

DER PRAKTISCHE TIERARZT

Zeitschrift für fortschrittliche Veterinärmedizin

Offizielles Organ des
Bundesverbandes
Praktischer Tierärzte e. V.

Heft 2, S. 108 ff.
82. Jahrgang 2001

SONDERDRUCK

Klinische Studie zur Wirk- samkeit und Verträglichkeit von N-Acetylcystein bei der Behandlung der COB/COPD des Pferdes

**H. Keller, A. Faulstich, M. Elker, M. Grell, S. Wuschko
und J. H. Rehders**

schlütersche

GmbH & Co. KG
VERLAG UND DRUCKEREI

Hans-Böckler-Allee 7
30173 Hannover
☒ Postfach 54 40
30054 Hannover
Telefax (05 11) 85 50-24 00
E-Mail: info@schluetersche.de
www.schluetersche.de
☎ (05 11) 85 50-0

Geschäftsbereich
Fach-Publikationen

Klinische Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von N-Acetylcystein bei der Behandlung der COB/COPD des Pferdes

H. Keller, A. Faulstich, M. Elker, M. Grell, S. Wuschko und J. H. Rehders

Praktischer Tierarzt 82: 2, 108-117 (2001)
© Schlütersche GmbH & Co. KG, Verlag und Druckerei
ISSN 0032-681 X

ZUSAMMENFASSUNG: Für die klinische Studie mit dem Mukolytikum N-Acetylcystein (NAC) standen 40 Pferde mit einer chronisch-obstruktiven Bronchitis an zwei Untersuchungs- und Behandlungsstandorten zur Verfügung. Diesen Pferden wurde entweder NAC als Pulver in zwei Tagesdosen von 10 bzw. 20 mg/kg Kgw. oder ein Placebo zweimal täglich über 20 Tage mit dem Kraftfutter verabreicht, wobei der randomisierte Doppelblindversuch je 15 Patienten mit den NAC-Applikationen (je 2×5 bzw. 2×10 mg/kg Kgw.) und zehn mit Placebo behandelte Tiere umfasste. Zur Überprüfung der Wirksamkeit wurden verschiedene klinische Zielkriterien wie Verflüssigung und Verminderung des Bronchialsekretes sowie labordiagnostische Kriterien wie Blutgasanalyse und Sekretzytologie herangezogen. Mit den vorgegebenen Parametern konnte die bronchosekretolytische Wirkung von NAC bei den Pferden nachgewiesen werden. Die therapeutisch effektivsten Resultate hinsichtlich der primären Zielvariablen „Sekretviskosität“ erzielte die Dosis von 20 mg/kg Kgw. NAC mit 80-prozentiger Erfolgsrate nach 20 Behandlungstagen. Mit 10 mg/kg Kgw. NAC konnte eine Verbesserung in 60 Prozent der Fälle erreicht werden. Hinsichtlich der sekundären Zielvariablen „Sekretmenge“ wies die NAC 10-Gruppe geringere Mengen Sekret auf als die NAC 20- und die Placebo-Gruppe, wobei die Relevanz dieses Befundes für sich allein schwer zu beurteilen ist. Bei der Akzeptanz- und Verträglichkeitsprüfung konnte bei keinem der 40 Pferde eine Ablehnung der geschmackskorrigierten Prüfmuster gesehen oder Unverträglichkeiten bzw. sonstige Nebenwirkungen im Verlauf der 20 Behandlungstage protokolliert werden. Auch die Blutbildkontrollen zeigten keine Normwertabweichungen. Die vorliegende Wirksamkeitsstudie von NAC weist bei COPD-erkrankten Pferden in den vorgegebenen Dosierungen einen ausreichenden (NAC 10-Gruppe) bis guten (NAC 20-Gruppe) mukolytischen Effekt auf das visköse Tracheobronchialsekret nach. NAC sollte in der Tagesdosis von 20 mg/kg Kgw. als Therapie zur Behandlung der chronisch-obstruktiven Bronchitis vorgesehen werden. Die klinische Studie zeigt weiterhin, dass nur eine mindestens zweiwöchige Behandlungsdauer zu Therapieerfolgen führt. In der Therapie der chronischen Bronchitis führt der mehrwöchige Einsatz von NAC zu einer deutlichen Besserung der Symptome beim Pferd und stellt eine äußerst sinnvolle Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten bei COPD-erkrankten Pferden dar.

Schlüsselwörter: COB/COPD, Acetylcystein, Behandlung, Pferd

Efficacy and tolerance study of acetylcysteine in the COB/COPD therapy in horses

SUMMARY: The efficacy and the tolerance of acetylcysteine was tested in forty horses suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD). For an application period of twenty days the horses were treated with daily oral doses of

