

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Johannes Handler

Medikamenteneinsatz bei der Stute
während der Gravidität

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Barbara Christine Dobler
aus München

München 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Wichtiger Hinweis:

Die in dieser Arbeit präsentierten Daten zu Anwendung und Dosierung von Medikamenten während der Trächtigkeit bei der Stute sind das Ergebnis einer Literaturrecherche und spiegeln nicht persönliche Erfahrungen der Verfasserin wider. Sie sind als Orientierungshilfe für im kurativen Einsatz tätige Tierärztinnen und Tierärzte gedacht. Obwohl alle Angaben mehrfach überprüft wurden, wird jede Haftung der Verfasserin für eventuell durch die Anwendung von Medikamenten bei trächtigen Stuten auftretende Schäden ausgeschlossen. Es wird an dieser Stelle auch auf die Einhaltung der einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen hingewiesen.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. Handler

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Zerbe

Tag der Promotion: 11. Februar 2012

Meinen Eltern
und meinem Sohn Maximilian

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	13
II.	LITERATURÜBERSICHT	14
1.	Physiologie der Trächtigkeit der Stute	14
1.1.	Embryonalphase	14
1.2.	Fetalphase	14
2.	Störungen der Trächtigkeit der Stute	15
2.1.	Embryonale Mortalität	15
2.1.1.	Endometrium	15
2.1.2.	Gelbkörperfunktion	16
2.1.3.	Alter der Stute	17
2.1.4.	Fohlenrosse	17
2.2.	Fetale Mortalität	17
2.2.1.	Virale Aborte	17
2.2.2.	Bakterielle Aborte	18
2.2.3.	Mykogene Aborte	18
2.2.4.	Zwillingsgravidität	18
2.2.5.	Trächtigkeit im Uteruskörper	19
2.2.6.	Schädigung der Nabelschnur	19
2.2.7.	Störungen der Plazentafunktion	19
3.	Teratogene Effekte	19
III.	MATERIAL UND METHODEN	21
IV.	ERGEBNISSE	22
1.	ZNS- wirksame Medikamente	22
1.1.	Narkotika und Anästhetika	22
1.1.1.	Inhalationsnarkotika	23
1.1.1.1.	Halothan	23
1.1.1.2.	Isofluran	25
1.1.2.	Injektionsnarkotika	26
1.1.2.1.	Barbiturate	27
1.1.2.1.1.	Methohexital	27

1.1.2.1.2.	Pentobarbital	28
1.1.2.1.3.	Thiamylal	28
1.1.2.1.4.	Thiopental	30
1.1.2.1.5.	Chloralhydrat	31
1.1.2.2.	Propofol	32
1.1.3.	Injektionsanästhetika	33
1.2.	Sedativa und Hypnotika	35
1.2.1.	Benzodiazepine	35
1.2.2.	Neuroleptika	37
1.3.	Analgetika	40
1.3.1.	Sedativ-hypnotische Analgetika	40
1.3.1.1.	Detomidin	40
1.3.1.2.	Xylazin	44
1.3.2.	Opioide	47
1.3.2.1.	Piperidin-Derivate	47
1.3.2.1.1.	Fentanyl	48
1.3.2.1.2.	Levomethadon	49
1.3.2.1.3.	Pethidin	50
1.3.2.2.	Partialagonisten	51
1.3.2.2.1.	Butorphanol	52
1.3.2.2.2.	Pentazocin	53
1.3.2.3.	Opioidantagonisten	54
1.3.3.	Morphin	55
1.4.	Analeptika	56
1.5.	Antidepressiva	57
1.5.1.	Clomipramin	57
1.5.2.	Imipramin	58
1.6.	Antiepileptika	59
1.6.1.	Carbamazepin	59
1.6.2.	Gabapentin	60
1.6.3.	Phenobarbital	61
1.6.4.	Primidon	63
1.7.	Guaifenesin	64

2.	Medikamente, die das vegetative Nervensystem beeinflussen	66
2.1.	Medikamente, die das parasympathische Nervensystem beeinflussen	67
2.1.1.	Obidoxim	67
2.1.2.	Parasympatholytika	67
2.1.2.1.	Atropin	67
2.1.2.2.	Ipratropium	69
2.1.3.	Dantrolen	70
2.1.4.	Parasympathomimetika	71
2.1.4.1.	Bethanechol	71
2.1.4.2.	Pilocarpin	72
2.1.4.3.	Neostigmin	73
2.2.	Medikamente, die das sympathische Nervensystem beeinflussen	74
2.2.1.	Sympathomimetika	74
2.2.1.1.	Adrenalin	74
2.2.1.2.	Noradrenalin	75
2.2.1.3.	Etilefrin	76
2.2.1.4.	Norfefefrin	77
2.2.1.5.	Phenylephrin	78
2.2.1.6.	Romifidin	79
2.2.1.7.	Isoxsuprin	79
2.2.2.	Sympatholytika	80
2.2.2.1.	Phenoxybenzamin	81
2.2.2.2.	Propranolol	81
2.2.2.3.	Timolol	82
2.2.2.4.	Tolazolin	83
2.2.2.5.	Yohimbin	84
3.	Lokalanästhetika	84
3.1.	Lidocain	85
3.2.	Procain	86
4.	Chemotherapeutika	87
4.1.	Aminoglykosid-Antibiotika	87

4.1.1.	Amikacin	87
4.1.2.	Gentamicin	88
4.1.3.	Kanamycin	91
4.1.4.	Neomycin	91
4.1.5.	Streptomycin	92
4.1.6.	Tobramycin	93
4.2.	Beta-Lactam-Antibiotika	94
4.2.1.	Penicilline	95
4.2.1.1.	Ampicillin	95
4.2.1.2.	Amoxicillin	96
4.2.1.3.	Benzyl-/Procainpenicillin	97
4.2.1.4.	Oxacillin	100
4.2.1.5.	Ticarcillin	100
4.2.2.	Cephalosporine	101
4.2.2.1.	Cefoxitin	101
4.2.2.2.	Cefotaxim	102
4.2.2.3.	Ceftiofur	102
4.3.	Makrolid-Antibiotika	103
4.3.1.	Azithromycin	104
4.3.2.	Erythromycin	104
4.4.	Chloramphenicol	105
4.5.	Gyrasehemmer	106
4.5.1.	Enrofloxacin	107
4.5.2.	Marbofloxacin	107
4.6.	Polymyxin B	108
4.7.	Tetrazykline	109
4.8.	Nitrofurazon	110
4.9.	Metronidazol	111
4.10.	Trimethoprim-Sulfonamide	111
5.	Kardiovaskuläre Pharmaka	116
5.1.	Herzwirksame Glykoside	116

5.1.1.	Digoxin	116
5.1.2.	Strophantin	118
5.2.	Weitere positiv inotrope Pharmaka	119
5.2.1.	Dobutamin	119
5.2.2.	Dopamin	120
5.3.	Antiarrhythmika	121
5.3.1.	Chinidin	121
5.3.2.	Phenytoin	122
5.3.3.	Propafenon	123
5.3.4.	Verapamil	124
6.	Antiphlogistika	125
6.1.	Glucocorticoide	125
6.1.1.	Betamethason	125
6.1.2.	Cortisol	127
6.1.3.	Dexamethason	128
6.1.4.	Flumethason	132
6.1.5.	Prednisolon	133
6.2.	Nicht steroidale Antiphlogistika	134
6.2.1.	Acetylsalicylsäure	134
6.2.2.	Flunixin und Meclofenaminsäure	135
6.2.3.	Propionsäurederivate	141
6.2.3.1.	Ketoprofen	141
6.2.3.2.	Naproxen	142
6.2.3.3.	Vedaprofen	143
6.2.4.	Saure Enole	144
6.2.4.1.	Metamizol	144
6.2.4.2.	Phenylbutazon	145
6.3.	Diphenhydramin	146
6.4.	Lokal wirksame Entzündungshemmer	147
6.4.1.	DMSO	147
6.4.2.	Orgotein	148
7.	Heparin	149

