

Verbessert die zehntägige Inhalationstherapie mit einem Fluticason-Salmeterol-Kombinationspräparat klinische Symptome bei Pferden mit equinem Asthma?

Beatrice Lehmann¹, Ina Ladendorf¹, Marcus G. Doherr², Ann Kristin Barton¹ und Heidrun Gehlen¹

¹ Equine Clinic, Freie Universität Berlin

² Institute for Veterinary Epidemiology and Biostatistics, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung: Das equine Asthma ist eine häufige Erkrankung der Atemwege von Pferden, die in Boxen gehalten werden, und ist charakterisiert durch eine staubinduzierte Entzündungsreaktion der tiefen Atemwege, durch das Auftreten von Bronchospasmen und durch Umbauvorgänge („remodeling“) des Lungengewebes. Die Inhalationstherapie unter Verwendung von Dosieraerosolen (aus den Stoffklassen Glukokortikoide und β_2 -Sympathomimetika) zur Behandlung des equinen Asthmas hat sich in den letzten Jahren als wirksames und sehr gut verträgliches Therapieverfahren bewährt. Humanmedizinische Studien konnten zeigen, dass die Anwendung eines Kombinationsproduktes aus Fluticason und Salmeterol in Bezug auf die Kontrolle klinischer Symptome und die benötigte Glukokortikoiddosis den jeweiligen Monotherapien signifikant überlegen ist. Dies ist vermutlich auf den synergistischen Effekt beider Wirkstoffe bei gleichzeitiger Anwendung zurückzuführen. In der vorliegenden Studie wurden 10 Pferde mit einer equinen Asthmaerkrankung, sieben davon in akuter Exazerbation, über zehn Tage zweimal täglich mit einem Kombinationspräparat (0,004 mg/kg Körpergewicht Fluticason und in Abhängigkeit hiervon 0,025 mg Salmeterol pro Hub) inhaliert. Bei allen Patienten verbesserte sich der klinische Gesamtscore einschließlich der Auskultationsbefunde, der Endoskopiebefunde, des Sauerstoffpartialdrucks und des prozentualen Anteils der neutrophilen Granulozyten in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit signifikant. Ob Kombinationspräparate als Notfall- und Langzeittherapie auch beim Pferd den Monopräparaten signifikant überlegen und somit die Therapie der Wahl sind, müssen weitere Studien im direkten Vergleich klären. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollten als Anreiz dienen, die Zulassung eines derartigen Kombinationspräparats für die Behandlung des equinen Asthmas voranzutreiben, um eine uneingeschränkte Anwendung bei Pferden zu ermöglichen.

Schlüsselwörter: Pferd, Equines Asthma, Inhalationstherapie, Dosieraerosol, Fluticason, Salmeterol, Kombinationspräparat

Ten-day inhalation therapy with a combination preparation of Fluticason and Salmeterol – does it improve the clinical symptoms of horses suffering from equine asthma?

Equine asthma is a common respiratory disease of stabled horses and is characterized by dust-induced inflammation of the lower respiratory tract, bronchospasm and remodeling of lung tissue. The use of metered dose inhalers (glucocorticoids and sympathomimetic drugs) has been proven over the past years to be a safe and successful treatment. Several medical trials with human asthma patients have indicated that a combination product containing both fluticasone and salmeterol is superior to the respective monotherapies, concerning both its control of the clinical symptoms as well as the glucocorticoid dose required. This can most likely be attributed to the synergistic effect of both agents when used in combination. In the present study, ten horses with equine asthma, seven of which were experiencing acute exacerbation, were treated twice daily for ten days with a metered dose inhaler containing a combination product (4 microgram/kg fluticasone, 25 microgram salmeterol per actuation) and a spacer. All horses demonstrated a significant improvement of the clinical score, including the auscultatory findings, endoscopic findings, partial pressure of oxygen and percentage of neutrophil granulocytes in the bronchoalveolar lavage fluid. To what extent combination preparations outclass the monopreparations as an emergency and long-term therapy in horses with equine asthma must be clarified in further studies. The promising results of the present study should serve as an incentive to promote the approval of such a combination preparation for the treatment of equine asthma in order to allow its unrestricted use in horses.