10 mg/kg, 20 mg/kg body weight acetylcysteine or with a placebo. The total amount of placebo or acetylcysteine was given twice daily with the concentrated feed. The clinical trial was conducted as an randomised double blind study. In the first group 15 horses were treated with acetylcysteine 2×5 mg/kg bw, in a second group of 15 horses acetylcysteine was given at a dose of 2×10 mg/kg bw. A third group of 10 horses just received a placebo. Various clinical parameters were detected as fluidisation and reduction of the bronchial secretion, as well as blood gas analysis and secretory cytology for examining the efficacy of acetylcysteine. In this study we could show the bronchosecretolytic efficacy of acetylcysteine. Best results were obtained with acetylcysteine in the daily dose of 20 mg/kg bw in respect of the primary parameter "viscosity" (80 % success rate after 20 days of treatment with acetylcysteine), whereas just 60 per cent of the horses improved in the group treated with 10 mg/kg bw. In respect to the secondary parameter "volume of secretion" the group treated with 10 mg/kg acetylcysteine showed lower secretion volume than the group of horses medicated with 20 mg/kg acetylcysteine or the group receiving placebo. During the 20 days of therapy none of the horses showed any problems concerning the palatability or the digestibility. The study identified neither any rejection or adverse affects after any of the three treatments nor did the laboratory examination of blood show any deviations from normal values. This tolerance and efficacy study of acetylcysteine in horses showed an adequate (in the group received 10 mg/kg body weight) or good (in the group received 20 mg/kg body weight) mucolytic effect on the viscous tracheobronchial secretion. Hence in the treatment of equine chronic pulmonary disease a daily dose of 20 mg/kg bw should be recommended. The treatment period should be at least two weeks. Better mucolytic results will be obtained when acetylcysteine is given for several weeks. Therapy of horses suffered by COPD will be improved by NAC medication.

Key words: COP/COPD, acetylcysteine, therapy, horse

Einleitung

N-Acetylcystein (ACC/NAC) ist ein seit über 30 Jahren in der Humanmedizin eingesetztes und bewährtes Mukolytikum bei allen mit zähflüssigem Schleim verbundenen Atemwegserkrankungen. Es ist in der Humanmedizin in Form eines Granulates oder als Brausetablette zur ein- bis dreimaligen oralen Anwendung pro Tag sowie als Lösung für die intravenöse Applikation im Handel (Konrad et al. 1995). Alle chronischen Bronchitiden, Bronchiolitiden und die Mukoviszidose mit starker und gleichzeitiger hypervisköser Schleimansammlung in allen Atemwegen sind hier als Indikationen anzusehen, wobei akute Erkrankungen etwa 5-8 Tage und chronische Zustände über mehrere Wochen weitgehend nebenwirkungsfrei mit NAC behandelt werden. Als Nebenwirkungen sind beim Menschen selten Reizerscheinungen am Magen-Darm-Trakt und sehr selten allergische Reaktionen beobachtet worden. Nur bei der gleichzeitigen oralen Anwen-

derung von einigen Breitband-Antibiotika sind zur Verhinderung der inaktivierenden Interaktionen von NAC getrennte Applikationszeiten einzuhalten.

In Deutschland ist NAC derzeit als Arzneimittel noch nicht für die Veterinärmedizin zugelassen, wird aber durch Umwidmung der humanen Formulierung bei kleinen und großen Haustieren eingesetzt bzw. in der tierärztlichen Hausapotheke für den Einzelpatienten „Pferd“ durch Vermischen mit geschmackskorrigierenden Zusatzstoffen als Medikament hergestellt. Beim Pferd erkranken bis zu 50 Prozent der Tiere nach einer Virusinfektion an akuter Bronchitis, die häufig durch multifaktorielle Einwirkungen in chronische Erkrankungszustände übergeht. Die Ursachen hierfür sind bakterielle Sekundärinfekte, Allergene von Stallstaub, Pilzen und Futterpartikeln sowie genetische Faktoren und Bewegungsmangel der Pferde (Deegen 1986; Herholz et al. 1994; Marti et al. 1991; Sweeny et al. 1985; Zeitler 1986). Diese beim Menschen ähnlich verlaufenden chronischen Bronchitiden des Pferdes mit Clearancestörung und Hyperreagibilität führen neben Leistungsminderungen in 10 Prozent der Fälle zu asthmaartigen Dyspnoeanfällen mit lebensbedrohenden Bronchialspasmen. Das Behandlungsziel besteht in der Pferdepraxis im frühzeitigen Therapiebeginn beim Auftreten der ersten klinischen Anzeichen und wird mit diversen Sekretolytika versucht, wie Bromhexin, Dembrexin und teilweise in Kombination mit Antibiotika und Sulfonamiden. Bronchospasmen werden zusätzlich mit dem β_2 -Sympathomimetikum Clenbuterol behandelt (Keller 1984; Sasse 1995; Turgut u. Sasse 1989). Daneben kommen hochwirksame Depot-Glucocorticoide zum Einsatz (Deegen 1992; Keller 1981). Die Anwendung dieser Medikamente ist wegen der arzneimittelrechtlichen Vorschriften (Arzneimittelgesetz) und hinsichtlich des Pferdes als Lebensmittel lieferndes Tier (LMBG) sowie der Dopingrelevanz bei Sportpferden und den nicht unerheblichen Nebenwirkungen auf den Patientenorganismus (Gefahr der Hufrehe durch Glukokortikoide) problematisch oder verboten. Deshalb ist die Frage berechtigt, ob die Anwendung des beim Menschen weitgehend nebenwirkungsfreien mukolytisch gut wirksamen N-Acetylcysteins für die orale Anwendung beim Pferd gegen pathologische Schleimansammlungen in den Atemwegen nicht gleichfalls möglich und unbedenklich ist. Bisher liegt nur eine Studie über die Wirksamkeit von NAC beim Pferd aus Italien vor, in der hohe Dosierungen von 10 mg/kg Körpergewicht parenteral und 20 mg/kg Kgw. oral eingesetzt wurden (Zanetti et al. 1993).

Toxikologie

Die Ergebnisse der Toxizitätsstudien belegen die geringe Toxizität von N-Acetylcystein (Bonanomi u. Gazzaniga 1980). Der LD₅₀-Wert beträgt bei oraler Gabe für die Maus 8 g/kg Kgw. und für die Ratte 6 g/kg Kgw. Bei intravenöser Verabreichung mit neutralisierter Lösung (pH 7) liegen die Werte bei 4,1 bzw. 2,3 mg/kg Kgw. für die Maus bzw. die Ratte. Außer gastrointestinalen Störungen wurden keine Hinweise auf spezifische Zielorgane gefunden.

