

Möglichkeiten der Inhalationstherapie zur Behandlung der chronisch obstruktiven Bronchitis des Pferdes

Gabriele Niedermaier und Heidrun Gehlen

Klinik für Pferde, Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München

Zusammenfassung

Bei Pferden, die an chronisch obstruktiver Bronchitis (COB) leiden, ist neben einer Optimierung der Haltungsbedingungen oft eine langfristige Kortikosteroidtherapie zur Kontrolle der klinischen Symptome notwendig. Die inhalative Anwendung von lipophilen Glukokortikoiden (z.B. Budesonid, Beclomethason, Fluticason) ermöglicht eine effektive Behandlung unter größtmöglicher Vermeidung systemischer Nebenwirkungen. Die Inhalation von kurzwirksamen β_2 -Mimetika führt zu einer raschen und effektiven Bronchodilatation. Der langfristige Einsatz von Bronchodilatoren ist jedoch nur in Kombination mit Kortikosteroiden gerechtfertigt. Zahlreiche Studien belegen die Effektivität und Sicherheit der Inhalationsbehandlung bei chronisch obstruktiver Bronchitis. Bei Turnierpferden sollte die Dopingrelevanz berücksichtigt werden. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die verschiedenen Inhalationssysteme und Medikamente sowie deren sinnvollen Einsatz bei Behandlung der COB des Pferdes.

Schlüsselwörter: Pferd, COB, Inhalation, Kortikosteroide, Bronchodilatoren, Pulmologie

Benefit of inhalative therapy in horses with RAO

To control clinic symptoms of horses suffering from recurrent airway obstruction (RAO), long-term corticosteroid therapy is often necessary beside optimized housing management. Inhalative application of lipophilic glucocorticoids like budesonide, beclomethasone-dipropionate and fluticasone allow effective treatment while systemic adverse effects are minimized. Despite the fact that inhalation of short acting β_2 agonists results in a quick and effective bronchodilation, long-term administration of bronchodilators is only recommended in combination with corticosteroids. The efficacy and safety of inhalation therapy in horses suffering from RAO is supported by numerous studies. Nevertheless the relevance of doping should be taken into account. The present article gives a review of different types of inhalation devices and useful drugs for aerosol therapy of horses suffering from RAO.

Keywords: horse, RAO, inhalation, corticosteroids, bronchodilators, pulmonology

Einleitung

Die chronisch obstruktive Bronchitis (COB) ist die häufigste Lungenerkrankung beim Pferd (Bracher et al., 1991). Dabei stellt nicht nur die Diagnostik der Erkrankung, sondern auch die Therapie bzw. das Ausbleiben eines Therapieerfolges den Tierarzt vor eine Herausforderung.

Zur Behandlung stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung, die systemisch (oral, i.m., i.v.) oder per Inhalation verabreicht werden können. Dabei hat die Inhalationstherapie einige Vorteile gegenüber der systemischen Therapie. Durch die lokale Applikation und Wirkung der Medikamente am Bestimmungsort werden systemische Nebenwirkungen weitestgehend vermieden. Darüberhinaus kann die Dosierung der angewandten Medikamente z.T. erheblich reduziert und damit die Arzneimittelsicherheit erhöht werden. Mit den relativ preiswerten Inhalationshilfen für Dosieraerosole ist der Einstieg in die Inhalationstherapie darüberhinaus deutlich preiswerter geworden. Für einen Großteil der auf dem Markt befindlichen Inhalationssysteme stehen allerdings keine klinischen Studien über die Wirksamkeit zur Verfügung. Die aus der Humanmedizin gewonnenen Daten lassen sich, bedingt durch die zahlreichen Einflußfaktoren, nur schwer auf das Pferd übertragen. Dieser Umstand führt in Hinblick auf die Wirksamkeit zu Unsicherheiten bei der Anwendung obwohl

verschiedene Autoren die klinische Wirksamkeit der Inhalation mit Düsen- oder Ultraschallverneblern beschrieben haben (Robinson et al., 1993, Thomson and McPherson 1981) und zahlreiche Studien zur Wirksamkeit der Inhalation mit Dosieraerosolen und Trockenpulverinhalatoren existieren (Tesarowski et al 1994, Ammann et al 1998, Derksen et al 1999, Rush et al 2000, Kampmann et al 2001, Couetil et al 2005, 2006, Laan et al 2006). Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die verschiedenen zur Verfügung stehenden Inhalationssysteme und Medikamente sowie deren sinnvollen Einsatz bei Behandlung der COB des Pferdes geben.