Keywords: horse, equine asthma, inhalation therapy, metered dose inhaler, fluticasone, salmeterol, combined preparation

Zitation: Lehmann B., Ladendorf I., Doherr M. G., Barton A. K., Gehlen, H. (2019) Verbessert die zehntägige Inhalationstherapie mit einem Fluticason-Salmeterol-Kombinationspräparat klinische Symptome bei Pferden mit equinem Asthma? Pferdeheilkunde 35; 153–158, DOI 10.21836/PEM20190208

Korrespondenz: Dr. Beatrice Lehmann, Fachtierärztin für Pferde, Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin; beatrice.lehmann@fu-berlin.de

Einleitung

Das equine Asthma ist eine bei Pferden in Stallhaltung sehr häufig auftretende Erkrankung. Bezüglich der Pathophysiologie weist die Erkrankung mehrere Parallelen zum humanen Asthma auf (Leclere et al. 2011). Eine equine Asthmaerkrankung ist charakterisiert durch eine staubinduzierte Entzündungsreaktion der tiefen Atemwege, durch das Auftreten von Bronchospasmen und durch Umbauvorgänge („remodeling“)

des Lungengewebes (Leclere et al. 2011). Das etablierte Therapieregime besteht aus der oralen Verabreichung von Mukolytika, Bronchospasmolytika und Kortikosteroiden bei gleichzeitiger Haltungsoptimierung. Eine längerfristige systemische Anwendung von Kortikosteroiden bei Pferden wird jedoch mit diversen unerwünschten Nebenwirkungen wie einer Unterdrückung (Picandet et al. 2003) bzw. Störung der Nebennierenrindenfunktion (Picandet et al. 1993), der Auflösung einer Hufreheerkrankung (Eustace und Redden 1990,

Ryu et al. 2004) oder einer erhöhten Infektanfälligkeit (Edington et al. 1985, Mair 1996) in Verbindung gebracht.

Eine inhalative Verabreichung von Kortikosteroiden ermöglicht aufgrund der lokalen Wirkung eine erfolgreiche Therapie der Asthmaerkrankung bei gleichzeitiger Dosisreduktion, wodurch sich das Risiko für das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen minimieren lässt (Niedermaier und Gehlen 2009). Insbesondere bei Patienten mit vorberichtlich bekannter Hufrehe-Erkrankung bzw. mit einem erhöhten Rehe-Risiko (beispielsweise Pferde mit metabolischem Syndrom) sollten nur inhalative Kortikosteroide Anwendung finden (Ryu et al. 2004). Der Wirkstoff Fluticason ist der potenteste von allen als Dosieraerosol („metered dose inhaler, MDI“) zur Verfügung stehenden Kortikosteroiden: Es ist sehr stark lipophil, wodurch eine lange Verweildauer im Lungengewebe bei inhalativer Anwendung erreicht wird. Aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit von unter zwei Prozent und einem First-Pass-Effekt von 99 % weist Fluticason zudem das geringste Potential für systemische Nebenwirkungen und den besten therapeutischen Index, aller kommerziell erhältlichen kortisonhaltigen Dosieraerosole, auf (Davis und Rush 2002). Im Rahmen einer Langzeitanwendung von 12 Monaten Dauer bei Pferden in therapeutischen Dosen wurde lediglich für 8–24 Stunden nach Absetzen der Therapie eine verminderte Serumcortisolkonzentration beobachtet, deren klinische Relevanz aber umstritten ist (Munoz et al. 2015). Nach elfmonatiger Fluticason Dauertherapie konnte bei Pferden kein negativer Effekt auf das Immunsystem bzw. keine veränderte Immunantwort auf Impfungen oder Pathogene festgestellt werden (Dauvillier et al. 2011). Das β_2 -Sympathomimetikum Salmeterol ist ein chemisches Analogon zu Albuterol, welches aufgrund einer verlängerten Seitenkette eine längere Wirkdauer erzielt. Im Vergleich zu Albuterol verfügt Salmeterol außerdem über eine verlängerte pulmonale Verweildauer aufgrund seiner Lipophilie und eine erhöhte Affinität und Selektivität zu β_2 -Rezeptoren (Davis und Rush 2002). Eine inhalative Gesamtdosis von 210 μ g Salmeterol verbesserte die Lungenfunktion innerhalb von 60 Minuten um 55 % mit einer Wirkdauer von bis zu acht Stunden, auch bei an schwerem Asthma erkrankten Pferden (Henrikson und Rush 2001).

Die Verwendung eines inhalativen Kombinationspräparates reduzierte deutlicher die Symptome bei humanen Asthmapatienten, verbesserte stärker die Lungenfunktion (Barnes 2007) und war in der langfristigen Asthmakontrolle (Häufigkeit von Exazerbationen und Lebensqualität) gegenüber der Anwendung von zwei einzelnen Monopräparaten signifikant überlegen (Bateman et al. 2004). Ebenso verhielt es sich im Vergleich mit einer erhöhten Dosis eines Kortison-Monopräparates (Bateman et al. 2004).