Für die Studien zur subakuten Toxizität wurde Ratten vier Wochen lang bis zu 2 g N-Acetylcystein pro kg Körpergewicht täglich oral verabreicht. Für die chronischen Toxizitätsstudien erhielten Ratten 28 Wochen und Hunde 52 Wochen 1 g bzw. 0,3 g NAC je kg Körpergewicht. Es wurden keinerlei Veränderungen im Verhalten oder Gewicht der behandelten Tiere beobachtet. Die Laboruntersuchungen ergaben keinerlei pathologische Veränderungen, bei den Autopsien wurden keine pathologischen Läsionen festgestellt. Die Ergebnisse aus Studien an Ratten und Kaninchen zeigen, dass Acetylcystein zu keiner Beeinträchtigung der Gonadenfunktion, der Fertilitätsrate, der Entwicklung der Föten, der Geburt, des Säugens oder der Entwicklung der neugeborenen Tiere führt. Mutagene Wirkungen konnten ebenfalls nicht beobachtet werden.

NAC kann demnach als nahezu untoxische Substanz mit einer extrem großen therapeutischen Breite angesehen werden.

Pharmakologie

N-Acetylcystein vermindert durch reduktive Spaltung der Disulfidbrücken die Mukoviskosität der großen Schleimmoleküle und entfaltet nach oraler oder intravenöser Gabe eine bronchosekretolytische Wirkung. Daneben wirkt NAC auch mukolytisch auf Sekretansammlungen in den Nasennebenhöhlen und im Mittelohr. Die protektive Wirkung von N-Acetylcystein beruht auf einer direkten Entgiftung von Toxinen in den Atemwegen durch Reduktion (beispielsweise von Oxidantien) und Konjugation (z. B. Formaldehyd). Chemische Radikale können durch die reaktive SH-Gruppe gebunden und damit entgiftet werden. Dieser Mechanismus wird auch für eine gewisse entzündungshemmende Eigenschaft von NAC verantwortlich gemacht (Löscher et al. 1997).

Durch einen first-pass-Effekt in der Leber wird NAC nach oraler Applikation vor allem zu Cystein metabolisiert. Cystein unterstützt die intrazelluläre Entgiftung durch Glutathion. Das erklärt seine Wirkung als Antidot z. B. bei Paracetamol-Vergiftungen von Hund und Katze (Savides et al. 1985; St. Omer u. Valleroy 1981; St. Omer u. Mohammad 1984). Nach oraler Aufnahme von NAC werden beim Menschen schon eine halbe Stunde später hohe Plasmaspiegel und eine ausreichende Lungenkonzentration erreicht (Estler 1995). In der Veterinärmedizin sind Dosierungsangaben nur für den Hund (5 mg/kg Kgw.) und das Pferd (20 mg/kg Kgw.) bei zwei- bis dreimaliger täglicher oraler Applikation bekannt. Angaben über die notwendige Behandlungsdauer liegen jedoch nicht vor (Löscher et al. 1997; Summary report „Acetylcysteine“ der EMEA/CVMP).

Material und Methoden

Indikation und Zielsetzung

N-Acetylcystein wurde bei 40 Pferden mit chronischer obstruktiver Bronchitis (COB/COPD) in einer randomisierten Doppelblindstudie eingesetzt mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Verträglichkeit als Mukolytikum klinisch zu prüfen. Als primäre Zielvariable diente die endoskopisch sichtbare Verbesserung der Sekretviskosität während und nach einer 20-tägigen Behandlungsdauer. Als sekundäre Kriterien dienten die Bronchialsekretmenge, der Verlauf der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz und eine begleitende Tracheobronchial-Sekretzytologie. Zusätzlich wurde das klinische Allgemeinbefinden beurteilt.

Patientengut

Es wurden insgesamt 40 Pferde (Tab. 1) mit einer chronisch-obstruktiven Bronchitis des 2. bzw. 3. Grades in zwei Gruppen à 15 Tiere und eine Gruppe mit zehn Tieren in die klinische Prüfung einbezogen. Alle erkrankten Pferde mussten seit mindestens zwei Monaten Husten und/oder Nasenausfluss zeigen und eine Leistungsminderung aufweisen. Die endoskopische Eingangsuntersuchung der oberen Luftwege musste einen positiven Trachealbefund mit vermehrter und visköser Sekretansammlung und eine positiv veränderte Trachealbronchiale-

Tab. 1: Patientendaten

Anzahl	Rasse	Geschlecht		Alter (Jahre)	Gewicht (kg)
		M	W		
25	Warmblut	18	7	7-20	460-630
3	Araber	1	2	10-23	360-410
2	Vollblut	1	1	8-18	470-480
7	Traber	7		4-15	410-550
3	Kleinpferd	2	1	8-19	300-400
40		29	11	4-23	400-630

kret-Analyse aufweisen und/oder eine respiratorische Partialinsuffizienz der Blutgase zeigen. Die Pferde waren zudem mindestens 30 Tage vor Prüfungsbeginn nicht medikamentell vorbehandelt. Der Prüfungszeitraum der Untersuchungen erstreckte sich von März 1997 bis Januar 1998.