Grundlagen der Aerosoltherapie

Aerosole sind Dispersionssysteme von in Gas verteilten festen oder flüssigen kleinsten Teilchen. Die Sedimentation des Aerosols in den tiefen Atemwegen und damit die Effektivität des verabreichten Medikaments hängen vor allem von der Partikelgröße und dem Inspirationsfluss ab. Man geht davon aus, dass nur Partikel in einer Größe von 1-5 μm in den tiefen Atemwegen sedimentieren und somit therapeutisch wirksam sein können. Partikel $< 0,5 \mu\text{m}$ werden mit großer Wahrscheinlichkeit ohne jede Wirkung wieder ausgeatmet. Partikel

> 5 μm werden bereits in den oberen Atemwegen abgeschieden und abgeschluckt. Sie können unter Umständen dann sogar zu systemischen Nebenwirkungen führen.

Die mit den verschiedenen Inhalationssystemen erzeugten Aerosole sind heterogene Aerosole, d. h. es entstehen Teilchen unterschiedlicher Größe, was meist mit dem medianen Massendurchmesser angegeben wird. Ein medianer Massendurchmesser von 5 μm sagt aus, dass 50 % der Teilchen kleiner als 5 μm sind.

Auch andere physikalisch-chemische Eigenschaften wie die Form und Dichte der Partikel sowie deren hygroskopisches Wachstum, der in- und expiratorische Atemfluss und die Anatomie des oberen Respirationstrakt, spielen für die Ablagerung von Aerosolen in den tiefen Atemwege eine wichtige Rolle.

Inhalationssysteme

Bei den Inhalationssystemen unterscheidet man Vernebler zur Feuchtinhalation (z.B. mechanische Düsen- und Ultraschallvernebler), Dosier-Aerosole („pressurized metered dose inhaler“ = pMDI) und Trockenpulverinhalatoren („dry powder inhaler“ = DPI). Früher wurden in der Pferdemedizin überwiegend Düsen- und Ultraschallvernebler eingesetzt. Heutzutage kommen dagegen immer häufiger Dosieraerosole zur Anwendung.

Mechanische Vernebler

Beim Düsenvernebler sorgt der eingeleitete Luftstrom (der mit Hilfe eines Kompressors erzeugt wird) für die Herstellung eines Aerosols. Bei den Ultraschallverneblern (z.B. air-one®, Abb. 1) wird das Aerosol durch Vibrieren eines Quatzkristalls erzeugt. Eiweißhaltige Medikamente sind für die Anwendung mit dem Ultraschallvernebler jedoch nicht geeignet, da die Erwärmung während des Verneblungsvorganges zur Denaturierung von Proteinen führen kann. Leider gibt es keine aktuellen Studien über die Effektivität der auf dem Markt befindlichen Verneblersysteme für Pferde. Eine Studie aus den 90er Jahren belegt für verschiedene Verneblersysteme unter Anwendung von radioaktiv markiertem Aerosol lediglich eine Sedimentationsrate von max. 1,33 % (Viel und Tesarowski, 1994). Votion et al. (1997) haben einen für den Einsatz beim Pferd umgerüsteten Düsenvernebler und einen Ultraschallvernebler aus dem humanmedizinischen Gebrauch miteinander verglichen. Bei Anwendung des Düsenverneblers erreichten ca. 7 % und bei Anwendung des Ultraschallverneblers ca. 5 % des radioaktiv markierten Aerosols die Lunge.

Wichtig bei der Anwendung von Verneblern ist eine möglichst dichte Atemmaske und ein Einwegventil, so dass sich Ein- und Ausatemluft nicht miteinander vermischen. Dies würde zu einer Veränderung der Tröpfchengröße und somit zu einem drastischen Effektivitätsverlust führen (Hoffman 1997). Bei der Anwendung von Verneblern sollte berücksichtigt werden, dass eine Kontamination mit Umweltkeimen möglich ist, wenn Vernebler und Schlauchsystem nicht regelmäßig gereinigt werden.

Systeme für die Verabreichung von Dosieraerosolen

In den Industrieländern werden 2/3 aller Inhalationstherapien beim Menschen mit Dosieraerosolen durchgeführt (Kamin 2007). Es steht folglich eine große Anzahl unterschiedlichster Dosieraerosole zur Verfügung. Diese können unter Berücksichtigung des Arzneimittelgesetzes auch in der Pferdemedizin eingesetzt werden. Seit den 90er Jahren sind auch geeignete Inhalationshilfen für die Anwendung von Dosieraerosole beim Pferd erhältlich. Der Vorteil im Vergleich zum Vernebler liegt in der einfachen Handhabung und der reduzierten Kontaminationsgefahr. Je nach Modell sind auch deutlich geringere Investitionskosten zu veranschlagen.



Abb. 1 Zur Inhalationstherapie können Ultraschallvernebler angewendet werden (hier im Bild als Beispiel der „air-one® Ultraschallvernebler).

For inhalative application of drugs ultrasound nebulising systems could be used (in the present picture you see the „air-one® ultrasound nebulising inhaler).