8.	Antimykotika	149
8.1.	Polyen-Antibiotika	150
8.1.1.	Amphotericin B	150
8.1.2.	Natamycin	151
8.2.	Azole	151
8.2.1.	Clotrimazol	152
8.2.2.	Enilconazol	152
8.2.3.	Itraconazol	153
8.2.4.	Ketoconazol	153
8.2.5.	Miconazol	154
8.3.	Flucytosin	155
8.4.	Griseofulvin	155
9.	Antiparasitika	157
9.1.	Anthelminthika	157
9.1.1.	Nematocida	157
9.1.1.1.	Dichlorvos	157
9.1.1.2.	Benzimidazole	158
9.1.1.2.1.	Febantel	158
9.1.1.2.2.	Fenbendazol	159
9.1.1.2.3.	Mebendazol	160
9.1.1.2.4.	Oxfendazol	161
9.1.1.2.5.	Thiabendazol	161
9.1.1.3.	Piperazin	162
9.1.1.4.	Pyrantel	162
9.1.1.5.	Diethylcarbamazin	163
9.1.2.	Praziquantel	164
9.1.3.	Triclabendazol	165
9.2.	Haemoprotozoika	165
9.2.1.	Isometamidium	166
9.2.2.	Imidocarb	166
9.2.3.	Phenamidin	167
9.2.4.	Suramin	167
9.3.	Macrolide	168

9.3.1.	Ivermectin	168
9.3.2.	Moxidectin	169
9.4.	Permethrin	170
10.	Bronchial wirksame Medikamente	171
10.1.	Mukolytika	171
10.1.1.	Acetylcystein	171
10.1.2.	Bromhexin	172
10.1.3.	Dembrexin	172
10.2.	Analeptika	173
10.2.1.	Lobelin	173
10.2.2.	Theophyllin	174
10.3.	Clenbuterol	175
11.	Pharmaka der Niere	178
11.1.	Diuretika	178
11.1.1.	Benzothiadiazine	178
11.1.1.1.	Bendroflumethiazid	179
11.1.1.2.	Hydrochlorothiazid	180
11.1.2.	Schleifendiuretika	181
11.1.2.1.	Bumetanid	181
11.1.2.2.	Furosemid	182
11.2.	ADH	182
12.	Endokrin wirksame Medikamente	183
12.1.	Hypophysenhormone	183
12.1.1.	ACTH	183
12.1.2.	TSH	185
12.1.3.	TRH	185
12.2.	Schilddrüsenhormone	186
12.3.	Steroide	187
12.3.1.	Trilostan	187
12.3.2.	Gestagene	188
12.3.2.1.	Altrenogest	188
12.3.2.2.	Medroxyprogesteron	193

12.3.2.3.	Progesteron	194
12.3.3.	Östrogene	198
12.3.3.1.	Östradiol	198
12.3.3.2.	Stilbestrol	199
12.4.	Insulin	201
12.5.	Melatonin	201
12.6.	Buserelin	202
12.7.	Prostaglandine	203
12.7.1.	Cloprostenol	203
12.7.2.	PGF2alpha und Dinoprost	205
12.8.	HCG	212
12.9.	Oxytocin	213
13.	Gastrointestinale Medikamente	224
13.1.	Magenwirksame Pharmaka	225
13.1.1.	Pharmaka mit Einfluss auf die Magensäuresekretion	225
13.1.1.1.	Histaminhemmer	225
13.1.1.1.1.	Cimetidin	225
13.1.1.1.2.	Ranitidin	226
13.1.1.2.	Omeprazol	227
13.1.2.	Metoclopramid	228
13.2.	Darmwirksame Pharmaka	229
13.2.1.	Antidiarrhoika	229
13.2.1.1.	Loperamid	229
13.2.1.2.	Butylscopolamin	230
13.2.2.	Diocetylnatriumsulfosuccinat	230
V.	DISKUSSION	232
1.	Indikationen für einen Medikamenteneinsatz bei trächtigen Tieren	232
1.1.	Behandlung des Muttertieres	232
1.2.	Erhalt der Trächtigkeit	237
1.3.	Einleitung der Geburt	238
1.4.	Abbruch der Trächtigkeit	239

2.	Probleme beim Einsatz von Medikamenten während der Trächtigkeit	240
2.1.	Unerwünschte Wirkungen auf die Trächtigkeit	240
2.2.	Unerwünschte Wirkungen auf den Konzeptus	243
3.	Gesetzliche Regelungen zum Einsatz von Medikamenten während der Trächtigkeit der Stute	246
4.	Konsequenzen für die tierärztliche Praxis	247
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	249
VII.	SUMMARY	250
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	251
IX.	ANHANG	273
X.	DANKSAGUNG	277

I. EINLEITUNG

Praktizierende Tierärzte und Kliniker geraten oft in die schwierige Lage, trächtige Stuten aufgrund ernster Erkrankungen medikamentös behandeln zu müssen. Nur von wenigen, für Pferde zugelassenen Wirkstoffen sind Daten hinsichtlich ihres teratogenen Potentials oder ihrer Abort auslösenden Wirkung bekannt. Das gilt auch für den Transfer von Medikamenten über die equine Plazenta. Die Ergebnisse von Studien bei anderen Tierarten können nicht ungeprüft übernommen werden, da oft schon die unterschiedlichen Plazentatypen gänzlich andere Reaktionen nach sich ziehen. Auf dieser Basis verzichten Pharmaunternehmen oft auf kostenintensive Untersuchungen und schließen eine Anwendung bei tragenden Stuten aus. Hiermit geraten die Tierärzte in das Spannungsfeld, zwischen der Notwendigkeit der Behandlung der Mutterstute und dem möglichen Risiko für ihren Fetus, abwägen zu müssen. Sie sind dann auf die spärlichen Hinweise in der wissenschaftlichen Literatur angewiesen, wobei es zumeist einer intensiven Literaturrecherche bedarf, an die relevanten Informationen zu gelangen. Diese Zeit hat der Tierarzt vor Ort nicht. Darüber hinaus fehlt es oft auch an der Verfügbarkeit von elektronischen und gedruckten Publikationen gleichermaßen. Damit tragen die praktizierenden Tierärzte das Risiko von behandlungsbedingten Missbildungen oder Aborten auf der einen und der Gesundheit der Mutterstute auf der anderen Seite. Insgesamt steht immer die Möglichkeit für hohe finanzielle Verluste sowie emotionale Belastungen für die Züchter im Raum.

Ziel dieser Literaturstudie ist es, alle relevanten und publizierten Daten zum Einsatz von Medikamenten bei der tragenden Stute zu erheben und in einer übersichtlichen, schnell verfügbaren Form für Kliniker sowie für praktizierende und in der Forschung tätige Tierärzte bereitzustellen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Physiologie der Trächtigkeit der Stute

Die Trächtigkeit der Stute dauert durchschnittlich 336 Tage. Sie beginnt nach der Belegung mit der Bildung der Zygote und endet mit der Geburt des Fohlens und der Austreibung der Nachgeburt. Man unterscheidet im Trächtigkeitsverlauf der Stute die Embryonalphase von der Fetalphase.

1.1. Embryonalphase

Die Embryonalphase beginnt mit der Konzeption am Tag 0. Die maternale Erkennung findet ab dem achten Tag der Gravidität statt. Die maternale Erkennung geht einher mit der durch den Embryo unterdrückten Prostaglandinsekretion des Endometriums. So wird die Regression des Corpus luteum cyclicum verhindert. Die Präimplantationsphase beginnt mit der Fixation der Fruchtanlage an Tag 16 und reicht bis Tag 36/38. In der Präimplantationsphase liegt bereits der Implantationsbeginn. Der Embryo nimmt eine feste Verbindung zum mütterlichen Endometrium auf. Die Embryonalphase endet mit der Bildung der Eihäute und der Anlage der Organe (Tag 39) (209 Aurich 2005, 267 Dietz und Huskamp 2005).

1.2. Fetalphase

Von Tag 40 an bis zur Geburt spricht man von der Fetalphase. Hierzu zählt die Ausbildung der endometrial cups ab dem Tag 40, die Entstehung der Mikroplazenta um den Tag 100 und letztlich ab dem Tag 150 die Phase der vollständig ausgebildeten Plazenta.

Bei der Implantation kommt es zur embryo-maternal Adhäsion, bei welcher sich Chorion- und Uterusepithel bis auf einen Interzellularspalt von 25nm annähern. Durch diese enge Verbindung wird ein aktiver Stoffaustausch ermöglicht, der zusätzlich noch durch Mikrovilli des Chorions gesteigert wird. Aus dem Choriongürtel, von welchem aus die Implantation startet, bilden sich Auswüchse, die ins Endometrium einwachsen. Man spricht von den endometrial cups. Zwischen Uterusepithel und Trophoblast entstehen schon früh Mikrovilli, die zu Makrovilli werden und durch Längenwachstum weiter an Größe zunehmen. Sie tragen Gefä-

ße, verzweigen sich und durch Fusion mehrerer Makrovilli entstehen Zottenbüschel, in die Mikrokarunkel des Endometriums ragen. Zusammen bilden sie Mikroplazentome, die bis zum 150. Tag der Gravidität über den gesamten Uterus verteilt sind. Von diesem Zeitpunkt an bis zur Geburt nimmt die Plazenta beachtlich an Größe zu, verändert sich aber sonst nicht weiter (209 Aurich 2005, 267 Dietz und Huskamp 2005).