Auch für die Notfalltherapie bei akuten Asthma-Exazerbationen werden Kombinationspräparate gegenüber reinen Bronchodilatoren in der Humanmedizin inzwischen bevorzugt, da sich durch den Einsatz eines Kortikosteroides zum frühestmöglichen Zeitpunkt Exazerbationen am besten kontrollieren lassen (Barnes 2007).

Die Fragestellung, ob sich diese Ergebnisse auf das equine Asthma übertragen lassen, war Ziel dieser Studie. Es sollte

untersucht werden, ob die zehntägige, alleinige Anwendung eines Kombinationspräparates (Fluticason/Salmeterol) als Inhalationstherapie bei equinen Asthmapatienten sowohl für die Kontrolle klinischer Symptome und als Notfalltherapie bei einer akuten Exazerbation ausreichend und wirksam ist.

Material und Methoden

Es wurden zehn Pferde aus dem Patientengut der Pferdeklinik der FU Berlin in die Studie aufgenommen. Es handelte sich um Pferde der Rassen Warmblut, Isländer und Pony. Es nahmen vier Stuten und sechs Wallache an der Studie teil, ihr Durchschnittsgewicht betrug 442 Kilogramm. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 12,1 Jahre, wobei das jüngste Pferd 6 und das älteste Pferd 29 Jahre alt war. Keines der Pferde wurde bis zur Vorstellung in der Klinik haltungsoptimiert aufgestellt oder hatte in den letzten 12 Wochen Medikamente erhalten. Aufgrund der aktuellen arzneimittelrechtlichen Bestimmungen in Deutschland konnte das Präparat nur bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Umwidmung des Präparates nach § 56a Arzneimittelgesetz möglich war. Gemäß der „Umwidmungskaskade“ können inhalative Kortikosteroide bzw. Kombinationspräparate in Form von Dosieraerosolen aus der Humanmedizin nur im Therapienotstand nach Stufe 3 für nicht lebensmittelliefernde Tiere umgewidmet werden. Es wurden daher nur Pferde in die Studie aufgenommen, bei de-

Tab. 1 Scoringssystem zur Bewertung des Schweregrades einer equinen Asthmaerkrankung | Scoring system for evaluation of equine asthma severity

Untersuchung	Befund	Punktzahl
Hustenauslösung (max. 1 Punkt)	Nicht auslösbar	0
	Mehrfach auslösbar	1
	Auswurf	1
	Spontaner Husten	1
Ruhedyspnoe (max. 3 Punkte)	Abdominale Atmung	1
	Verlängerte Expiration	1
	Einsinkende ICR	3
	Nüsternblähen	3
	Dampfrinne	3
	Afteratmung	3
Lungenperkussion (max. 2 Punkte)	Erweiterung > eine handbreit	1
	Erweiterung > zwei handbreit	2
Lungenauskultation (max. 2 Punkte)	Rasseln	2
	Knistern	2
	Giemen	2
Tracheobronchoskopie (max. 2 Punkte)	Sekret deutlich vermehrt u./o. mäßig viskös	1
	Sekret hgr. vermehrt u./o. zähviskös	2
	Carina tracheae deutlich verdickt	1
BALF Zytologie (max. 3 Punkte)	Neutrophile Granulozyten < 10 %	0
	Neutrophile Granulozyten 10–15 %	1
	Neutrophile Granulozyten 15–25 %	2
	Neutrophile Granulozyten > 25 %	3
Blutgasanalyse (max. 2 Punkte)	AaDO ₂ 7–14 mmHg	1
	AaDO ₂ > 14 mmHg	2

Bewertung: 0–1 gesund, 2–6 mildes-moderates equines Asthma, ≥ 7 schweres equines Asthma | **Scoring:** 0–1 healthy, 2–6 mild-moderate Equine Asthma, ≥ 7 severe Equine Asthma

nen aufgrund ihres adipösen Ernährungszustandes von einer Insulinresistenz und damit von einem erhöhten Hufreherisiko auszugehen war, oder bei denen die systemische Anwendung von Prednisolon in der Vorgeschichte keine Verbesserung erbracht hatte oder mit Nebenwirkungen verbunden gewesen war.