Die zur Verfügung stehenden Systeme zur Anwendung von Dosieraerosolen bestehen aus einer Atemmaske mit Vorsatzkammer oder Inhalationshilfen, die auf die Nüster aufgesetzt werden (z.B. die Equine AeroMask®, Abb. 2), die SaHoMa II™, die Masken der Fa. Hippomed/Neu-Tec und Fa. Medisolan, der Equine Haler™® (Abb. 3) sowie der AerusHippus Equine Aerosol Chamber® und das Equine Aerosol Drug Delivery System®).

Die Atemmasken sind mit einem Gummi- oder Silikonring versehen, der den Pferdekopf dicht umschließt. Zur Anwendung eines Dosieraerosols wird zusätzlich eine Vorsatzkammer (engl. Spacer) benötigt. Diese Vorsatzkammer soll die größeren Partikel, die sich im oberen Atemtrakt absetzen würden, zurückhalten. In der Humanmedizin werden solche Vorsatzkammern bei der Anwendung von Dosieraerosolen bei Kleinkindern verwendet, da diesen die bei der Inhalation von Dosieraerosolen notwendige Koordination noch fehlt. Es sollte beachtet werden, dass sich das Aerosol erst an den Wänden der Vorsatzkammer absetzt und die ersten Pumphübe nicht zur Inhalation zur Verfügung stehen. Studien mit radioaktiven Dosieraerosolen belegen bei Anwendung der Equine AeroMask® (Trudell Medical International, Canada) eine Sedimentation von ca. 5 % des applizierten Aerosols in der Pferdelunge (Viel und Tesarowski 1994). Der Vorteil der

Atemmasken ist, dass diese auch zur Verwendung mit einem Düsen- oder Ultraschallvernebler geeignet sind.

Der Equine Haler™[®] (Equine Health Care, Denmark) ist ein handliches Inhalationssystem das lediglich auf einer Nüster aufgesetzt wird (Abb. 3). Das Dosieraerosol wird in eine große Vorkammer appliziert, aus der das Pferd das Aerosol aktiv einatmet. Für den Equine Haler™[®] wird eine Sedimentationsrate von ca. 8 % angegeben. Der Rest verbleibt an der Nüster und in den oberen Atemwegen (Funch-Nielssen et al. 2001).

Der AerusHippus Equine Aerosol Chamber[®] (Trudell Medical Internation, Canada) ähnelt äußerlich dem Equine Haler™[®],



Abb. 2 Für die Anwendung von Dosieraerosolen wird eine Atemmaske mit einer Vorsatzkammer (hier im Bild als Beispiel die Equine AeroMask[®]) benötigt.

For using aerosols in inhalative application the use of a breathing mask is necessary (in the present picture you see the die „Equine AeroMask[®]“).

besitzt jedoch eine kleinere Vorsatzkammer, die zusätzlich mit einer Klappe (Flow-Vu[®] Indicator) versehen ist, um dem Anwender das Erkennen der In- und Expirationsphasen zu erleichtern. Die Effektivität soll laut einer Studie mit radioaktiv markiertem Dosieraerosol ca. 18 % betragen (Hoffman et al. 2008).

4. Bei Anwendung von Dosieraerosolen mit dem Equine Aerosol Drug Delivery Systems (EADDS[®], 3M AnimalCare Product) wurde von einer Effektivität bis zu 46 % Prozent berichtet. Leider ist dieses System nicht mehr erhältlich. Ein weiteres System, das für die Inhalation mit Trockenpulverinhalatoren entwickelt wurde (EquiPoudre[®], Agritronix, Belgien) befindet sich ebenfalls nicht mehr auf dem Markt.

In den vorliegenden klinischen Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von Dosieraerosolen beim Pferd wurden überwiegend die EquineAeroMask[®] oder das EADDS[®] eingesetzt.

Trockenpulverinhalatoren (DPI)

Bei Trockenpulverinhalatoren wird das in einer Kapsel enthaltene Pulver durch den Unterdruck bei Einatmung freigesetzt und kann dann eingeatmet werden. Die Vorteile werden in der Humanmedizin in der leichten Bedienbarkeit und der Umweltfreundlichkeit (kein Treibgas, lange Wiederverwend-

barkeit der Inhalierhilfe) gesehen. In der Pferdemedizin hat sich die Anwendung von Trockenpulverinhalatoren bislang nicht durchgesetzt. Zur optimalen Ausnutzung eines Trockenpulverinhalators muss die Atemmaske luftdicht abschließen (Duvivier et al. 1997).

Medikamente zur Inhalation

Die Inhalationstherapie eignet sich insbesondere für die Langzeitbehandlung von Pferden mit COB. Aber auch bei akuter Atemnot kann mit Hilfe der Inhalation von schnellwirkenden β_2 -Agonisten eine rasche Bronchodilatation erreicht



Abb. 3 Alternativ kann zur Anwendung von Dosieraerosolen auch eine Atemmaske verwendet werden, die lediglich auf eine Nüster aufgesetzt wird (hier als Beispiel der Equine Haler™[®]).