Klinische Untersuchung der Pferde

Vor Aufstallung der Prüflinge erfolgte die Labordiagnostik (Blutstatus, Kotuntersuchung, Blutgasanalyse, TBS-Analyse) auf Normzustände oder Erkrankungswerte, die klinische Untersuchung speziell der Atmungsorgane im Ruhezustand, während und nach einer Bewegungsbelastung aller Pferde an der Longe (5 min Schritt, 5 min Trab, 5 min Galopp) sowie die Endoskopie der oberen Luftwege. Diese klinischen Untersuchungen und Erhebungen von Befunddaten erfolgten mindestens zusätzlich an den Prüfungstagen 3, 7, 13 und 20.

Haltungsbedingungen

Alle Pferde wurden konventionell in Einzelboxen unter gehobenem Hygienestandard mit der gleichen Einstreu (Sägespäne/Stroh) und dem gleichen Futter (Hafer/Heu) wie im Heimatstall an den Prüfzentren aufgestellt. Die tägliche Bewegung der Prüflinge ist wie im Heimatstall von den Besitzern unter tierärztlicher Kontrolle durchgeführt worden.

Untersuchungsparameter

Die **Endoskopie** von Larynx, Trachea und der Bronchialaufzweigung erfolgte mit einem flexiblen Endoskop, teils unter Sedation mit Detomidine (20-40 µg/kg KG). Die Befundung der Sekretviskosität und der Sekretmenge ist nach dem Punktesystem von Dieckmann und Deegen (1988 u. 1990) durchgeführt worden.

Das **Trachealbronchial-Sekret** wurde während der Endoskopie mit einem Polyvenylkatheter über den Arbeitskanal des Endoskops im distalen Trachealabschnitt aspiriert. Die TBS-Proben wurden anschließend auf Objektträgern ausgestrichen, nach Pappenheim angefärbt und bei 500- bzw. 1000-facher Vergrößerung lichtmikroskopisch semiquantitativ untersucht.

Für die **Blutgasanalyse** wurde das Blut aus der punktierten Arteria carotis in zwei heparinisierte Kapillarröhrchen gewonnen und sofort auf PaO₂ und PaCO₂ untersucht und die alveolo-arterielle Druckdifferenz anhand des Mittelwertes nach Klein und Deegen (1986) errechnet.

Statistische Auswertung

Die während der Untersuchungszeit erhobenen klinischen Befunde wurden nach einem Punktesystem beurteilt und die Viskosität sowie die Menge des Trachealbronchial-Sekretes als Scoreangaben nach Standardformeln berechnet (Dieckmann u. Deegen 1988, 1990; Klein u. Deegen 1986). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen wurden mittels des nichtparametrischen Jonckhere-Terpstra-Tests untersucht. Die explorative Auswertung erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Auswertung der Blutgasanalysen ist statistisch deskriptiv vorgenommen worden.

Medikation, Dosierung und Behandlungsdauer

Die Prüfpräparate und die Placebomischung waren in gleichartig verpackten und beschrifteten Folien-Beuteln von der CP-Pharma GmbH, Burgdorf, zur Verfügung gestellt und in randomisierter Form den Prüfzentren und den Patienten zugeordnet worden. Die Gruppe A (NAC 10) aus 15 Pferden erhielt NAC 10 mg/kg Kgw., die Gruppe B (NAC 20) aus 15 Pferden NAC 20 mg/kg Kgw. und die Gruppe C aus 10 Pferden Placebos. Alle Tiere wurden zweimal täglich im Abstand von zwölf Stunden mit dem üblichen Kraftfutter über 20 Tage mediziert. Die Dosierung wurde in Anlehnung an die Untersuchung von Zanetti et al. (1993) gewählt, um eine Vergleichsmöglichkeit unserer Untersuchungen einer peroralen Medikation mit den Ergebnissen aus Italien erhalten zu können.

Ergebnisse

Akzeptanz und Verträglichkeit

Die Futterbeimischungen der Prüfkargen zum Kraftfutter wurden von allen 40 Pferden ohne Einschränkungen toleriert und bei jeder Mahlzeit ohne Reste und ohne Verzögerung aufgenommen. Keines der 40 Pferde zeigte Symptome von Unverträglichkeiten nach Aufnahme der Prüfsubstanz, wie Schmerzreaktionen, Inappetenz, Magen-Darm-Reizungen oder allergische Symptome. Auch das Allgemeinverhalten, die Körpertemperatur und die labormedizinischen Parameter wiesen keine Normabweichungen auf.

Wirksamkeit

Als primäre Zielvariable wurde die Viskosität des Tracheobronchialsekretes ausgewertet. In der Behandlungsgruppe NAC 10 verbesserte sich die Viskosität des Tracheobronchialsekretes nach 20 Behandlungstagen bei neun von 15 Tieren, bei sechs Tieren trat keine Besserung ein. In der Behandlungsgruppe NAC 20 verbesserte sich die Viskosität des Tracheobronchialsekretes nach 20 Behandlungstagen bei zwölf von 15 Tieren, bei drei Tieren trat keine Besserung ein. Bei den Pferden der Placebogruppe trat unter den Bedingungen der stationären Aufnahme in die Klinik bzw. die Pferde-Tierarztpraxis (Eliminationstherapie) bei fünf Tieren ebenfalls eine Verbesserung ein, vier Tiere zeigten keine Verbesserung, bei einem Pferd verschlechterte sich der Zustand.