Für alle Pferde wurde ein etabliertes Scoringssystem (klinische Untersuchung, arterielle Blutgasanalytik, Bronchoskopie-Score und Zytologiebefund der bronchoalveolären Lavage (BAL), Barton et al. 2017, siehe Tabelle 1) verwendet, anhand dessen die Patienten als an mildem-moderaten oder an schweren Asthma erkrankt eingestuft wurden. Die Pferde wurden, unter Verwendung von Sägespänen (Firma Allspan GmbH, Spanverarbeitung, Karlsruhe) und ausschließlicher Fütterung von nassem Heu haltungsoptimiert aufgestellt. Alle Patienten wurden über zehn Tage zweimal täglich im Abstand von zwölf Stunden unter Verwendung des „Equine Halers“ (WDT Equine Haler, WDT, Garbsen) und eines Dosieraerosols (Serroflo, Firma Cipla, Antwerpen, Belgien) inhaliert.

Als Dosis wurden zweimal täglich 4 Mikrogramm/kg Körpergewicht Fluticason und in Abhängigkeit hiervon 25 Mikrogramm Salmeterol pro Hub verwendet. Nach Beendigung der Inhalationstherapie erfolgte am nächsten Tag eine Nachuntersuchung erneut unter Verwendung des Gesamtscore-Schemas. Für die untersuchten Einzelparameter und den klinischen Gesamtscore (Tabelle 1) vor und nach der Inhalationstherapie wurde der Wilcoxon Signed Rank Test für verbundene Stichproben verwendet, p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant festgesetzt.

Ergebnisse

Klinische Untersuchung

Spontaner oder auslösbarer Husten war bei acht der zehn Patienten bei der klinischen Eingangsuntersuchung zu beobachten. Nach der Inhalationstherapie nahm die Hustensymptomatik signifikant ab ($p = 0,03$). Ein Pferd zeigte bei der Erstuntersuchung geringe (abdominal betonte Expiration) und sechs Pferde starke (Nüsternblähen in Ruhe, einsinkende Interkostalräume, Hypertrophie der schrägen Bauchmuskeln, Afteratmung) akzessorische Muskeltätigkeit. Nach der Inhalationsbehandlung verbesserte sich der Anteil der Pferde, die akzessorische Muskeltätigkeit zeigten, signifikant ($p = 0,01$). Auskultatorisch wiesen sechs der Pferde in der Eingangsuntersuchung abnorme Befunde auf (vier Pferde Rasseln, zwei Pferde Giemen). Nach Therapieende waren nur bei zwei Pferden noch veränderte Auskultationsbefunde (Rasseln) hörbar ($p = 0,03$). Die Lungenperkussion ergab in der Erstuntersuchung bei vier Pferden ein einhandbreit und bei einem Pferd ein zweihandbreit erweitertes Lungenfeld.

Arterielle Blutgasanalytik

Der durchschnittliche PaO_2 der zehn Pferde war in der Eingangsuntersuchung mit 77 mmHg deutlich vermindert (Referenzbereich 95–105 mmHg), der durchschnittliche PaCO_2

betrug 44 mmHg (siehe Abbildung 1). Nach zehn Inhalationen verbesserte sich der durchschnittliche pO_2 aller Patienten auf rund 100 mmHg, der durchschnittliche pCO_2 sank auf rund 42 mmHg. Die alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz (AaDO_2 , definiert als Differenz der O_2 -Partialdrucke zwischen den Alveolen und dem arteriellen Blut) betrug in der Eingangsuntersuchung im Schnitt 20 mmHg (Referenzbereich 0–7 mmHg) und verbesserte sich nach Therapieende signifikant auf 11,54 mmHg.

Endoskopiebefunde einschließlich BAL-Zytologie

Die Sekretmenge, Sekretviskosität und eine mögliche Verbreiterung im Bereich der Carina tracheae wurden im Rahmen der Endoskopie gemäß Tabelle 1 bewertet. Die erhobenen Befunde und der prozentuale Anteil der neutrophilen Granulozyten ($p = 0,006$, Abbildung 2) an der Gesamtzellzahl in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit verbesserten sich signifikant nach Inhalationstherapie.

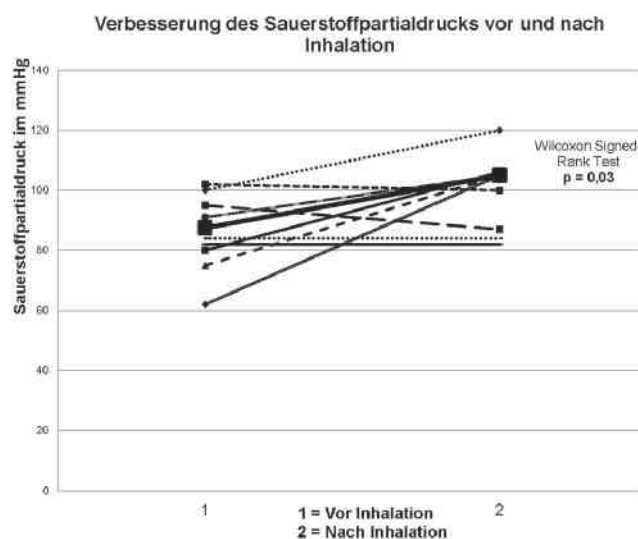


Abb. 1 Sauerstoffpartialdruck vor und nach Inhalationsbehandlung, die hervorgehobene Linie und Rechtecke repräsentieren den Median | Pressure of oxygen, the thick line and squares represent the median value