Alternativly the use of aerosol inhalation is also possible with a "one nostril mask", for example the Equine Haler.

werden. Insbesondere bei mittel- bis hochgradiger COB ist jedoch eine systemische Therapie vor Beginn der Inhalationsbehandlung sinnvoll.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Inhalationsbehandlung mit Kortikosteroiden (Ammann et al. 1998, Rush et al. 2000, Kampmann et al. 2001, Couetil et al. 2005 und 2006, Laan et al. 2006) und Bronchodilatoren (Robinson et al. 1993, Tesarowski et al. 1994, Derksen et al. 1999) wurde in zahlreichen Studien belegt. Laut Couetil et al. (2006) konnte bei Pferden mit COB durch eine 10tägige Inhalation von Beclometason (2 x tgl. 500 μ g) sogar eine bessere Lungenfunktion erreicht werden als nach einmaliger intramuskulärer Applikation von 0,06 mg Dexamethason 21-Isonicotinat. Mastzellstabilisatoren (Cromoglyzinsäure) können präventiv eingesetzt werden (Thomson and McPherson 1981).

Da für die Inhalationsbehandlung keine Tierarzneimittel zur Verfügung stehen, muss auf Humanarzneimittel zurückgegriffen werden (Umwidnungskaskade). Bei deren Anwendung sind die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (§ 56a) zu beachten. Für das Pferd zugelassenen Injektionslösungen können theoretisch auch zur Inhalationsbehandlung verwendet werden. Die Änderung des Applikationsweges alleine stellt keine Umwidmung im Sinne der arzneimittelrechtlichen Bestimmungen dar. Dieses ist jedoch aus unserer Sicht abzulehnen, da es keine Studien über die pharmakologische

Effektivität und Sicherheit bezüglich der inhalativen Anwendung von Injektionslösungen gibt.

Kortikosteroide

Kortikosteroide unterbrechen durch ihre hochpotente antiinflammatorische Wirkung den Teufelskreis aus Entzündung, Hyperreagibilität der Atemwege und Bronchokonstriktion und bilden deshalb neben der Optimierung der Haltungsbedingungen den Eckpfeiler in der Therapie von COB. Die inhalative Anwendung von lipophilen Kortikosteroiden (Budesonid, Beclomethason und Fluticason) führt zu einer Reduktion der systemischen Absorption und macht damit eine Langzeitanwendung von Kortikosteroiden erst möglich. Im Vergleich zu Dexamethason (relative Rezeptoraffinität, RRA = 100) haben die genannten Kortikosteroide eine wesentlich höhere Bindungsaffinität zu den Glukokortikoidrezeptoren (Budesonid RRA: 993, Beclometason RRF: 1345, Fluticason: RRA: 1800). Sie zeichnen sich außerdem durch eine geringe orale Bioverfügbarkeit (Budesonid und Beclomethason 10%, Fluticason <1%) und einen hohen „first pass“-Effekt aus, was die Nebenwirkungen bei oraler Aufnahme (z.B. durch Abschlucken) minimiert. In der Humanmedizin werden auch bei Langzeitanwendung in niedriger und mittlerer Dosierung nur minimale adrenokortikale Suppression und kaum systemische Nebenwirkungen beobachtet. Trotz der unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften werden alle zur Inhalation zugelassenen Glukokortikoide in der Humanmedizin als gleichwertig eingestuft (Kelly 2009).

Pferde scheinen jedoch in Hinblick auf die adrenokortikale Suppression nach Inhalation von Glukokortikoiden empfindlicher zu reagieren. Bei 2mal täglicher Inhalation von 1500 µg Fluticason oder > 500 µg Beclomethason wurde eine adrenokortikale Suppression beim Pferd festgestellt, wobei jedoch die adrenale Antwort auf exogenes ACTH erhalten blieb (Rush et al. 1999, Laan et al. 2004). Die adrenokortikale Suppression ist der sensitivste Indikator für systemische Absorption inhalierter Kortikosteroide und korreliert nicht zwangsläufig mit anderen systemischen Effekten der Glukokortikoide. Es wird davon ausgegangen, dass bei einmaliger Applikation keine Suppression des adrenokortikalen Systems stattfindet (Rush et al. 2000).

Da die Dosierung von inhalativen Kortikosteroiden stark vom Schweregrad der COB, vom jeweiligen Patienten, vom verwendeten Inhalationssystem und vom verwendeten Präparat abhängt, sollen die in Tabelle 1 angegebenen Dosierungen nur als Anhaltspunkte dienen. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, initial generell mit einer höheren Dosierung zu beginnen und die Dosis schrittweise über mehrere Wochen

bis zum Erreichen der minimal notwendigen Dosis zu reduzieren.