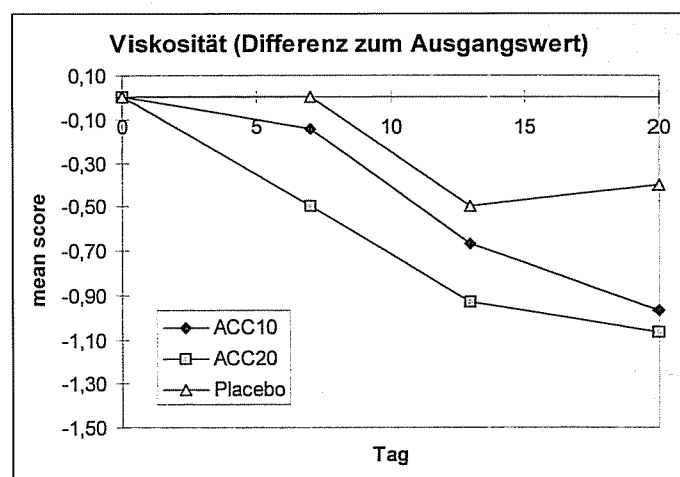


Abb. 1: Zeitverlauf der mittleren Scoredifferenzen der Viskosität

In Abbildung 1 ist der zeitliche Verlauf der mittleren Scoredifferenzen der Viskosität des Tracheobronchialsekretes aufgezeigt zum Tage Null. Die Scoredifferenzen gehen im Verlauf der Studie für die Behandlungsgruppe mit NAC stärker zurück als für die Placebogruppe, wobei die NAC 20-Gruppe den deutlichsten Rückgang aufweist. Dieses wurde im Jonckhere-Terpstra-Trendtest sowie im Mann-Whitney-U-Test statistisch belegt ($p < 0,05$).

Als sekundäre Zielvariablen wurden die Menge des Tracheobronchialsekretes, die Tracheobronchialsekret-Zytologie und die Parameter der Blutgasanalyse ausgewertet.

In der Behandlungsgruppe NAC10 hatte sich über den Behandlungszeitraum von 20 Tagen die Menge der Sekretansammlungen bei zwölf Tieren deutlich verringert, bei drei Tieren gab es keine Veränderungen gegenüber der Ausgangssituation. In der Behandlungsgruppe NAC 20 hatte sich über den Behandlungszeitraum von 20 Tagen die Menge der Sekretansammlungen bei sieben Tieren deutlich verringert, bei acht Tieren gab es keine Veränderung gegenüber der Ausgangssituation. In der Placebogruppe hatte sich unter den Bedingungen der stationären Aufnahme in die Klinik bzw. die Pferde-Tierarztpraxis (Eliminationstherapie) über den Be-

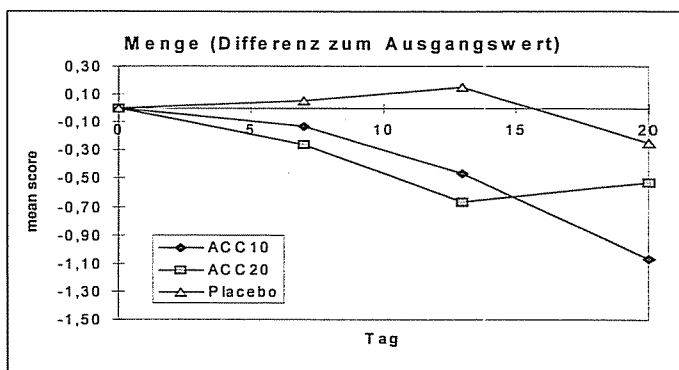


Abb. 2: Zeitverlauf der mittleren Scoredifferenzen der Menge des Tracheobronchialsekretes

handlungszeitraum von 20 Tagen die Menge der Sekretansammlungen bei fünf Tieren (50 %) deutlich verringert, bei fünf Tieren gab es keine Veränderungen gegenüber der Ausgangssituation. Die Menge des Tracheobronchialsekretes im zeitlichen Verlauf der mittleren Scoredifferenzen zum Tag Null zeigt Abb. 2.

Wie ersichtlich ist, haben die Pferde der Placebogruppe eine etwas verminderte Menge des Tracheobronchialsekretes zu Beginn der Studie (Zunahme der Scoredifferenz), während es bei den NAC-behandelten Tieren zu einer kontinuierlichen Zunahme (Abnahme der Scoredifferenz) im Verlauf der Studie kommt; bei der NAC 20 Gruppe bleibt die Menge ab Tag 13 allerdings konstant.

Der Jonckhere-Terpstra-Trendtest ergibt am Tag 13 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$.

Die Prüfung auf Unterschied für die NAC-Behandlungsgruppen einzeln gegen Placebo ergibt für die Behandlungsgruppe NAC 10 am Tag 20 und für die Behandlungsgruppe NAC 20 am Tag 13 einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Placebo.

Auch für die Parameter der Menge des Tracheobronchialsekretes sind mit beiden Testverfahren, sowohl im Jonckhere-Terpstra-Trendtest wie auch im Mann-Whitney-U-Test, signifikante Unterschiede nachgewiesen worden.

Die Auswertung der Tracheobronchialsekret-Zytologie zeigt hingegen keine nennenswerten Veränderungen der Zellen bei den Pferden im Prüfungszeitraum.

Unmittelbar vor Behandlungsbeginn sind neutrophile Granulozyten und Makrophagen bei nahezu allen Tieren im Zellbild häufig auftretend bzw. im Zellbild dominierend. Auch Epithelzellen, mit und ohne Zilien sind häufig im Zellbild vertreten. Becherzellen sind nur bei vier Tieren häufig und Curschmann-Spiralen nicht oder selten festgestellt worden. Dieser Zustand ändert sich nicht wesentlich über den Behandlungszeitraum. Betrachtet man die drei Behandlungsgruppen, so sind sowohl zu Beginn der Prüfung als auch am Ende der Prüfung keine nennenswerten Unterschiede erkennbar. Bei drei Tieren der Behandlungsgruppe NAC 10 und bei zwei Tieren der Behandlungsgruppe NAC 20 treten am 20. Behandlungstag auch Becherzellen häufig im Zellbild auf. Dieses weist auf eine Erholung der Atemwegsschleimhaut hin.