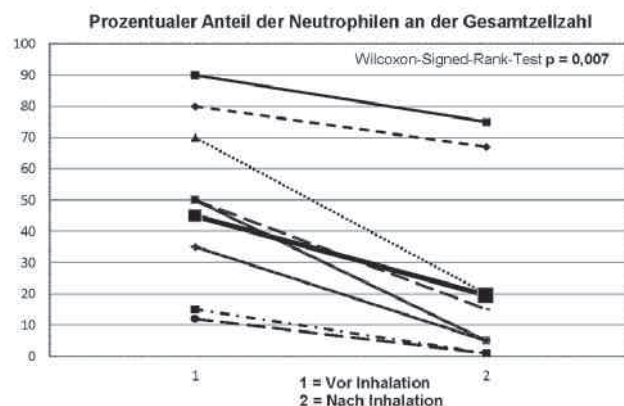


Abb. 2 Prozentualer Anteil an neutrophilen Granulozyten in der Lavage Flüssigkeit vor und nach Inhalation, die hervorgehobene Linie und Rechtecke repräsentieren den Median | Percentage of neutrophilic granulocytes in the bronchoalveolar lavage fluid before and after inhalation, the thick line and squares represent the median value

Klinischer Gesamtscore

Vor Therapiebeginn wurden sieben Pferde als hochgradig und drei Pferde als mild-moderat erkrankt eingestuft (Tabelle 1). Bei allen Patienten konnte, verglichen mit der Erstuntersuchung, durch die Inhalationsbehandlung eine signifikante Verbesserung ($p=0,06$) des klinischen Gesamtscores erzielt werden. Die Hälfte der Patienten wurde nach der Therapie als symptomfrei bewertet, ein Patient als hochgradig und vier Patienten als an mildem-moderatem Asthma erkrankt (Abbildung 3).

Diskussion

Die Vorteile einer Anwendung von Fluticason und Salmeterol als Kombinationspräparat beruhen auf den hierbei auftretenden, synergistischen Effekten (Barnes 2002). Die Wirkung auf Bronchokonstriktion und Entzündungsreaktionen im Bereich der tiefen Atemwege ist bei Asthmapatienten laut mehrerer humanmedizinischer Studien signifikant besser als bei Verwendung von Monopräparaten (Davies und Lefkowitz 1984, Mak et al. 1995, Mak et al. 1995, Chung 1998, Wallin et al. 1999). Glukokortikoide aktivieren das β -Rezeptorgen, wodurch die β -Rezeptordichte erhöht wird. Dies konnte bei in vitro Versuchen an menschlichem Lungengewebe (Mak et al. 1995) sowie bei in vivo Versuchen mit einem kortisonhaltigen Nasenspray gezeigt werden (Baraniuk et al. 1997). Im Tierversuch konnte durch die gleichzeitige Anwendung eines Kortisons die Abkoppelung von β_2 -Rezeptoren sowie die Herunterregulierung von β_2 -Rezeptoren und die dadurch bedingte Toleranzentwicklung nach längerer Anwendung von β_2 -Agonisten verhindert werden (Mak et al. 1995, Mak et al. 2002). In Bezug auf den bronchodilatatorischen Effekt ist dies aufgrund der hohen β_2 -Rezeptordichte in der glatten Atemwegsmuskulatur zunächst zu vernachlässigen, vermutlich wird jedoch als unmittelbarer Effekt des Kombinationspräparates die normalerweise auftretende Tachyphylaxie von Neutrophilen und Mastzellen verhindert (Barnes 2007). Diese Wirkung ist insbesondere in Hinblick auf den Einsatz als Notfallmedikation von Vorteil.