2. Störungen der Trächtigkeit der Stute

Störungen der Gravidität können sowohl in der Embryonal- als auch in der Fetalphase auftreten. Stirbt der Konzeptus während den ersten 40 Tagen der Trächtigkeit ab, so spricht man vom frühembryonalen Fruchttod. Die Bezeichnung Abort bezieht sich auf Feten die danach abgehen. Der Verlust von Feten nach dem 300. Trächtigkeitstag wird als Totgeburt bezeichnet.

2.1. Embryonale Mortalität

Die embryonale Mortalität kann auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein, auf intrinsische, extrinsische und embryonale. Ursachen können Erkrankungen des Endometriums, Progesteronmangel, hohes Alter der Stute, Belegung in der Fohlenrosse, maternale Belastungssituationen, sowie Faktoren die vom Hengst ausgehen, wie z.B. die Samenqualität oder Samenaufbereitung, sein. Außerdem können beim Fohlen chromosomale Aberrationen oder genetische Defekte vorliegen, die zu seinem Absterben führen (209 Aurich 2005).

2.1.1. Endometrium

Neben den Endometritiden, bei denen der Entzündungsprozess und die pathogenen Erreger toxisch auf den Embryo wirken, sind hauptsächlich Endometrosen die Ursache für einen frühen Trächtigkeitsverlust. Der Konzeptus wird durch die chronisch-degenerativen Veränderungen fehl- bis mangelernährt, was in den meisten Fällen zum frühembryonalen Fruchttod führt. Überlebt er bis zum letzten Drittel der Gravidität, so tritt meist ein Abort ein, wenn die Feten mit dem jetzt statt-

findenden deutlichen Wachstum beginnen. Auch embryonale Zysten scheinen infolge mangelhafter Versorgung des Konzeptus zu embryonalen Trächtigkeitsverlusten zu führen. Große Zysten können auch dazu führen, dass die freie Beweglichkeit des Konzeptus eingeschränkt wird und so die maternale Erkennung nicht stattfinden kann, da das embryonale Signal nicht überall am Endometrium zur Unterdrückung der PGF2alpha-Sekretion ankommt und so trotz Anwesenheit eines Konzeptus die Luteolyse eingeleitet wird.

2.1.2. Gelbkörperfunktion

In der Anfangsphase der Gravidität ist das Corpus luteum graviditatis die einzige Progesteronquelle. Bis zum 35. Tag nimmt seine Sekretion konstant ab. Ab diesem Zeitpunkt bilden sich Hilfgelbkörper als zusätzliche Progesteronquellen an. Aufgrund der lutealen Regression nimmt die Plasmaprogesteron-Konzentration etwa ab dem 120. Trächtigkeitstag ab. Zwischen dem 50. und 80. Graviditätstag beginnt die Plazenta Gestagene zu produzieren. Sie bleibt nach erfolgter Rückbildung der Gelbkörper die alleinige Gestagenquelle.

Trotz der entscheidenden Bedeutung der Gelbkörper in der ersten Phase der Trächtigkeit ist die Bedeutung einer primären lutealen Insuffizienz im Hinblick auf die embryonale Mortalität umstritten. Erniedrigte Progesteronkonzentrationen von Stuten mit embryonalem FrühTod scheinen eher auf inflammatorische Prozesse im Uterus oder auf Luteolyse infolge PGF2alpha-Freisetzung nach Endotoxinausschüttung während Koliken zurückzuführen zu sein, als auf die embryonale Mortalität. Trotz fraglicher Wirksamkeit wird bei Stuten mit wiederholt auftretender embryonaler Mortalität häufig die orale Gabe von Gestagenen empfohlen. Sind jedoch Situationen eingetreten, die eine Luteolyse befürchten lassen (Kolik), so sollte der Behandlungsbeginn möglichst zeitnah erfolgen und bis zum 120. Tag der Trächtigkeit fortgeführt werden. Bei Anzeichen von Endometritiden ist der Einsatz der Gestagene jedoch sofort abubrechen, da eine Endometritis aufgrund der immunsuppressiven Wirkung der Gestagene begünstigt werden kann.

2.1.3. Alter der Stute

Bei älteren Stuten sind der Perineum-Vulva-Vestibulum-Komplex, das Endometrium und die Eileiter altersbedingt oft verändert. Darüber hinaus ist es möglich, dass die Eizellqualität altersbedingt beeinträchtigt ist, da alte Stuten verlängerte Rossen zeigen und so vermehrt überalterte Eizellen ovuliert werden.

2.1.4. Fohlenrosse

In der Fohlenrosse ist die Gefahr hoch, dass der Uterus noch nicht wieder vollständig rückgebildet ist, bzw. sich noch Bakterien darin befinden. Deshalb stellt eine Belegung zu diesem Zeitpunkt ein erhöhtes Risiko dar. Mögliche Ursache für das Absterben der Embryonen kann auch eine negative Energiebalance der bereits laktierenden Stuten sein.

2.2. Fetale Mortalität

Die Ursachen eines Abortes sind vielschichtig. Um sie zu ermitteln, müssen Fohlen und Plazenta umgehend untersucht werden. Es kommen infektiöse Ursachen, viraler, bakterieller oder mykotischer Art, in Frage, ebenso wie eine Zwillingsträchtigkeit, Trächtigkeit im Uteruskörper, Schädigung der Nabelschnur und Störungen der Plazentafunktion (209 Aurich 2005).

2.2.1. Virale Aborte

Das Equine Herpesvirus 1 ist einer der Hauptverursacher von equinen Aborten, die meist zwischen dem siebten und zehnten Monat der Trächtigkeit auftreten. Teilweise werden auch tote oder lebensschwache Fohlen zum errechneten Geburtstermin geboren. Äußerlich sichtbare pathologische Veränderungen sind meist nicht zu erkennen. Da der gesamte Bestand betroffen ist, wird eine Impfung des gesamten Bestandes dringend angeraten. Bei der Equinen Viruarteritis sind hingegen meist nur einzelne Stuten von einem Abort betroffen. Es kommt infolge einer reduzierten Durchblutung des Uterus zu einer Plazentainsuffizienz mit sowohl reduzierter Gestagensynthese als auch reduzierter Sauerstoffversorgung des Fetus. Die Plazenta löst sich meist in der Fieber- oder Rekonvaleszenzphase spontan ab,

was zum Absterben des Feten und nachfolgend zum Abort führt.

2.2.2. Bakterielle Aborte

Bakterielle Aborte der Stute kommen sporadisch während aller Stadien der Gravidität vor. Es handelt sich dann um Keime, die physiologisch im Urogenitaltrakt und der Umgebung der Stute vorkommen. Ursächlich ist meist eine aufsteigende Infektion über die Zervix in der mittleren und frühen Trächtigkeit. Begünstigend ist dabei ein schlechter Vulvaschluss mit Pneumovagina und Vaginitis. Es kommt nachfolgend zu einer Placentitis mit Ödembildung und einer eventuellen Lösung der Plazenta vom Endometrium, was dazu führt, dass der Fetus nicht mehr ausreichend versorgt wird und abstirbt. Außerdem können die Keime das Fruchtwasser und den Fetus infizieren. Dann kommt es zum Tod des Fetus infolge intrauteriner Septikämie. Salmonellen sind in der Lage den Uterus hämatogen zu besiedeln und nachfolgend einen Abort einzuleiten.

2.2.3. Mykogene Aborte

Aborte, die durch Pilze verursacht werden, treten sporadisch, meist zwischen dem fünften und elften Trächtigkeitsmonat auf. Die Pilze steigen meist über die Zervix auf. Die abortierten Feten sind klein und mager, die Plazenta weist charakteristische Plaques auf.

2.2.4. Zwillingsgravidität

Die nicht untersuchte oder nicht festgestellte Zwillingsgravidität stellt die wichtigste nichtinfektiöse Abortursache dar. Bei Embryonen, die sich beide in einem Horn fixieren, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass eine Resorption bzw. ein Abort eintritt, da der Nährstoff- und Gasaustausch dadurch vermindert wird. Stirbt ein Fetus frühzeitig ab, so kann sich der andere meist normal weiterentwickeln.

