswertungskriterien ergaben.

<u>Versuchsreihe I</u>
In einem Trabergestüt wurden am Tage des ersten Sprunges innerhalb der natürlichen Rosse an 26 Stuten je 2,0 ml Gonavet Veyx® intramuskulär verabreicht. Im Vergleich zu 12 unbehandelten Kontrollstuten wurde das Rosseende von durchschnittlich 5,0 auf 2,8 Tage vorverlegt und die gesamte Rossedauer von 8,8 auf 5,8

Tage verkürzt (Tab. 7). Die Zahl der Sprünge wurde von 3,0 auf 1,9 verringert. Mit Gonavet Veyx® wurde die Rosse also 2 Tage früher beendet, ihre Gesamtlänge um 3 Tage verkürzt und das Paarungsgeschehen um einen Sprung reduziert. Bei der standortbedingten, ungewöhnlich langen Rossedauer in diesem Zuchtbestand ist der Verkürzungseffekt durch Gonavet Veyx® besonders gravierend.

Tab. 7: Anwendung von Gonavet Veyx® am Tage des ersten Sprunges zur Ovulationsinduktion und Rosseverkürzung

	Anzahl Tiere	Ø Rosseende nach 1. Sprung (Tage nach Injektion)	Ø Rosselänge (Tage)	Ø Zahl der Sprünge
Gonavet Veyx®	26	2,8	5,8	1,9
Kontrollen (unbehandelt)	12	5,0	8,8	3,0

Ø = durchschnittlich

Versuchsreihe II

Unter Gestütsbedingungen wurden 18 Englischen Vollblutstuten bereits am 1. Rossetag ebenfalls 2,0 ml Gonavet Veyx® intramuskulär injiziert. Gegenüber 21 Kontrollstuten wurde die Gesamtrosselänge im Durchschnitt von 4,7 auf 3,7 Tage verkürzt (Tab. 8). Somit konnte selbst bei sehr kurzer durchschnittlicher Rossedauer durch die Gonavet Veyx®-Gabe eine Reduzierung um einen Tag erreicht werden.

Tab. 8: Anwendung von Gonavet Veyx® am 1. Rossetag zur Ovulationsinduktion und Rosseverkürzung

	Anzahl Tiere	Ø Rosselänge (Tage)
Gonavet Veyx®	18	3,7
Kontrollen (unbehandelt)	21	4,7

Ø = durchschnittlich

Versuchsreihe III

In einer Deckstelle wurde an 130 Warmblutstuten aus unterschiedlichen Haltungsformen der Einfluss von Gonavet Veyx® auf die Rosselänge in Abhängigkeit von der Dosis geprüft. Es wurden Dosierungen von 1,5 ml, 2,0 ml und 2,5 ml bei intramuskulärer Applikation gewählt (Tab. 9). Dabei zeigte sich, dass mit steigender Dosierung die Rossedauer abnimmt. Während mit der unteren Dosis (1,5 ml) noch kein wesentlicher Effekt erzielt wird, bewirkt die mittlere (2,0 ml) eine Rosseverkürzung etwa um einen Tag. Bei der höchsten Dosis (2,5 ml) betrug die Verkürzung sogar im Durchschnitt 1,5 Tage. Verglichen wurden diese Werte mit der Rosselänge von 39 unbehandelten Stuten.

Tab. 9: Anwendung unterschiedlicher Dosierungen von Gonavet Veyx® am Tage des ersten Sprunges zur Ovulationsinduktion und Rosseverkürzung

	Anzahl Tiere	Ø Rosselänge (Tage)
1,5 ml Gonavet Veyx®	46	5,9
2,0 ml Gonavet Veyx®	44	5,1
2,5 ml Gonavet Veyx®	40	4,7
Kontrollen (unbehandelt)	39	6,2

Ø = durchschnittlich

Zusammenfassend lässt sich Folgendes feststellen: Die Applikation von Gonavet Veyx® zu Beginn der Rosse, d. h. am 1. Rossetag oder am Tag des 1. Sprungs, kann ihre Dauer um 1 - 2 Tage (in extrem langen Rossen sogar um 3 Tage) mit großer Wirkungssicherheit verkürzen.
Die Untersuchungen haben ergeben, dass infolge einer induzierten LH-Ausschüttung Follikelreifung und Ovulation beschleunigt werden. Durch den früheren Eintritt der Eifreisetzung wird die Gesamtrosselänge reduziert. Die erzielten Trächtigkeitsergebnisse entsprechen der jeweiligen Bestandssituation und weisen damit eine völlig normale Fertilität der hormonell mit Gonavet Veyx® verkürzten Rosse aus. Diese Resultate lassen die Empfehlung zu, im Interesse eines schonungsvollen Einsatzes des Hengstes und wegen einer zuchthygienisch sowie wirtschaftlich größeren Sicher heit für die Stute bei Bedeckung oder Besamung das Präparat Gonavet Veyx® zur Vorverlegung der Ovulation und damit zur Abkürzung der Rosse im normalen Zyklus anzuwenden.
Der Vorteil einer Rosseverkürzung liegt weiterhin darin, dass für die Stute geringere Aufenthaltskosten in der Deckstation bzw. in dem Gestüt entstehen.

Verfasser:
Dr. Silke Engl
Prof. Dr. Axel Wehrend

Veyx-Pharma ist GMP-, QS- und VLOG-zertifiziert.

Veyx-Pharma GmbH · Söhreweg 6 · 34639 Schwarzenborn · Deutschland
Tel. 05686 99860 · Fax 05686 1489 · E-Mail zentrale@veyx.de
www.veyx.de

02/2023