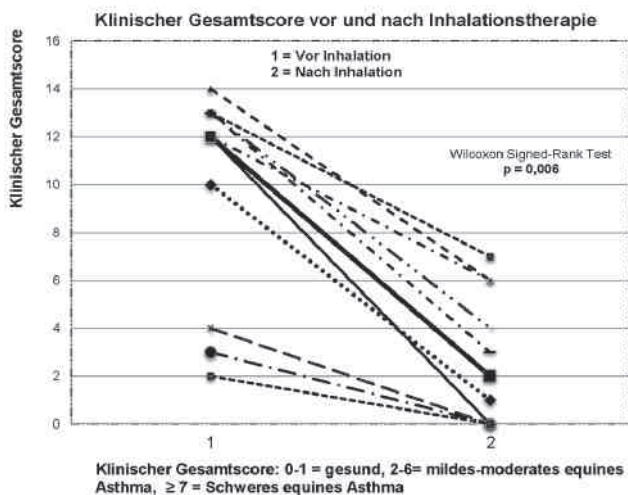


Abb. 3 Klinischer Gesamtscore vor und nach Inhalationsbehandlung, hervorgehobene Linie und Rechtecke repräsentieren den Median | Overall clinical score before and after inhalation treatment, the thick line and squares represent the median value

Die β_2 -Agonisten nehmen ihrerseits Einfluss auf den Glukokortikoidrezeptor, so dass eine verstärkte Translokation in den Zellkern stattfinden kann (Bateman et al. 2014). In vitro konnte dieser Effekt an glatten Muskelzellen und Atemwegsepihelzellen gesehen werden und fiel bei der Anwendung lang wirksamer Bronchodilatoren deutlicher aus als bei Verwendung von kurz wirksamen (Korn et al. 2001, Roth et al. 2002). Lang wirksame Bronchodilatoren verstärken zudem den antiinflammatorischen Effekt von Kortikosteroiden an glatten Muskelzellen (Pang und Knox 2000). In vitro Versuche mit humanen Sputum Zellen zeigten, dass Salmeterol die nukleäre Translokation des Glukokortikoidrezeptors als Reaktion auf ein Kortikosteroid verstärkt und gleichzeitig die verminderte Exprimierung proinflammatorischer Gene (CXCL8 und CCL5) fördert (Profita et al. 2005). Durch den synergistischen Effekt sind geringere Dosen von Fluticason bei gleichzeitiger Anwendung eines Bronchodilatators ausreichend, um denselben Grad an Translokationen zu erzielen wie mit einer höheren Fluticasondosis (Usmani et al. 2005). Als ein weiterer wichtiger Vorteil der Kombinationstherapie als Langzeittherapie ist anzuführen, dass ein signifikant besserer Schutz vor belastungsinduzierten Bronchospasmen erzielt werden kann (Weiler et al. 2005).

In der vorliegenden Grundlagenstudie zur Anwendung eines Kombinationspräparates bei Pferden verbesserte dieses nach nur zehntägiger Anwendung signifikant die klinischen Symptome (bewertet als klinischer Gesamt-Score) bei allen zehn Pferden einschließlich der sieben Pferde mit schwerem Asthma in akuter Exazerbation. Der Einsatz eines Kombinationspräparates als Notfalltherapie hat den Vorteil, dass zu einem sehr frühen Zeitpunkt ein inhalatives Kortikosteroid zum Einsatz kommt und die Verwendung systemischer Kortikosteroide so häufig vermieden werden kann. Beim verwendeten Therapieprotokoll wurde eine relativ hohe Fluticasondosis (4 Mikrogramm/kg Körpergewicht) verwendet, da davon ausgegangen wurde, dass in den Atemwegen vorhandenes Sekret die Resorption des Medikamentes anfänglich stören könnte. Wenn ein derartiges Präparat beim Pferd als Langzeittherapie Anwendung finden soll, kann die zur Kontrolle klinischer Symptome erforderliche Dosis durch langsames Einschleichen des Medikamentes ermittelt werden.

Eine zeitgleich zur eigenen Studie durchgeführte Studie der Universität Montreal wies eine Umkehr des „Remodelling der extrazellulären Matrix“ in den zentralen Atemwegen nach 12 Wochen Therapie mit dem Kombinationspräparat nach. Zusätzlich kam es nur bei Verwendung des Kombinationspräparates, nicht aber bei Verwendung eines Fluticason-Monopräparates, zu einer signifikanten Abnahme des prozentualen Anteils an neutrophilen Granulozyten in der BAL (Bullone et al. 2017).