2.2.5. Trächtigkeit im Uteruskörper

Eine Corpus-uteri-Gravidität kommt selten vor. Wenn der im Uteruskörper fixier-

te Fetus wächst, reicht häufig die Plazentafläche für seine Ernährung nicht mehr aus und er wird infolge der Plazentainsuffizienz abortiert. Die Eihäute sind unterentwickelt und der Fetus zeigt eine Wachstumsretardierung.

2.2.6. Schädigung der Nabelschnur

Die Nabelschnur kann eine Länge von mehr als 84 cm aufweisen. Daher sind Verdrehungen während der Bewegungen des Fetus zu erwarten. Ist die Nabelschnur verlegt, stirbt der Fetus und autolytisch.

2.2.7. Störungen der Plazentafunktion

Eine Ablösung der Plazenta findet meist infolge anderer Abortursachen statt, meist infolge einer bakteriellen Infektion mit nachfolgender Placentitis. Isoliert kann sie ab der mittleren Gravidität bis hin zur Geburt auftreten. Es kommt folglich zu fetaler Hypoxie und Anoxie, die zum Abort oder zur Geburt eines lebensschwachen oder toten Fohlens führt. Kommt das Fohlen lebend zur Welt, so müssen die Eihäute sofort mit einem Scherenschlag durchtrennt werden, um das Überleben des Fohlens zu sichern.

Eine Plazentainsuffizienz führt dazu, dass aufgrund einer intrauterinen Wachstumsretardierung ein kleines, abgemagertes Fohlen geboren wird, das für Krankheitserreger besonders empfänglich ist. Die Fohlen werden im Bereich der physiologischen Trächtigkeitsdauer geboren, es sind aber auch Aborte von toten oder nicht lebensfähigen Fohlen möglich. Ursächlich für die Plazentainsuffizienz ist oft eine Endometrose.

3. Teratogene Effekte

Teratogene können sich auf jede Phase der Gravidität auswirken. Sie führen zu Fehlbildungen beim Fetus während der Trächtigkeit. Chemikalien, Viren und ionisierende Strahlen haben teratogene Eigenschaften. Embryonen und Feten reagieren während der Gravidität, besonders in den ersten Monaten nach der Konzeption.

on, empfindlich auf teratogene Einflüsse. Gefahrenstoffe werden beim Menschen nach Kategorien eingestuft. Stoffe der Kategorie 1 wirken beim Menschen fruchtschädigend. Es sind hinreichende Anhaltspunkte für einen Kausalzusammenhang zwischen der Exposition eines Menschen gegenüber dem Stoff und Schäden an der Frucht vorhanden. Einstufung und Kennzeichnung mit Gefahrensymbol T und R60: „Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen (repr. cat. 1).“ oder mit Gefahrensymbol T und R61: „Kann das Kind im Mutterleib schädigen (repr. cat. 1)“. Stoffe der Kategorie 2 sollten für den Menschen als fruchtschädigend angesehen werden. Es bestehen hinreichende Anhaltspunkte zu der begründeten Annahme, dass die Exposition eines Menschen gegenüber dem Stoff zu Schäden an der Frucht führen kann. Diese Annahme beruht im Allgemeinen auf Langzeitversuchen und/oder sonstigen relevanten Informationen. Einstufung und Kennzeichnung mit Gefahrensymbol T und R60: „Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen (repr. cat. 2).“ oder mit Gefahrensymbol T und R61: „Kann das Kind im Mutterleib schädigen (repr. cat. 2)“. Stoffe der Kategorie 3 geben wegen möglicher fruchtschädigender Wirkung beim Menschen Anlass zur Besorgnis. Genügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung liegen jedoch nicht vor. Aus geeigneten Versuchen liegen einige Anhaltspunkte vor, die jedoch nicht ausreichen, um den Stoff in Kategorie 2 einzustufen. Einstufung und Kennzeichnung mit R62 „Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.“ oder R63: „Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen.“ Zu Stoffen mit teratogenen Eigenschaften zählen beispielsweise die Vitamin K-Antagonisten, Dioxine (TCDD), Retinoide, Thalidomid (Contergan®), Zytomegalieviren, Hepatitis-B-Virus, Röntgenstrahlen und Beta- und Gamma-Strahlen (Wikipedia).

III. MATERIAL UND METHODEN

Grundlage dieser Dissertation ist eine intensive Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank Pubmed. Die Suchbegriffe lauteten „pregnant“, „mare“, „pregnancy“, „horse“, „administration“ sowie die Namen aller in der Tiermedizin angewendeten Wirkstoffe. Es wurde in den elektronischen Zeitschriften des Leibniz Rechenzentrums und in denen der Bayerischen Staatsbibliothek gesucht. Das Literaturverzeichnis eines interessanten Artikels bildete dabei gleichzeitig die Grundlage für weitergehende Nachforschungen. Außerdem wurde bei google, Scielo, Medline, vetidata, vetline, wikipedia und doccheck mit oben genannten Schlagwörtern recherchiert. Viele Artikel sind im Besitz der Bayerischen Staatsbibliothek und somit auszuleihen und zu kopieren. Die meisten waren jedoch über Fernleihe zu beziehen. Daher umfasst diese Literaturrecherche Informationen und Studienergebnisse aus der gesamten Welt, vieles davon beispielsweise aus Japan. Einige Artikel wurden auch in der Bibliothek der Tierärztlichen Fakultät München, in der Bibliothek der Chirurgie für Kleintiere in München, sowie in der Bibliothek des Klinikums Großhadern zu finden. Bei der Recherche wurde keine zeitliche Begrenzung vorgenommen. Die Artikel gehen somit zum Teil bis in die 1950er Jahre zurück und reichen bis zu heutigen aktuellen Studien der Tier- und Humanmedizin. Es wurde versucht zu jedem Wirkstoff Erfahrungen aus der Pferdemedizin zu sammeln, war dies nicht möglich, so wurde die Suche auf die gesamte Tiermedizin ausgeweitet und letztlich auf die Humanmedizin.

IV. ERGEBNISSE

Eine Übersicht der besprochenen Wirkstoffe ist in Tab. 1 (Anhang) aufgelistet.

1. ZNS-wirksame Medikamente

In der Tiermedizin werden auf das ZNS wirkende Medikamente zu folgenden Zwecken eingesetzt:

- Narkotika und Anästhetika zur Bewusstseinsausschaltung, Ausschaltung des Schmerzempfindens und zur Muskelrelaxation für chirurgische Eingriffe
- Sedativa, zur Beruhigung aufgeregter Tiere, um eine Untersuchung möglich zu machen
- Analgetika zur Unterdrückung des Schmerzempfindens
- zentral erregende Stoffe, die bei Narkosezwischenfällen das Atem- und Kreislaufzentrum anregen
- Antidepressiva zur Angstbehandlung beim Hund
- Antiepileptika zur Unterbrechung von epileptiformen Anfällen
- Zentrale Muskelrelaxantien zur Senkung des Muskeltonus

1.1. Narkotika und Anästhetika

Narkotika führen zu einer Lähmung des Schmerzempfindens, des Bewusstseins sowie zur Muskelentspannung, so dass chirurgische Eingriffe möglich sind.

Anästhetika, wie z.B. Ketamin, können überdies zu Rigor, Blutdruckanstieg und Krämpfen führen.

1.1.1. Inhalationsnarkotika

Diese Form der Narkose zeichnet sich durch seine gute Steuerbarkeit aus. Inhalationsnarkotika reduzieren den Uterustonius, werden schnell wieder von Stute und Fohlen ausgeschieden und sollten bei jeder Anästhesie von tragenden Tieren Anwendung finden. Bei Verwendung von Inhalationsnarkotika sollte die Stute intubiert und reiner Sauerstoff als Trägergas eingesetzt werden (12 Wilson 1994).

1.1.1.1. Halothan

Halothan ist ein halogenierter Kohlenwasserstoff.

Es flutet im Blut schnell an und ab, weshalb es als Narkosemittel besonders geeignet ist.