Bei der Blutgasanalyse der Pferde in Ruhe sind die alveolarterielle Sauerstoffdifferenz ($A-aD_{O_2}$), der arterielle Sauerstoffpartialdruck (Pa_{O_2}) und der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (Pa_{CO_2}) als Einzelwerte und als Scoredifferenzen nach Behandlungsgruppen erfasst worden. Auffällig ist die starke Streuung der Einzeltierwerte während des Untersuchungszeitraumes. Trotzdem ist bei den Scoredifferenzen eine leicht positive Tendenz für die Sauerstoffdifferenz in der NAC 20-Behandlungsgruppe abzulesen. Bei den zwei anderen Gruppen ist eine Aussage nicht möglich.

Diskussion

Die chronisch-obstruktive Bronchitis (COB) ist eine haltungsbedingte Erkrankung und multifaktoriell bedingt. Chronische, zu Beginn oft klinisch unauffällig verlaufende Atemwegserkrankungen und deren Behandlung sind beim Pferd ein immer wieder vorkommendes Problem im Praxisgeschehen. Husten und Leistungseinschränkungen geben oft Anlass zur Untersuchung und Behandlung (Deegen 1987 u. 1992; Keller 1981; Sasse 1995).

Ein einheitliches Therapieschema für jedes Pferd ist nicht anwendbar, wenngleich einheitliche Grundzüge für eine Therapie anzusetzen sind. Haltung, Ernährung und Umwelt spielen eine wichtige Rolle. Wesentlich für den Therapieerfolg ist die Optimierung der Haltungsbedingungen (Zeitler 1986), wie dies möglicherweise auch in den Stallungen der Pferdeklinik und der Pferde-Tierarztpraxis der Fall war (Eliminationstherapie).

In die Prüfung wurden insgesamt 40 Patienten in zwei Prüfzentren einbezogen. Bei den Patienten handelte es sich um eine bezüglich Alter, Geschlecht und Rasse heterogene Gruppe. Diese entsprach damit einem repräsentativen Durchschnitt der sich zumeist in Privathaltung befindlichen Pferde, die hauptsächlich als Reit- und Freizeitpferde genutzt werden. Hinsichtlich der Ausgangssituation bestanden zwischen beiden Prüfzentren keine prüfungsrelevanten Unterschiede. Bei der Bewertung der Wirksamkeit muss berücksichtigt werden, dass alle Tiere zur Behandlung in der Tierklinik bzw. in den Stallungen der Tierarztpraxis untergebracht wurden. Dadurch waren die Tiere möglichen belastenden Einflüssen des Heimastalles, wie ungünstigen Stallverhältnissen, schlechtem Stallklima, Stallstaub und anderen nicht allergenen Noxen, entzogen. Diese sog. Eliminationstherapie hat auch bei den Tieren der Placebogruppe zur Verbesserung der Krankheitssituation geführt. Dies zeigt sich insbesondere in der etwas verminderten Sekretviskosität. Auch das klinische Allgemeinbefinden aller Probanden war schon nach wenigen Tagen gebessert und zeigte sich besonders bei den schwerer erkrankten COPD-Pferden im Ruhezustand mit geringerer Dyspnoe und Abschwächung von Husten und auskultatorischen Atemgeräuschen. Die Behandlung in der Klinik bzw. in den Stallanlagen der Tierarztpraxis erlaubte zugleich eine weitgehende Standardisierung der Prüfbedingungen (Haltung, Fütterung, Behandlungen usw.) während der Prüfung. Unvermeidbar waren jedoch meteorologische Schwankungen.

In der vorliegenden Studie wurde NAC in einem randomisierten Doppelblindversuch als Pulver in einer Dosierung von 10 bzw. 20 mg/kg Kgw. sowie ein Placebo bei 40 Pferden eingesetzt. Die Behandlung mit den Prüfmedikationen erfolgte über 20 Tage in zwei Tagesdosen über das Kraftfutter.

Bei der Akzeptanz- und Verträglichkeitsprüfung konnte bei keinem der 40 Pferde eine Ablehnung der Prüfmuster gesehen bzw. Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen im Verlauf der 20 Behandlungstage protokolliert werden. Auch die Blutbildkontrollen zeigten keine Normwertabweichungen.

In Bezug auf die Sekretviskosität bringt die 20-tägige Behandlungsdauer mit einer Dosierung von täglich 20 mg N-Acetylcystein pro kg Kgw. den besten Behandlungserfolg. Eine Verminderung der Sekretmenge war bei dieser Dosierung in 47 Prozent der Fälle registriert worden. Dies kann unmittelbar darauf zurückzuführen sein, dass eine verminderte Sekretviskosität zunächst die Gesamtschleimmenge der Gruppe erhöht und die Tiere vermehrt Schleim abhusten.

In Bezug auf die Sekretmenge ergibt sich in der Behandlungsgruppe NAC 10 nach 20-tägiger Behandlung der beste Behandlungserfolg. Eine Verminderung der Sekretviskosität ist in dieser Behandlungsgruppe nach 20-tägiger Behandlung in 60 Prozent der Fälle festgestellt worden. Da die Gesamtschleimmenge der Gruppe nicht messbar ist, kann über die gelöste und abgesonderte Sekretmenge durch die Endoskopie nur eine indirekte Aussage getroffen werden.