In der Humanmedizin erhofft man sich von der Verwendung eines Kombinationspräparates als Notfallmedikation aufgrund der besseren Wirksamkeit auch eine Verbesserung der „Compliance“ (Partridge et al. 2006). Vermutlich lässt sich auch in der Tiermedizin durch die Anwendung eines Kombinationspräparates die Compliance verbessern, da Therapie-regime mit verschiedenen Dosieraerosolen in unterschiedlichen Dosierungen vom Tierbesitzer als verwirrend empfunden werden können und zu einer schlechten Therapieadhärenz führen. Bei Anwendung des Kombinationspräparates wird nur

noch ein Spray benötigt und die Inhalationsdauer deutlich verkürzt, weshalb die Behandlung auch von nervösen Pferden besser toleriert wird und für den Pferdebesitzer einen geringeren Zeitaufwand darstellt.

Als Nachteil der Inhalationstherapie bei Pferden ist anzusprechen, dass nicht das bei humanmedizinischen Patienten übliche „Atemschema“ umgesetzt werden kann. Asthmapatienten sollen bei Verwendung von Dosieraerosolen langsam und gleichmäßig so tief wie möglich einatmen und zehn Sekunden die Luft anhalten, vor der nächsten Ausatmung. Studien mit Kindern, die ebenso wie Pferde nicht aktiv ihr Atemmuster in der gewünschten Weise beeinflussen können, zeigten, dass bei diesen die durchschnittliche Lungendeposition einer inhalierten Salbutamol-Dosis nur 2% beträgt im Vergleich zu 19% bei Erwachsenen (Tal et al. 1996).

Als limitierende Faktoren für die vorliegende Studie sind die geringe Patientenzahl sowie das Fehlen einer Placebogruppe anzusprechen. Zudem wurden die Patienten in der Klinik haltungsoptimiert aufgestellt, wovon ein positiver Einfluss auf den Therapieerfolg zu erwarten ist. Da es sich beim verwendeten Patientengut aber nicht um Versuchspferde, sondern um Pferde in Privatbesitz handelte, wurde eine optimale Therapie angestrebt. Aufgrund der aktuellen, arzneimittelrechtlichen Bestimmungen in Deutschland konnte das Präparat im laufenden Klinikbetrieb nur eingeschränkt bei den Patienten angewendet werden, bei denen eine Umwidmung des Präparates nach § 56a (2) Arzneimittelgesetz möglich war (zum Beispiel bei vorberichtlich aufgetretenen Hufreherkrankung oder Therapieresistenz bei oraler Prednisolongabe).

Die in der vorliegenden Grundlagenstudie erzielten vielversprechenden Ergebnisse sollten unbedingt als Anlass dienen, den Einsatz des verwendeten Kombinationspräparates als Langzeit- und Notfalltherapie in weiteren Studien ausführlicher zu untersuchen.

Literatur

Baraniuk J. N., Ali M., Brody D., Maniscalco J., Gaumond E., Fitzgerald T., Wong G., Yuta A., Mak J. C., Barnes P. J., Bascom R., Troost T. (1997) Glucocorticoids induce beta2-adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 155, 704–710; DOI 10.1164/ajrcrm.155.2.9032216

Barton A. K., Heinemann H., Schenk I., Machnik M., Gehlen H. (2017) Influence of respiratory tract disease and mode of inhalation on detectability of budesonide in equine urine and plasma. *Am. J. Vet. Res.* 78(2), 244–50

Barnes P. J. (2002) Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 19, 182–191.

Bateman E. D., Boushey H. A., Bousquet J., Busse W. W., Clark T. J., Pauwels R. A., Pedersen S. E. (2004) Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 170, 836–844; DOI 10.1164/rccm.200401-0330C

Bateman E. D., Mahler D. A., Vogelmeier C. F., Wedzicha J. A., Patalano F., Banerji D. (2014) Recent advances in COPD disease management with fixed-dose long-acting combination therapies. *Expert. Rev. Respir. Med.* 8, 357–379; DOI 10.1586/17476348.2014.910457

Bullone M., Vargas A., Elce Y., Martin J. G., Lavoie J. P. (2017) Fluticasone/salmeterol reduces remodelling and neutrophilic inflammation in severe equine asthma. *Sci. Rep.* 7, 8843; DOI 10.1038/s41598-017-09414-8

Dauvillier J., Felipe M. J., Lunn D. P., Lavoie-Lamoureux A., Leclerc M., Beauchamp G., Lavoie J. P. (2011) Effect of long-term fluticasone treatment on immune function in horses with heaves. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 549–557; DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0717.x

Davis E., Rush B. R. (2002) Equine recurrent airway obstruction: pathogenesis, diagnosis, and patient management. *Vet. Clin. North. Am. Equine Pract.* 18, 453–467

Dowling P. M., Williams M. A., Clark T. P. (1993) Adrenal insufficiency associated with long-term anabolic steroid administration in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203, 1166–1169