Halothan ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung ist damit bei Lebensmittel liefernden Tieren nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Halothan als wirksamer Bestandteil enthalten ist. Es besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Halothan haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Perkins und Frazer (1994) (10) empfehlen um chirurgische Eingriffe unter Anästhesie bei der tragenden Stute durchzuführen, Halothan zu verwenden. Die Halothan-Narkose bewirkt eine tiefe Muskelrelaxation der Abdominalmuskulatur und des Myometriums. Der Grad der Muskelrelaxation reicht oft aus, um eine vaginale Entbindung im Falle einer Dystokie durchzuführen, die andernfalls nicht möglich wäre (67 LeBlanc 1991). Auch Silver (1980) (66) beschreibt die Halothan-Narkose als die Methode der Wahl. Im Rahmen einer Studie (21 Boening und Leendertse 1993) wurden die Krankenakten von 115 trächtigen Stuten mit Kolik im Zeitraum von drei Jahren untersucht. Sie wurden auf verschiedene Weise behandelt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Anästhesie sich nicht auf die Trächtigkeit auswirkt, da prozentual etwa gleich viele operierte wie konservativ behandelte Stuten abortierten. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Halothan verwendet. Bei einer Studie von Barnes et al. (1978) (5) wurde die Anästhesie bei zwölf Ponystuten mit Halothan aufrechterhalten. Die Stuten waren

zwischen dem 270. und 320. Tag tragend. Viele der Stuten abortierten, was jedoch auf die im Versuch vorgenommene intrauterine Katheterisierung der Feten und nicht auf Halothan zurückzuführen war. In einer Studie von Pascoe und Stover (1989) (25) wurden 21 trächtige Ponystuten (41 bis 65 Tage tragend) mit Halothan anästhesiert. An jeder Stute wurde eine Laparatomie durchgeführt. Bei drei der Stuten wurden Uterus und Fetus für fünf Minuten palpirt, bei drei weiteren Stuten wurden 250 ml sterile Plazentaflüssigkeit in das nicht tragende Uterushorn injiziert. Die übrigen Stuten waren mit Zwillingen tragend. Ihnen wurde via Hysterotomie ein Konzeptus aus dem Uterus entfernt. Auch hier starben einige Feten, was jedoch wiederum nicht auf den Einsatz von Halothan zurückzuführen war. Santschi et al. (1991) (26) berichten von 74 tragenden Stuten, die zum Zwecke der Kolikoperation mit Halothan anästhesiert wurden. Zwei der Stuten starben und 13 abortierten. 36 Stuten gebaren lebende Fohlen. Kein Abort oder Tod der Stuten stand in Zusammenhang mit der Halothananwendung. Santschi et al. (1991) (27) anästhesierten 22 gestresste tragende Stuten mit Halothan. Bei ihnen wurden Plasmacortisol-, Östronsulphat- und Progestagenwerte als Indikatoren für die Lebensfähigkeit der Feten gemessen. Elf der Stuten wurden wegen Koliken operiert, bei sieben wurde konservativ eine Kolik behandelt, vier weitere litten an einer Torsio uteri. Von den 18 Stuten ohne Torsio überlebten 16 bis zur Geburt. Zwölf von ihnen bekamen gesunde Fohlen und vier abortierten, drei davon schon während des Klinikaufenthalts. Von den vier Stuten mit Uterustorsion abortierten zwei und die beiden anderen trugen ihre Fohlen aus. Wiederum wurde keiner der auftretenden Aborte auf Halothan zurückgeführt, sondern auf die verschiedenen Arten der Koliken. Raeside et al. (1973) (18) erhielten bei zwölf Ponystuten mit Halothan die Narkose aufrecht. Die Stuten waren mindestens vier Monate tragend. Alle zwölf Stuten abortierten, was jedoch auf die experimentell durchgeführten Gonadektomien zurückzuführen war. Taylor et al. (1992) (14) intubierten zwölf tragende Ponystuten und anästhesierten sie mit Halothan. Die Aufwachphase war unproblematisch. Alle Stuten brachten gesunde Fohlen zur Welt.

Es gibt keinen Hinweis auf embryotoxische oder teratogene Eigenschaften von Halothan.

Obwohl Halothan einige Nachteile aufweist – vor allem ist hier die Hypotension zu nennen – ist die Anwendung durch die sanfte Anästhesie, gute Muskelrelaxation und ruhige Aufwachphase doch zufrieden stellend. Es ist wichtig, der durch

Halothan verursachen Hypotension vorzubeugen, da es eindeutig bewiesen ist, dass postoperative Myopathien in Zusammenhang mit der Halothan-Narkose stehen (28 Grandy et al. 1987). Halothan passiert die Plazenta. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass es das Herz-Kreislaufsystem des Fetus beeinflusst. Biehl et al. (1983) (29) zeigten dass fetale Hypotension während der Anästhesie mit Halothan bei tragenden Schafen auftritt. Der Herzauswurf sowie der Blutfluss blieben allerdings unverändert. Ob eine Hypotension jedoch auch beim fetalen Fohlen auftritt ist unklar. Palahniuk et al. (1974) (23) stellten fest, dass die Wirkung von Halothan beim graviden Schaf um 25 % ansteigt. Dies ist auch beim Pferd denkbar. Deshalb sollte die Dosis während der Gravidität reduziert werden. Am isolierten menschlichen Uterus reduziert Halothan die Kontraktilität des Myometriums. Es wird angenommen, dass der gleiche Effekt auch bei der Stute auftritt. Dieser Vorteil bei der Anästhesie der tragenden Stute geht jedoch mit dem Nachteil einher, dass durch den geringen Uterustonius auch ein erhöhter Blutverlust bei einer Sectio caesarea conservativa verursacht wird. Dieser Blutverlust ist jedoch in der Regel nicht bedenklich (24 Gilstrap et al. 1987).

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Bei der trächtigen Stute sollte die Anwendung nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

1.1.1.2. Isofluran

Isofluran ist ein volatiles Anästhetikum aus der Gruppe der Flurane. Es ist ein Strukturisomer des Enfluran.

Isofluran ist das einzige in Deutschland für die Anwendung beim Pferd zugelassene Inhalationsnarkotikum. Isofluran hat eine gute hypnotische und muskelrelaxierende Wirkung, wirkt jedoch nur schwach analgetisch. Es wird angewendet zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinnarkose.

Isofluran ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Davis et al. (2007) (13) berichten von einer 24jährigen belgischen Kaltblutstute, 320 Tage tragend, bei der die Narkose mit Isofluran aufrechterhalten wurde. Die Stute gebar ein vollkommen gesundes Fohlen. Lin et al. (1994) (32) legten vier

Stuten mit gestörtem Geburtsverlauf in Narkose. Sobald es bei einer Stute zu Atemnot kam, wurde aus Sicherheitsgründen auf Isoflurannarkose umgestellt. Palahniuk et al. (1974) (23) fanden heraus, dass die Wirksamkeit von Isofluran bei tragenden Schafen um 40 % gesteigert wird. Dies könnte auch bei Pferden der Fall sein, wozu allerdings weitere Studien fehlen. Dennoch sollte die Dosis bei trächtigen Tieren reduziert werden. Isofluran führte beim isolierten humanen Uterus, ebenso wie Halothan, zur Muskelrelaxation (12 Wilson 1994). Isofluran wird, wie alle Inhalationsanästhetika, von Stute und Fohlen schnell ausgeschieden und sollte deshalb auf keinem Anästhesieprotokoll tragender Tiere fehlen. Isofluran ist das zu bevorzugende Inhalationsnarkotikum, da es sich dabei um das Medikament handelt, welches am schnellsten vom Fohlen wieder ausgeschieden wird (12 Wilson 1994). Außerdem hat sich gezeigt, dass die Aufwachphase nach einer Isoflurannarkose nur halb so lang ist, wie nach einer Halothannarkose (22 Daunt et al. 1992). Aus diesem Grund sehen die Autoren für die Anästhesie der trächtigen Stute Isofluran als das Mittel der Wahl an.

Laut den Produktinformationen von Isoba[®], Intervet und IsoFlo[®], Albrecht wurde Isofluran während des Kaiserschnitts bei Hunden und Katzen sicher angewendet. Umfassende Daten zur Anwendung von Isofluran während der Trächtigkeit bei Pferden wurden nicht erhoben. Die Präparate dürfen, laut Produktinformation, bei der tragenden Stute nur nach erfolgter Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

Die Anwendung von Isofluran sollte bei trächtigen Stuten nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

1.1.2. Injektionsnarkotika

Diese Medikamente liegen in flüssiger, gelöster Form vor und müssen injiziert werden. Aufnahme und Elimination eines Injektionsnarkotikums unterscheiden sich prinzipiell von den Inhalationsnarkotika. Während die Gase im Wesentlichen durch die Atmung dem Organismus zugeführt oder entzogen werden, erfolgt die Zufuhr bei den Injektionsnarkotika durch Injektion und die Elimination durch Verstoffwechslung in der Leber oder Ausscheidung durch die Nieren. Injektionsnarkotika sind nicht steuerbar, weswegen der Inhalationsnarkose generell der

Vorzug gegeben werden sollte. Zur Narkoseeinleitung empfiehlt sich ein Injektionsnarkotikum.