Wichtig für den Behandlungserfolg ist, dass sich der angesammelte zähe Schleim löst und schließlich abgesondert wird. Dieses Ergebnis kann sich gleichzeitig in verringerter Sekretviskosität wie auch in damit einhergehender vermehrter Schleimabsonderung äußern.

Bestätigt wird dies durch die Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Untersuchungen der Viskosität und der Menge des Tracheobronchialsekretes (Abb. 1 u. 2).

Hinsichtlich der sekundären Zielvariable „Sekretmenge“ wies die NAC 10-Gruppe geringere Mengen auf, als die NAC 20- und die Placebo-Gruppe. Es muss hier jedoch in Frage gestellt werden, ob diese Zielvariable allein geeignet ist, einen Behandlungserfolg nachzuweisen. Eine starke Verflüssigung von zähem Schleim durch eine sehr gute mukolytische Wirkung von NAC kann die Schleimmenge zunächst erhöhen, sodass bei Einsatz des Mukolytikums nicht unbedingt eine Abnahme der Sekretmenge zu beobachten ist. Vermutlich bedingt die bessere mukolytische Wirksamkeit in der NAC 20-Gruppe transient eine Erhöhung der Sekretmenge, sodass in der NAC 10-Gruppe wegen der schwächeren mukolytischen Wirkung die Sekretmenge geringer war. Dieses lässt die Diskussion zu, ob ein längerer Einsatz von NAC bei chronischen Atemwegserkrankungen sinnvoll wäre.

Die statistische Auswertung der Tracheobronchialsekret-Zytologie zeigte bei allen NAC-behandelten Pferden keine nennenswerten Veränderungen der Zellen im Prüfungszeitraum. Dies ist auch bei der relativ kurzen Behandlungsdauer dieser chronischen Erkrankung nicht zu erwarten gewesen. Im übrigen ist der Aussagegrad der leicht durchführbaren TBS-Zytologie über den Erkrankungszustand eines Pferdes weit geringer als ein Sekretbefund aus der risikoreicheren bronchoalveolären Lavage, die bei einer solchen klinischen Studie wie auch für die Routinediagnostik nicht in Frage kommt (Dieckmann u. Deegen 1990; Schusser et al. 1999).

Die Ergebnisse der Blutgasanalyse sind nur schwer zu interpretieren, da sich zwischen den Behandlungsgruppen keine klaren Unterschiede zeigen. Nach Klein und Deegen (1986) gibt es neben dem die Blutgaswerte erheblich beeinflussenden Barometerdruck noch weitere Faktoren, die alle in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Dennoch ist festzu-

stellen, dass sich nach 20-tägiger Behandlung in der Behandlungsgruppe NAC 20 die Situation in Bezug auf die alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz als Zeichen einer verbesserten Lungenventilation gebessert hat.

N-Acetylcystein ist eine im Tierkörper natürlicherweise vorkommende Substanz und besitzt sowohl bei Tieren als auch beim Menschen eine sehr geringe Toxizität. Aufgrund dieser geringen Toxizität wurde Acetylcystein vom CVMP in Anhang II der EU-Richtlinie 2377/90 eingeteilt, was bedeutet, dass für die Substanz eine Evaluierung von Rückstandshöchstmengen (MRL-Werte) nicht notwendig ist – eine Wartezeit für mit NAC behandelte Pferde entfällt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass Acetylcystein zur unterstützenden Behandlung chronischer Bronchitiden als Mukolytikum beim Pferd sehr gut geeignet ist. Umfangreiche Erfahrungen bei der Anwendung von Acetylcystein in der Humanmedizin, eine bereits vorliegende Zulassung als Tierarzneimittel in Italien (Zanetti et al. 1993) und die vorliegenden Prüfergebnisse können die gute mukolytische Wirksamkeit und sehr gute Verträglichkeit bestätigen. In der Dosierung von 20 mg NAC pro kg Ggw. werden die Sekretviskosität sowie die Sekretmenge über einen Zeitraum von 13 bzw. 20 Tagen signifikant positiv beeinflusst.

Da auch aus dem Humanbereich keine negativen Wechselwirkungen mit anderen Expektorantien bekannt sind, ist der gleichzeitige Einsatz mit den für das Pferd zugelassenen Präparaten Bromhexin und Dembrexin sowie dem β_2 -Adrenergikum Clenbuterol zur Anregung der Ziliertätigkeit, sekretomotorischen Wirkungsverbesserung und Bronchospasmodolyse möglich und sinnvoll. Die bekannte antioxidative Eigenschaft und somit wirkungsmindernde Reaktion von NAC auf einige Breitband-Antibiotika ist auch beim Pferd zu beachten und der Hinweis zu geben, dass bei gleichzeitiger oraler Applikation von Oxytetracyclin-Präparaten eine zeitlich getrennte Verabreichung notwendig ist.

Für den andauernden Erfolg einer Bronchitisbehandlung sind neben einer geeigneten mukolytischen Therapie, die Optimierung der Futterqualität und der Haltungsbedingungen, wie Fütterung von gewaschenem Heu, staubarme Umgebung und gute Frischluftzufuhr im Stall essentiell.