Nach unserer Erfahrung ist bei vielen Patienten eine einmal tägliche Applikation und bei einigen Pferden die Anwendung auch jeden 2. Tag ausreichend oder kann über längere Zeiträume vollständig ausgesetzt werden (Hofmann 1997). Die Medikamentenkosten für den Besitzer belaufen sich z.B. bei einer Anwendung von 1 x tgl. 1400 µg Budesonid auf ca. 1 € täglich und bei Anwendung von 1 x tgl. 1500 µg Beclometason auf ca. 1,15 € täglich.

Bronchodilatoren

Bei den Bronchodilatoren unterscheidet man zwischen kurzwirksamen (Salbutamol, Fenoterol, Pirbuterol) und langwirksamen β2-Agonisten (Salmeterol) sowie Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid). Der Einsatz von Bronchospasmolytika bei der Therapie der COB hat durchaus seine Berechtigung. Allerdings sollten Bronchodilatoren nicht ohne Glukokortikoide eingesetzt werden, da mit deren Gabe zwar die klinische Symptomatik (Bronchokonstriktion) behandelt wird, aber nicht deren zugrundeliegende Ursache (Entzündung). Empfehlenswert ist die Inhalation von sofortwirksamen Bronchodilatoren vor der Glukokortikoidinhalation, um eine Bronchodilatation und damit eine bessere Verteilung der Glukokortikoide zu erreichen (Rush et al. 1999). Da β2-Mimetika ihre Wirkung überwiegend an den kleinen Bronchien und Bronchioli entfalten, während Anticholinergika auf die größeren Bronchien wirken, ist der gleichzeitige Einsatz von beiden Medikamenten durchaus sinnvoll. Ein zusätzlich antiinflammatorischer Effekt wird dem Salmeterol zugeschrieben und konnte kürzlich auch für inhalativ oder intravenös verabreichtes Clenbuterol nachgewiesen werden (Laan et al. 2006). Langwirksame Bronchodilatoren haben einen Effekt von ca. 12 Stunden sind aber auch wesentlich kostenintensiver.

Wie bereits erwähnt, haben bei Anwendung von inhalativen Medikamenten viele verschiedene Parameter Einfluss auf die Dosierung. Deshalb sollen die in Tabelle 2 aufgeführten Dosierungen nur einen Anhaltspunkt geben. Da es bei Überdosierung von kurzwirksamen β2-Agonisten zu Nebenwirkungen wie Schwitzen, Zittern und Tachykardie kommen kann, sollte bei diesen Medikamenten mit der jeweils niedrigeren Dosierung begonnen werden.

Mastzellstabilisatoren

Cromoglyzinsäure und Nedocromil hemmen die Mastzelldegranulation durch Membranstabilisierung und schützen somit vor einer Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Der

Tab. 1 Dosierung von Glukokortikoiden zur inhalativen Behandlung der COB des Pferdes ((1) Kampmann et al. 2001, (2) Rush et al. 2000, (3) Amman et al. 1998, (4) Robinson et al. 2001). * keine Anwendung beim Schlachtpferd möglich, ** Anhang II, Anwendung bei Schlachtpferd nach Arzneimittelgesetz § 56a möglich, 28 Tage Wartezeit / *Dosages for inhalative therapy of RAO with corticosteroids in horses.*

Wirkstoff (als pMDI)	Dosierung	Inhalationssystem	Kosten in € pro Tag
Budesonid*	1400 µg (2 x tgl.)	Equine Aero Mask / MDI (1)	2,00
Beclomethason**	500 - 1500 µg (2 x tgl.)	EADDs / MDI (2)	0,80 - 2,30
Beclomethason**	3750 µg (2 x tgl.)	Equine Aero Mask / MDI (3)	5,60
Fluticason*	2000 µg (2 x tgl.)	Equine Aero Mask / MDI (4)	4,80

Tab. 2 Dosierung von Bronchodilatoren zur inhalativen Behandlung der COB des Pferdes. Bronchodilatoren sollen langfristig nur in Verbindung mit Glukokortikoiden verabreicht werden ((1) Hoffman 1997, (2) Derksen et al. 1999, (3) Tesarowski et al. 1994, (4), Robinson et al. 2001, (5) Robinson et al. 1993). * keine Anwendung beim Schlachtpferd möglich. ** Positivliste, Anwendung bei Schlachtpferd mit Equidenpass nach Arzneimittelgesetz § 56a möglich, Eintrag in Equidenpass, 6 Monate Wartezeit
Dosages for inhalative therapy of RAO with bronchodilators in horses. For long-term use they should be combined with corticosteroids.