1.1.2.1. Barbiturate

Barbiturate sind Derivate der Barbitursäure. Es handelt sich dabei um Kondensationsprodukte aus Harnstoff und Malonsäure. Barbitursäurederivate waren für viele Jahrzehnte die Schlafmittel schlechthin. Seit der Einführung der Benzodiazepine sind sie allerdings zunehmend in den Hintergrund getreten und spielen heute speziell in der Veterinärmedizin als Sedativa und Hypnotika nur noch eine untergeordnete Rolle. Eine Indikation für die Anwendung von Barbituraten besteht noch in der Langzeitsedierung und zur Behandlung von Vergiftungen mit zentral erregenden Stoffen. In der Humanmedizin wurden sie gerne während der Geburt verwendet um das ZNS zu dämpfen (62 Mirkin 1973).

1.1.2.1.1. Methohexital

Methohexital gehört zu den kurz wirksamen Barbituraten.

Es eignet sich sowohl für Eingriffe von kurzer Dauer als auch zur Einleitung einer Inhalationsnarkose.

Methohexital ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. In der EU ist Methohexital nicht als Tierarzneimittel zugelassen und deshalb in Deutschland nicht als Tierarznei verfügbar. Es besteht jedoch die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Methohexital haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Comline et al. (1975) (8) leiteten die Narkose bei neun Ponystuten, welche 225 bis 320 Tage tragend waren, mit Methohexital ein. Die Autoren stellten fest, dass die Rekonvaleszenzperiode oft länger dauerte und schmerzhaft war. Drei der Stuten gebaren überlebensfähige Fohlen und sechs weitere Fohlen überlebten maximal 41 Tage. Der Grund der hohen Sterblichkeitsrate der Fohlen lag dabei darin, dass diese intrauterin katheterisiert wurden. Methohexital hatte darauf keinen Ein-

fluss.

Aufgrund der kurzen Plasma-Halbwertszeit von Methohexital werden Plazenta und Fetus nur kurzzeitig dem Medikament ausgesetzt.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Methohexital kann nach strenger Indikationsstellung bei der gesunden, hoch tragenden Stute eingesetzt werden, um die Narkose einzuleiten. Es sollte bedacht werden, dass es, wenn es in hohen Dosen eingesetzt wird, zu anhaltender fetaler Depression und Hypotonie führen kann.

1.1.2.1.2. Pentobarbital

Pentobarbital ist ein mittellang wirkendes Barbiturat.

Durch intravenöse oder intraperitoneale Injektion wird es zur schmerzlosen und sicheren Euthanasie verwendet. Die Tiere fallen schnell in einen tiefen Schlaf, der rasch, schmerz- und reflexlos sowie ohne Exzitationen in den Tod durch Herz- und Atemstillstand übergeht. Die Anwendung von Pentobarbital zur Narkose ist bei allen Tierarten möglich, praktisch wird es aber nur bei Hund und Katze in der experimentellen Chirurgie eingesetzt.

Pentobarbital ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Pentobarbital bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt.

Den Produktinformationen von Narcoren[®], Merial und Release[®], WdT (Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte) ist keine Angabe zur Anwendung in der Gravidität zu entnehmen.

Die Anwendung von Pentobarbital bei der tragenden Stute muss wegen seiner ausgeprägten fetalen Atemdepression als kontraindiziert angesehen werden.

1.1.2.1.3. Thiamylal

Das Barbiturat Thiamylal ist ein kurzwirksames Sedativum mit antikonvulsiven und hypnotischen Eigenschaften.

Thiamylal wird zur intravenösen Kurz- und Einleitungsnarkose verwendet, heute

jedoch nur noch bei Hund und Katze sowie seltener beim Pferd. Die Narkosedauer beträgt 10-20 Minuten.

Thiamylal ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. In Deutschland ist jedoch kein Präparat für die Tiermedizin mehr zugelassen. Es besteht die Möglichkeit im Therapienotstand ein Thiamylal haltiges humanmedizinisches Fertig- arzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

In einer Studie wurden 18 etwa 50 Tage tragende Stuten in Narkose gelegt. Zur Einleitung bekamen sie Thiamylal i.v. injiziert. Die Stuten erholten sich gut von der Narkose (22 Daunt et al. 1992). Pascoe und Silver (1989) (25) induzierten die Narkose bei etwa zehn Stuten mit Thiamylal. Die Stuten waren zwischen dem 41. und 65. Tag mit einem Fetus oder Zwillingen tragend. Einige der Stuten abortierten, was jedoch nicht im Zusammenhang mit Thiamylal stand. In einer Studie von Santschi et al. (1991) (26) wurde die Narkose bei 74 tragenden Stuten mit Thiamylal eingeleitet. Die Stuten litten an verschiedenen Formen von Kolik. Annähernd die Hälfte (n = 36) der Stuten gebar lebende Fohlen, neun abortierten zum Geburtstermin. Die verbleibenden 29 Stuten starben an den Folgen der Koliken. Auch die Aborte werden nicht mit Thiamylal in Verbindung gebracht. In einer weiteren Studie von Santschi et al. (1991) (27) wurde die Narkose bei elf Stuten mit Thiamylal i.v. eingeleitet. Die Stuten waren in verschiedenen Stadien tragend; die Spanne reichte von 17 bis 336 Tage. Manche der Stuten abortierten, was jedoch mit den Folgen der Koliken in Zusammenhang steht und unabhängig von der Verwendung von Thiamylal zu sehen ist. Da Thiamylal zu den kurz wirksamen Barbituraten zählt, ist das Plasma nach einmaliger Applikation schnell wieder frei von dem Medikament. Dadurch sind das durch die Plazenta zirkulierende Blut und der Fetus nur kurzzeitig dem Wirkstoff ausgesetzt.

Laut Hersteller von Surital[®] (Pharmacia GmbH) überwindet Thiamylal die Plazentarschranke. Deshalb wird empfohlen, Thiamylal haltige Arzneimittel bei der tragenden Stute mit Vorsicht anzuwenden. Das Präparat ist seit dem 1.1.2009 nicht mehr verkehrsfähig.

Thiamylal kann als frei einsetzbar bei der hochtragenden Stute angesehen werden. Trotzdem sollte berücksichtigt werden, dass es, wenn es in höheren Dosen verab-

reicht wird, zu anhaltender fetaler Depression und Hypotonie führen kann (12 Wilson 1994).

1.1.2.1.4. Thiopental

Thiopental ist ein kurz wirksames Hypnotikum aus der Reihe der Barbiturate ohne analgetische Wirkung.

Thiopental wurde bei allen Tierarten zur Narkose verwendet und kommt heute nur noch bei Hund, Katze und nur gelegentlich beim Pferd zum Einsatz.

Es wird in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt und ist damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Thiopental als wirksamer Bestandteil enthalten ist. Es besteht die Möglichkeit im Therapienotstand ein Thiopental haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG vom 28. Juli 1981) untersagt ist.

Silver (1980) (66) empfiehlt die Narkose bei trächtigen Stuten mit Thiopental einzuleiten. Boening und Leendertse (1993) (21) studierten über einen Zeitraum von drei Jahren die Aufzeichnungen trächtiger Stuten, die an Kolik litten. Die Tragezeit der Stuten variierte von 21 bis 40 Tagen. War eine Operation nötig, so wurde die Narkose mit Thiopental eingeleitet. Die Autoren fanden heraus, dass die Narkose keinen Grund für einen Abort darstellte. In einer weiteren Studie wurde bei zwölf hochtragenden Ponystuten die Narkose mit Thiopental eingeleitet. Einige Feten wurden abortiert, was jedoch auf den eigentlichen Versuch und nicht auf den Einsatz von Thiopental zurückzuführen war (5 Barnes et al. 1978).

Parenteral und oral verabreichte Medikamente gelangen nicht nur in das Endometrium, sondern penetrieren auch die freiliegende Blastocyste. Thiopental wurde in der pre- und post-Implantationsblastocyste des Kaninchens nachgewiesen (81 Fabro 1973). Die Verteilung von Thiopental im fetalen Gewebe von Meer-schweinchen zwei Minuten nach einer i.v. Applikation von 35 mg/kg ist wie folgt ($\mu\text{g/g}$ Gewebe): Leber 66, Muskulatur 32, Herz 28, Rückenmark 28, Niere 19, Milz 19, Gehirn 17 und Lunge 17. Die Konzentration in der fetalen Leber war fast doppelt bis vier Mal so hoch wie die in den anderen fetalen Organen (85 Finster et

al. 1967).