Edington N., Bridges C. G., Huckle A. (1985) Experimental reactivation of equid herpesvirus 1 (EHV 1) following the administration of corticosteroids. *Equine Vet. J.* 17, 369–372

Eustace R. A., Redden R. R. (1990) Iatrogenic laminitis. *Vet. Rec.* 126, 586

Henrikson S. L., Rush B. R. (2001) Efficacy of salmeterol xinafoate in horses with recurrent airway obstruction. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218, 1961–1965

Korn S. H., Jerre A., Brattsand R. (2001) Effects of formoterol and budesonide on GM-CSF and IL-8 secretion by triggered human bronchial epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 17, 1070–1077

Leclerc M., Lavoie-Lamoureux A., Lavoie J. P. (2011) Heaves, an asthma-like disease of horses. *Respirology* 16, 1027–1046; DOI 10.1111/j.1440-1843.2011.02033.x

Mair T. S. (1996) Bacterial pneumonia associated with corticosteroid therapy in three horses. *Vet. Rec.* 138, 205–207

Mak J. C., Hisada T., Salmon M., Barnes P. J., Chung K. F. (2002) Glucocorticoids reverse IL-1beta-induced impairment of beta-adrenoceptor-mediated relaxation and up-regulation of G-protein-coupled receptor kinases. *Br. J. Pharmacol.* 135, 987–996; DOI 10.1038/sj.bjp.0704545

Mak J. C., Nishikawa M., Barnes P. J. (1995) Glucocorticosteroids increase beta 2-adrenergic receptor transcription in human lung. *Am. J. Physiol.* 268, L41–46; DOI 10.1152/ajplung.1995.268.1.L41

Mak J. C., Nishikawa M., Shirasaki H., Miyayasu K., Barnes P. J. (1995) Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta 2-adrenergic receptors in vivo. *J. Clin. Invest.* 96, 99–106; DOI 10.1172/jci118084

Munoz T., Leclerc M., Jean D., Lavoie J. P. (2015) Serum cortisol concentration in horses with heaves treated with fluticasone propionate over a 1 year period. *Res. Vet. Sci.* 98, 112–114; DOI 10.1016/j.rvsc.2014.12.013

Niedermaier G., Gehlen, H. (2009) Möglichkeiten der Inhalationstherapie zur Behandlung der chronisch obstruktiven Bronchitis des Pferdes. *Equine medicine* 25, 327–332

Pang L., Knox A. J. (2000) Synergistic inhibition by beta(2)-agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth-muscle cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 23, 79–85; DOI 10.1165/ajrcmb.23.1.3985

Partridge M. R., van der Molen T., Myrseth S. E., Busse W. W. (2006) Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC. Pulm. Med.* 6, 13; DOI 10.1186/1471-2466-6-13

Picandet V., Leguillette R., Lavoie J. P. (2003) Comparison of efficacy and tolerability of isoflupredone and dexamethasone in the treatment of horses affected with recurrent airway obstruction ('heaves'). *Equine Vet. J.* 35, 419–424

- Profita M., Gagliardo R., Di Giorgi R., Pompeo F., Gjomarkaj M., Nicolini G., Bousquet J., Vignola A. M. (2005) Biochemical interaction between effects of beclomethasone dipropionate and salbutamol or formoterol in sputum cells from mild to moderate asthmatics. *Allergy* 60, 323–329; DOI 10.1111/j.1398-9995.2005.00702.x
- Roth M., Johnson P. R., Rudiger J. J., King G. G., Ge Q., Burgess J. K., Anderson G., Tamm M., Black J. L. (2002) Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 360, 1293–1299; DOI 10.1016/s0140-6736(02)11319-5
- Ryu S. H., Kim B. S., Lee C. W., Yoon J., Lee Y. L. (2004) Glucocorticoid-induced laminitis with hepatopathy in a Thoroughbred filly. *J. Vet. Sci.* 5, 271–274
- Tal A., Golan H., Grauer N., Aviram M., Albin D., Quastel M. R. (1996) Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J. Pediatr.* 128, 479–484
- Usmani O. S., Ito K., Maneechotesuwan K., Ito M., Johnson M., Barnes P. J., Adcock I. M. (2005) Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172, 704–712; DOI 10.1164/rccm.200408-1041OC
- Weiler J. M., Nathan R. A., Rupp N. T., Kalberg C. J., Emmett A., Dorinsky P. M. (2005) Effect of fluticasone/salmeterol administered via a single device on exercise-induced bronchospasm in patients with persistent asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 94, 65–72; DOI 10.1016/s1081-1206(10)61288-4