Wirkstoff	Dosierung	Inhalationssystem	Wirkungseintritt	Wirkungsdauer	Kosten (€ pro Tag)
Salbutamol*	500-1000 µg	Equine Aero Mask (1)	5 min	1-3 h	0,25-0,50
Salbutamol*	360 µg	EAADS (2)			
Fenoterol*	1000 µg	Equine Aero Mask (3)	5 min	4-6 h	0,50-1,00
Salmeterol*	63 - 210 µg	Equine Aero Mask (4)		12 h	1,60 - 5,20
Ipratropiumbromid**	90-360 µg	Equine Aero Mask (1,4)	15-30min	4-6 h	0,60-1,00
Ipratropiumbromid**	500-1000 µg	Vernebler (5)		4-6 h	1,05 - 2,10

größte therapeutische Effekt wird gesehen, wenn die Medikamente präventiv, also vor einer Allergenexposition eingesetzt werden. Der Effekt scheint bei verschiedenen Pferden sehr unterschiedlich zu sein, was vermutlich an der multifaktoriellen Ätiologie der COB liegt. Nach inhalativer Applikation von 80 mg über 4 Tage mit einem Vernebler wurde von einer präventiven Wirkung von bis zu 3 Wochen berichtet (Thomson und McPherson 1981). Nedocromil wirkt 20-fach potenter als Cromoglyzinsäure, ist jedoch zurzeit in Deutschland als Inhalationslösung/-spray nicht erhältlich.

Sonstiges

Durch die Vernebelung von physiologischer und hypertoner (6 %-ige) Salzlösung kann zusätzlich die Viskosität des Bronchialschleims reduziert und die Clearance verbessert werden. Die Vernebelung von ätherischen Ölen oder Extrakten wird in der Humanmedizin wegen der Gefahr des Bronchialspasmus nicht empfohlen. Auch reizende Stoffe wie z.B. Benzalkonium, Ethylendiamin-tetraacetat (EDTA), Chlorbutol und Metabisulfit sollten nicht in der Inhalationslösung enthalten sein.

Diskussion

Da eine staubarme Haltung häufig nicht durchführbar ist, bzw. nicht ausreicht, um die klinischen Symptome zu lindern und die Leistungsfähigkeit der Pferde wiederherzustellen, ist bei vielen Pferden mit COB eine zusätzliche Dauermedikation oder eine intermittierende Medikation mit Bronchospasmolytika, Sekretolytika und/oder Antiinflammatorika notwendig. Eine systemische Dauermedikation mit Kortikosteroiden bringt jedoch zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen mit sich (Bathe 2007). Erst die Inhalationstherapie ermöglicht eine langfristige Kortikosteroidbehandlung ohne gravierende Nebenwirkungen. In der Humanmedizin werden seit Jahrzehnten inhalativ verabreichte Kortikosteroide zur Kontrolle von Asthma und chronisch obstruktiver Bronchitis eingesetzt. Dort gelten Kortikosteroide als unerlässliche Standardtherapie. Obwohl die mittlere und hohe Dosierung von inhalativ verabreichten Glukokortikoiden beim Menschen eine adrenokortikale Suppression verursacht, werden selbst bei langjähriger Gabe keine anderen systemischen Nebenwirkungen wie Polyurie, Polydipsie, Hyperglykämie, Fettleibigkeit, Osteoporose, Abort oder Katarakt beobachtet. Relativ häufig tre-

ten jedoch orale Pilzinfektionen (bis zu 25% Candidiose) und Heiserkeit bzw. unspezifischen Halsbeschwerden (bis zu 58%) auf (Barnes et al. 1998). Wie bereits erwähnt, scheinen Pferde auf die adrenokortikale Suppression nach Inhalation von Glukokortikoiden sensibler zu reagieren (Rush et al. 2000). Bislang wurden jedoch keine klinischen Nebenwirkungen bei der inhalativen Anwendung von Kortikosteroiden beim Pferd beobachtet. Allerdings liegen Studien über langfristigen Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden bei Pferden bisher nicht vor. Deshalb sollte der Einsatz von inhalativ verabreichten Kortikosteroiden medizinisch abgewägt und jeweils die geringst notwendige Dosis verwendet werden. Weitere Studien über die Effektivität und Sicherheit von inhalativ verabreichten Glukokortikoiden beim Pferd sind erforderlich.