Verschiedene Publikationen aus der Humanmedizin bewiesen, dass Thiopental die Plazenta passiert und im venösen Nabelschnurblut beachtliche Konzentrationen der Substanz zu finden sind (82 Crawford 1956, 83 Flowers 1963, 84 Finster et al. 1966). Finster et al. (1967) (85) stellten fest, dass Thiopental anfänglich stark von der Leber aufgenommen wird; so werden die übrigen fetalen Gewebe (insbesondere das ZNS) vor übermäßigen Mengen des Medikamentes und dessen potentiellen toxischen Eigenschaften geschützt. Thiopental passiert schnell die Plazentarschranke. Hinweise auf Teratogenität oder pathologische Befunde am Fetus gibt es jedoch nicht. Die APGAR-Werte eines unter Thiopental-Narkose geborenen Säuglings liegen bei 50 % dieser Kinder zwischen acht und neun; die Neugeborenen sind somnolent, die Thiopentalwirkung hält jedoch nur kurz an. Der Tonus des graviden Uterus wird nicht beeinträchtigt.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Thiopental gehört zu den kurzwirksamen Barbituraten. Daher ist das Plasma schnell wieder frei vom Wirkstoff, so dass der Fetus dem Arzneimittel nur kurz ausgesetzt ist. Thiopental kann als sicher in der Anwendung bei der hochtragenden Stute angesehen werden. Trotzdem sollte berücksichtigt werden, dass es, wenn es in höheren Dosen verabreicht wird, zu anhaltender fetaler Depression und Hypotonie führen kann (12 Wilson 1994).

1.1.2.1.5. Chloralhydrat

Chloralhydrat war das erste synthetisch hergestellte Schlafmittel. Es entsteht bei der Reaktion von Chloral mit Wasser und gehört zu den Aldehydhydraten.

Chloralhydrat, das über 100 Jahre die Pferdenarkose bestimmt hat, ist durch die modernen und effektiveren Narkosemethoden ersetzt worden. Es wird kaum noch angewendet. Es wurde bis zum 30.6.2003 als Sedativum und zum Erreichen einer Basisnarkose eingesetzt.

Chloralhydrat ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung ist damit bei Lebensmittel liefernden Tieren nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Chloralhydrat als wirksamer Bestandteil enthalten ist. Es besteht die Möglichkeit, im Therapienotstand

ein Chloralhydrat haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen.

Pascoe et al. (1981) (59) führten eine Studie an 26 trächtigen Stuten mit Gebärmutterdrehung durch. Diese waren im Mittel 9,6 Monate tragend. Wenn nötig, erhielten sie Chloralhydrat. Nur etwa die Hälfte der Fohlen kam lebend zur Welt und auch einige Stuten starben, jedoch war der Grund hierfür nicht der Einsatz von Chloralhydrat. LeBlanc (1991) (67) beschreibt, dass eine Sedation der dystotischen Stute mit 7-10 g Chloralhydrat nur eine geringgradige Wirkung auf das Fohlen hat. Vandeplassche et al. (1971) (80) empfehlen die Stute bei einer Embryotomie mit Chloralhydrat zu narkotisieren. Auch zur Epiduralanästhesie zum Zwecke einer Sectio würden die Autoren das Medikament verwenden. Akpokodje et al. (1986) (7) berichten von einem Fall von abortierten Zwillingen in Folge einer Chloralhydratanästhesie der Stute. Die Anästhesie wurde mit Chloralhydrat eingeleitet und aufrechterhalten. Die Operation dauerte insgesamt 2,25 Stunden. Nach der Operation wurde die Stute 24 Stunden lang beobachtet. Sie abortierte in dieser Zeit die Zwillingssfeten. Als Grund für den Abort sehen die Autoren folgendes an: Stress in Verbindung mit der Narkose, zusammen mit der toxischen Wirkung von Chloralhydrat und dessen langer Wirksamkeit. Die Autoren empfehlen, bei tragenden Stuten kein Chloralhydrat anzuwenden.

Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Albrecht, als Hersteller des seit 15.7.2004 nicht mehr verkehrsfähigen Präparates Chloralhydrat[®], macht keine Angaben zur Anwendung des Medikamentes in der Gravidität.

Der Einsatz von Chloralhydrat in der Gravidität muss als kontraindiziert angesehen werden.

1.1.2.1.6. Propofol

Propofol hat eine kurze Plasmahalbwertszeit und relativ geringe Kumulation und gilt daher als gut steuerbar. In den handelsüblichen Präparaten ist Propofol in einer Lipidemulsion (Sojaöl) gelöst und besitzt daher ein milchig-weißes Aussehen. Die Narkose tritt noch während der Injektion ein.

Propofol ist zur Narkose bei Eingriffen von kurzer Dauer und zur Einleitung von Inhalationsnarkosen geeignet, es können aber durch Nachinjektionen oder Dauer-

infusion Narkosen von längerer Dauer unterhalten werden.

Propofol ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Propofol bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist dagegen erlaubt, da es im Verzeichnis, der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. Die Anwendung ist durch eine Eintragung in den Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten.

Tierversuche an Ratten, Hasen und Hunden ergaben keine Hinweise auf einen teratogenen Effekt. Es fand sich in der Literatur kein Hinweis auf eine teratogene Wirkung von Propofol, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Substanz seit mehr als 20 Jahren klinisch eingesetzt wird. Daher kann man mit allerhöchster Wahrscheinlichkeit teratogene Eigenschaften von Propofol ausschließen.

In den Produktinformationen von Narcofol[®], CP-Pharma; PropoFlo[®], Abbott Laboratories und Vetofol[®], Alfavet wird darauf hingewiesen, dass die Präparate noch nicht bei Hunden und Katzen angewendet wurden, bei denen eine Trächtigkeit aufrecht erhalten bleiben sollte. Sie wurden jedoch erfolgreich zur Narkoseeinleitung bei Kaiserschnitten bei Hündinnen angewendet. Alle drei Medikamente sind ausschließlich für den Hund (und die Katze) zugelassen.

Propofol ist nur nach strenger Indikationsstellung bei der Trächtigkeit der Stute einzusetzen.

1.1.3. Injektionsanästhetika

Ketamin

Ketamin ist ein Cyclohexanderivat. Es nimmt durch die Auslösung einer dissoziativen Anästhesie eine Ausnahmestellung gegenüber anderen Narkotika ein. Der Narkoseablauf unterscheidet sich grundlegend von dem anderer Narkotika. Es erzeugt Bewusstlosigkeit und Analgesie, unter weitgehender Erhaltung der Schutzreflexe. Gerade beim Pferd werden auch Krämpfe hervorgerufen.

Der Arzneistoff wird in der Tiermedizin zur Einleitung einer Narkose, Kurznarkose für diagnostische und kleinere operative Eingriffe und schmerzhafte Behandlungen eingesetzt. Ketamin ist zur Kurznarkose nur in Kombination mit anderen

Sedativa, Injektions- und Inhalationsnarkotika anzuwenden. Für chirurgische Eingriffe und Operationen im viszeralem Bereich ist eine Kombination mit Sedativa, Injektions- und Inhalationsnarkotika notwendig.