Literatur

1. BONANOMI, L. und A. GAZZANIGA: Untersuchungen über Toxikologie, Pharmakokinetik und Metabolismus von Acetylcystein, Therapiewoche 30, 1926-1936 (1980).
2. DEEGEN, E.: Das chronisch lungenkranke Pferd und sein Einsatz im Sport. Prakt. Tierarzt 68, Coll. vet., 15-19 (1987).
3. DEEGEN, E.: Entwicklung oder Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen des Pferdes in den letzten 20 Jahren. Symposium Ventipulmin 2000 am 21. September 1992, Boehringer Ingelheim (1992).
4. DIECKMANN, M. und E. DEEGEN: Wirkungsnachweis eines Sekretolytikums (Ambroxol) anhand zytologischer Untersuchungen des Tracheobronchialsekretes beim Pferd. Vortrag 10. Arbeitstagung DVG, Wiesbaden, Pferdekrankheiten, 241-259 (1988).
5. DIECKMANN, M. und E. DEEGEN: Klinische Bedeutung der Tracheobronchialsekretologie, Pferdeheilkunde 6, 101-110 (1990).
6. ESTLER, C.-J.: In: Pharmakologie und Toxikologie. Verlag Schattauer Stuttgart und New York, 4. Aufl. (1995).
7. HERHOLZ, C., M. WEISHAUPT, H. LAUK, R. STRAUB und D. LEADON: Die Beeinflussung der Leistung im submaximalen Belastungsbereich durch den Gesundheitszustand der Lunge beim Pferd. Pferdeheilkunde 10, 419-422 (1994).
8. KAUP, F.-J., W. DROMMER, C. IREGUI, E. DEEGEN und H.-A. SCHOON: Licht- und elektronenmikroskopische Befunde bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis. Vortrag 9. Arbeitstagung DVG, Münster, Pferdekrankheiten, 113-123 (1985).
9. KELLER, H.: Zur Therapie der chronischen Bronchitis. Prakt. Tierarzt 62, 209-214 (1981).
10. KELLER, H.: Klinische Erfahrungen mit der Ventipulmin-(Clenbuterol)-Behandlung bronchitiskranker Pferde – Untersuchungen zur Dosisreduzierung. Tierärztl. Umschau 39, 653-656 (1984).
11. KLEIN, H.-J. und E. DEEGEN: Beurteilung von Blutgasparametern des arteriellen Blutes von Pferden unter besonderer Berücksichtigung der alveoloarteriellen Sauerstoffdifferenz. Pferdeheilkunde 2, 331-336 (1986).
12. KONRAD, F., M. H. SCHEONBERG, H. WIEDMANN, J. KILIAN und M. GEORGIEFF: Die Applikation von N-Acetylcystein als Antioxidans und Mukolytikum bei beatmeten Intensivpatienten. Anaesthesist 44, 651-658 (1995).
13. LÖSCHER, W., F. R. UNGEMACH und R. KROKER: In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Verlag P. Parey Berlin, 3. Aufl., 184-185 (1997).
14. MARTI, E., H. GERBER, G. ENICH, J. OULEHLA und S. LAZARY: The genetic basis of equine allergic respiratory disease. Vet. Rec. 122, 106-108 (1991).
15. SASSE, H. H. L.: C.O.P.-Prognose und Behandlungsmaßnahmen. Prakt. Tierarzt 76, Coll. vet. 66-69 (1995).
16. SAVIDES, M. C., F. W. OEHME und H. W. LEIPOLD: Effects of various antidotal treatments on acetaminophen toxicosis and biotransformation in cats. Am. J. Vet. Res. 46, 1485-1489 (1985).
17. SCHÜSSER, G. F., M. WIEGAND und A. RUHLAND: Technik und Differentialzellbild der bronchoalveolären Lavage bei Pferden mit COPD. Prakt. Tierarzt 80, 601-604 (1999).
18. ST. OMER, V. und L. L. VALLEROY: Acetaminophen (paracetamol) poisoning in cats. A new and specific antidote (acetylcysteine). Vet. Med. Rev. 2, 2-3 (1981).
19. ST. OMER, V. und F. K. MOHAMMAD: Effect of antidotal N-acetylcysteine on the pharmacokinetics of acetaminophen in dogs. J. Vet. Pharmacol. Therap. 7, 277-281 (1984).
20. SWEENEY, C. R., J. BEACH und K. A. W. ROBY: Bacterial isolates from tracheobronchial aspirates of healthy horses. Am. J. Vet. Res. 46, 2562-2565 (1985).
21. TURGUT, K. und H. H. L. SASSE: Influence of Clenbuterol on mucociliary transport in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. Vet. Rec. 125, 526-530 (1989).
22. ZANETTI, G., M. DONDI, P. PREDIERI und L. VECCHIETI: Treatment of Bronchopulmonary disease in the horse with high doses of n-acetylcysteine. Ippologia, Anno 4, n. 3., September 1993, 69-78 (1993).
23. ZEITLER, M. H.: Staub-, Keim- und Schadgasgehalt in der Pferdestallluft unter besonderer Berücksichtigung der FLH (Farmer's lung hay) – Antigene. Tierärztl. Umschau 41, 839-845 (1986).
24. Summary Report „Acetylcysteine“ der EMEA/CVMP.

Anschrift der Autoren: Prof. Dr. Horst Keller, Scheelestr. 2, 12209 Berlin; Dr. Andreas Faulstich/Marlis Elker, Am Champagnerberg, 14476 Seeburg; Martin Grell, Treskowallee 129, 10318 Berlin; Dr. Silvio Wuschko, Biopharm GmbH, Bitterfelder Str. 191, 12681 Berlin; Dr. Jan Hinnerk Rehders, CP-Pharma GmbH, Ostlandring 13, 31303 Burgdorf