Die Inhalation von kurzwirksamen β_2 -Agonisten führen auch beim Pferd zu einer effektiven Bronchodilatation innerhalb weniger Minuten und können wirkungsvoll zur Behandlung von akuter Atemnot bei der chronisch obstruktiven Bronchitis eingesetzt werden (Hoffman 1997, Tesarowski et al. 1994, Derksen et al. 1999). Da Bronchodilatoren jedoch nur die klinische Symptomatik (Bronchokonstriktion) und nicht oder nur ungenügend deren zugrundeliegende Ursache (Entzündung) beheben, ist eine Monotherapie mit Bronchodilatoren kontraindiziert und kann sogar zu einer dramatischen Verschlechterung des Krankheitsbildes mit plötzlicher Atemnot führen. Werden β_2 -Mimetika langfristig ohne begleitende Kortikosteroidbehandlung verabreicht, kommt es zu einem Wirkungsverlust durch „down“-Regulation der β_2 -Adrenorezeptoren (Abraham et al. 2002). In der Humanmedizin wird die Monotherapie von Asthma mit β_2 -Mimetika sogar mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht. Zudem werden bei langfristiger Anwendung von β_2 -Mimetika beim Menschen Überempfindlichkeits- und adversen Reaktionen beobachtet (Sears 1995). Hoffman (1997) beschreibt bei Anwendung von kurzwirksamen β_2 -Agonisten bei Pferden Nebenwirkungen wie Schwitzen, Unruhe und Tachykardie und empfiehlt die Behandlung zunächst mit einer geringeren Dosis zu beginnen. In unserem Patientengut sind bei einer Dosierung von bis zu 800 µg Salbutamol (Dosieraerosol, Equine HalerTM) jedoch keine Nebenwirkungen beobachtet worden.

Im Hinblick auf die Behandlung von Sport- und Leistungspferden sollte die mögliche Dopingproblematik nicht unerwähnt bleiben. Sowohl inhalativ verabreichte Kortikosteroide

als auch Bronchodilatoren wurden 1-48 Stunden nach Verabreichung im Plasma bzw. Urin nachgewiesen (Guan et al. 2003, van Eenoo und Delbeke 2002, van Eenoo et al. 2002a, b). Karenzzeiten wurden jedoch bisher nicht ermittelt. Ob die Anwendung von β_2 -Mimetika vor Belastung bei Pferden mit COB zu einer Leistungssteigerung führt ist bislang ebenfalls noch ungenügend erforscht. Die Inhalation von Ipratropiumbromid vor dem Training führte in einer Studie bei Pferden mit COB nicht zu einer besseren Leistungsfähigkeit (Bayly et al 2002).

Fazit - Insgesamt ist die Inhalationstherapie ein wichtiger Baustein bei der Behandlung der COB und kann die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der betroffenen Pferde erheblich verbessern. Allerdings ist für eine erfolgreiche Therapie eine Änderung der Haltungsbedingungen unumgänglich. Die staubfreie Haltung und Fütterung wird nach wie vor als wichtigster Faktor für die erfolgreiche Behandlung von Pferden mit COB angesehen (Covétil et al. 2005).

Literatur

- Abraham G., Brodde O. E. und Ungemach F. R. (2002) Regulation of equine lymphocyte beta-adrenoceptors under the influence of clenbuterol and dexamethasone. *Equine Vet. J.* 34, 587-593
- Ammann V. J., Vrins A. A. und Lavoie J.-P. (1998) Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on respiratory function in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Equine Vet. J.* 30, 152-157
- Barnes P. J., Pedersen S. und Busse W. W. (1998) Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 1-53
- Bath A. P. (2007) The corticosteroid laminitis story: The clinicians viewpoint. *Equine Vet. J.* 39, 12-13
- Bayly W. M., Duvivier D. H., Votion D., Vandenput S., Art T. und Lekeux P. (2002) Effects of inhaled ipratropium bromide on breathing mechanics and gas exchange in exercising horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Vet. J.* 34, 36-43
- Bracher V., von Fellenberg R., Winder C. N., Gruenig G., Hermann M. und Kraehenmann A. (1991) An investigation of the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in random populations of Swiss horses. *Equine Vet. J.* 23, 136-141
- Covétil L. L., Art T., de Moffarts B., Becker M., Mélotte D., Jaspard F., Bureau F. und Lekeux P. (2006) Effect of beclomethasone dipropionate and dexamethasone isonicotinate on lung function, bronchoalveolar lavage fluid cytology and transcription factor expression in airways of horses with recurrent airway obstruction. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 399-406
- Covétil L. L., Chilcoat C. D., DeNicola D. B., Clark S. P., Glickman N. W. und Glickman L. T. (2005) Randomized, controlled study of inhaled fluticasone propionate, oral administration of prednisone, and environmental management of horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 66, 1665-1674
- Derksen F. J., Olszewski M. A., Robinson N. E., Berney C., Hakala J. E., Matson C. J. und Ruth D. T. (1999) Aerosolized albuterol sulfate used as a bronchodilator in horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 60, 689-693
- Duvivier, D. H., Votion D., Vandenput S., Art T. und Lekeux P. (1997) Technical validation of a face mask adapted for dry powder inhalation in the equine species. *Equine Vet. J.* 29, 471-476
- Funch-Nielsen H., Roberts C. A., Weekes J. S., Deaton C. M. und Marlin D. J. (2001) Evaluation of a new spacer device for delivery of drugs into the equine respiratory tract. *Company record*
- Guan F., Uboh C., Soma L., Hess A., Luo Y. und Tsang D. S. (2003) Sensitive liquid chromatographic/tandem mass spectrometric method for the determination of beclomethasone dipropionate and its metabolites in equine plasma and urine. *J. Mass Spectrom.* 38, 823-838
- Hoffman A. M., Foley M. und Spendlove P. J. (2008) Respiratory medicine: new advances in inter-species aerosol delivery. *Proc. Austr. Equine Science Symp.* 2, 47
- Hoffman A. M. (1997) Inhaled medications and bronchodilator usage in the horse. *Vet. Clin. North. Am. Equine Pract.* 13, 519-530
- Kamin W. E. (2007) Neue Aspekte zur effektiven bronchialen Applikation inhalativer Medikamente im Kindesalter. *Kumulative Habilitation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- Kampmann C., Ohnesorge B., Venner M. und Deegen. E. (2001) Budesamid-Aerosoltherapie und Lungenfunktion bei chronisch lungenkranken Pferden. *Pferdeheilkunde* 17, 155-160
- Kelly H. W. (2009) Comparison of inhaled Corticosteroids: an update. *Ann. Pharmacother.* 43, 519-527
- Laan T. T., Westermann C. M., Dijkstra A. V., van Nieuwstadt R. A. und Fink-Gremmels J. (2004) Biological availability of inhaled fluticasone propionate in horses. *Vet. Rec.* 155, 361-364
- Laan T. T., Bull S., van Nieuwstadt R. A. und Fink-Gremmels J. (2006) The effect of aerosolized and intravenously administered clenbuterol and aerosolized fluticasone propionate on horses challenged with *Aspergillus fumigatus* antigen. *Vet. Res. Commun.* 30, 623-635
- Robinson N. E., Derksen F. J., Berney C. und Goossens L. (1993) The airway response of horses with recurrent airway obstruction (heaves) to aerosol administration of ipratropiumbromide. *Equine Vet. J.* 25, 299-303
- Robinson N. E., Derksen J. E., Jackson C. A., Peroni D. und Gerber V. (2001) Management of heaves. *Equine Vet. Educ.* 13, 247-259
- Rush B. R., Hoskinson J. J., Davis E. G., Matson C. J. und Hakala J. E. (1999) Pulmonary distribution of radioaerosol in horses with heaves after inhalation of single-dose albuterol sulfate. *Am. J. Vet. Res.* 60, 764-769
- Rush B. R., Raub E. S., Thomsen M. M., Davis E. G., Matson C. J. und Hakala J. E. (2000) Pulmonary function and adrenal gland suppression with incremental doses of aerosolized beclomethasone dipropionate in horses with recurrent airway obstruction. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217, 359-364
- Sears M. R. (1995) Is the routine use of beta-adrenergic agonists appropriate in asthma treatment? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151, 599-601
- Tesarowski D. B., Viel L., McDonnell W. N. und Newhouse M. T. (1994) The rapid and effective administration of a β_2 -agonist to horses with heaves using a compact inhalation device and metered-dose inhalers. *Can. Vet. J.* 35, 170-173
- Thomson J. R. und McPherson E. A. (1981) Prophylactic effects of sodium cromoglycate on chronic obstructive pulmonary disease in the horse. *Equine Vet. J.* 13, 243-246
- Van Eenoo P. und Delbeke F. T. (2002) Detection of inhaled salbutamol in equine urine by ELISA and GC/MS2. *Biomedical Chromatography* 16, 513-516
- Van Eenoo P., Delbeke F. T. und Deprez P. (2002a) Detection of inhaled clenbuterol in horse urine by GC/MS2. *Biomedical Chromatography* 16, 475-481
- Van Eenoo, P., Deventer K. und Delbeke F. T. (2002b) Quantitative detection of salmeterol after inhalation in equine urine by liquid chromatographic/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 16, 1755-1759
- Viel L. und Tesarowski D. B. (1994) Radioaerosol deposition in equids. In *Proceedings of the 40th Annual American Equine Practitioners Convention*, Vancouver, BC, 1994, pp 93-94
- Votion D., Ghafir Y., Munsters K., Duvivier D. H., Art T. und Lekeux P. (1997) Aerosol deposition in equine lungs following ultrasonic nebulisation versus jet aerosol delivery system.: *Equine Vet. J.* 29, 388-393

Dr. Gabriele Niedermaier
Prof. Dr. Heidrun Gehlen, Dipl. ECEIM
Klinik für Pferde
Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
Veterinärstr. 13
80539 München
g.niedermaier@gmx.de