Ketamin wird in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt und ist damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Marcella und Short (1984) (3) empfehlen beim trächtigen Tier die Inhalationsnarkose mit Ketamin einzuleiten. Zuvor sollte die Stute eine Prämedikation mit Atropin erhalten. Auch Perkins und Frazer (1994) (10) postulieren den Einsatz von Ketamin für tragende Stuten zur Narkoseeinleitung bzw. um eine kurze schonende Allgemeinnarkose zu erreichen. Davis et al. (2007) (13) berichten von einer 24jährigen 320 Tage tragenden Stute, die mit Ketamin narkotisiert wurde. Das Fohlen wurde gesund geboren. In einer weiteren Studie wurden etwa zehn tragende Stuten mit Ketamin in Narkose gelegt. Es ereigneten sich Aborte, die jedoch nicht auf den Einsatz von Ketamin zurückzuführen sind (25 Pascoe, Stover 1989). Taylor et al. (1992) (14) benutzten bei zwölf hochtragenden Stuten Ketamin zur Narkoseeinleitung. Alle Fohlen kamen gesund zur Welt. LeBlanc (1991) (67) empfiehlt den Einsatz einer Xylazin-Ketamin-Kurzarkose, wenn bei einer dystokischen Stute nur geringe Korrekturen nötig sind um die Dystokie zu lösen. Ketamin verursacht beim Neugeborenen keine Asphyxie. Handelt es sich um schwerwiegendere Probleme, so raten sie zu einer Allgemeinnarkose, die mit 2,2 mg/kg Ketamin eingeleitet werden sollte. Taylor et al. (1990) (30) berichten, dass sie mit dem Einsatz von Ketamin bei zehn hochtragenden Ponystuten zufrieden sind. Vier Stuten mit gestörtem Geburtsverlauf erhielten Ketamin zur Narkoseeinleitung, zur Aufrechterhaltung der Narkose erhielten sie einen Dauertropf mit Ketamin, Xylazin und Guaifenesin. Drei der Stuten gebaren ein totes Fohlen, was jedoch nicht auf Ketamin zurückzuführen war. Die genannte Ketamin-Kombination kann bei der tragenden Stute als Alternative zur Inhalationsnarkose verwendet werden. Allerdings muss dann mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität von Stute und Fohlen gerechnet werden (32 Lin et al. 1994).

Levinson et al. (1973) (33) zeigten, dass Ketamin auch in relativ hohen Dosen keine schädigende Wirkung auf den Fetus von tragenden Schafen hat.

Studien aus der Humanmedizin belegen eine Anreicherung von Ketamin in der Plazenta. Die Konzentrationen im fetalen Plasma und fetalen Gehirn sind nahezu

identisch mit denen im maternalen Blut (62 Mirkin 1973). Ketamin ist eine Verbindung, die sowohl im mütterlichen als auch im fetalen Kreislauf schnell abgebaut wird. Nachteilig ist, dass Ketamin in der Lage ist, eine Vasokonstriktion des Uterus zu verursachen. Der Vorteil der Substanz liegt darin, dass sie nur einen geringen Blutdruckabfall hervorruft. Es ist das Mittel der Wahl zur Narkoseeinleitung bei der trächtigen Stute. Ein weiterer Vorteil des Mittels ist die Tatsache, dass die Narkoseeinleitung typischerweise sehr sanft vonstatten geht (12 Wilson 1994).

Die Hersteller von Narketan 10[®] (Vetoquinol) und Ursotamin[®] (MEDISTAR) weisen darauf hin, dass Ketamin die Plazentarschranke überwindet.

Aufgrund der positiven Erfahrungen in vielerlei Studien kann Ketamin bei der tragenden Stute frei eingesetzt werden.

1.2. Sedativa und Hypnotika

Hypnotika, wie sie in der Humanmedizin Einsatz finden, werden in der Veterinärmedizin nicht eingesetzt. Zur Erzielung eines Schlafzustandes sind Dosen erforderlich, die eher eine Basisnarkose als einen erweckbaren Schlafzustand hervorrufen. Der Bedarf an Sedativa, zur Beruhigung erregter Tiere, ist dagegen groß. Sedativa machen den Umgang mit schwierigen Tieren möglich, so dass eine Untersuchung oder ein kleinerer Eingriff vorgenommen werden kann. Auch zur Prämedikation vor Allgemeinnarkosen finden sie Anwendung.

1.2.1. Benzodiazepine

Benzodiazepine sind bicyclische, organische Verbindungen. Einige Vertreter der Gruppe finden Verwendung als Tranquilizer, anxiolytische, zentral muskelrelaxierende, sedierend und hypnotisch wirkende Arzneistoffe. Manche Benzodiazepine zeigen auch antikonvulsive Eigenschaften und dienen als Antiepileptika. Im Vordergrund der Wirkung der Benzodiazepine steht jedoch der psychosedative Effekt, der den Umgang mit schwierigen und aggressiven Tieren erheblich erleichtert.

Diazepam

Diazepam ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Benzodiazepine mit relativ langer Halbwertszeit. Es ist eine schwach basische Verbindung, die nur in geringem Umfang den Blutdruck absinken lässt. Sie passiert schnell die Plazenta.

Diazepam ist das in der Tiermedizin am meisten eingesetzte Benzodiazepin. Es findet Anwendung als Sedativum und zur Narkoseprämedikation.

Diazepam ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Diazepam bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit mit Ausnahme der Schlachtequiden (Positivliste) nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Diazepam als wirksamer Bestandteil enthalten ist. Es besteht jedoch die Möglichkeit im Therapienotstand ein Diazepamhaltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Diazepam reichert sich im Fetus an. Es wird im fetalen Plasma und Gewebe in höheren Dosen gefunden als im mütterlichen. Der Wirkstoff verursacht durch diese Akkumulation fetale Lethargie, Hypotonie und Hypothermie. Beim Menschen ist diese Nebenwirkung auf den Fetus gering, solange die Dosis des Diazepams unter 0,14 mg/kg gehalten wird (34 Cree et al. 1973; 36 Scher et al. 1972). Bei der Stute ist die Zeitspanne zwischen Narkoseeinleitung und Geburt im Normalfall allerdings wesentlich kürzer als beim Menschen. Aber auch die Fohlen, deren Mütter mit Diazepam narkotisiert wurden, zeigen typischerweise Atemdepression und Hypotonie. Nicht selten ist eine Reanimation nötig (12 Wilson 1994). Tierversuche haben Hinweise auf Verhaltensstörungen bei Nachkommen von Muttertieren, die Diazepam erhielten, ergeben. Studien mit markiertem Diazepam an tragenden Affen zeigten, dass das Medikament rasch die Plazenta überwindet und im fetalen Cerebellum, Rückenmark und den peripheren Nerven in großen Mengen aufgenommen und lange gespeichert wird (86 Idänpään-Heikkilä et al. 1971). Die beschriebenen Nebenwirkungen führen dazu, dass man Diazepam besser vom Anästhesieprotokoll der tragenden Stute streicht (34 Cree et al. 1973; 35 Goodger und Levy 1973).

Bei einer Dauerbehandlung des Menschen im dritten Trimenon oder einer hoch-

dosierte Behandlung kurz vor der Geburt traten beim Neugeborenen Entzugssymptome auf, die sich in Trinkschwäche, Hypothermie, Hypotonie und leichter Atemdepression äußerten.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Diazepam ist in der Trächtigkeit als kontraindiziert anzusehen.

1.2.2. Neuroleptika

Neuroleptika bewirken eine Dämpfung der emotionalen Erregbarkeit sowie eine Verminderung des Antriebs, der Spontanbewegungen und der Ausdrucksmotorik. Sie werden zur Ruhigstellung aggressiver und erregter Tiere, in der Prämedikation vor Eingriffen in lokaler und allgemeiner Schmerzausschaltung und schließlich zur Neuroleptanalgesie eingesetzt.

Phenothiazine

Das bedeutendste Phenothiazin ist das Acepromazin. Daneben gibt es Propiromazin, Triflupromazin und Promethazin. Die Wirkung des Acepromazins übersteigt diejenige von Chlorpromazin etwa um den Faktor zehn. Triflupromazin nimmt eine Zwischenstellung ein. Promethazin fehlt eine eigentliche neuroleptische Wirkung. Phenothiazin-Derivate können zur Sedierung unruhiger Tiere vor Untersuchungen und kleineren Eingriffen in Lokalanästhesie eingesetzt werden. Weitere Indikationen sind Narkoseprämedikation, Neuroleptanalgesie und Sedation vor Tiertransporten.

In der Roten Liste sind Lebernekrosen bei Neugeborenen von mit Chlorpromazin behandelten Tieren beschrieben worden.

In einer Studie von Redmond et al. (1991) (37) wurden acht trächtige Stuten mit Phenothiazinen behandelt. Die Behandlung begann 40 Tage vor dem errechneten Geburtstermin jeder Stute und endete mit der Geburt des Fohlens. Viele der Fohlen kamen zu früh zur Welt, und konnten anfangs nicht trinken. Fast alle Stuten hatten einen gestörten Geburtsverlauf, zwei der Stuten starben sogar bei der Geburt. Die Vorfälle wurden jedoch nicht dem Medikament zugeschrieben, sondern vielmehr den Ergotalkaloiden, denen die Stuten während der Trächtigkeit ausge-

setzt wurden. Es wurde lediglich festgestellt, dass sich Phenothiazine nicht positiv auf den Ausgang der Gravidität auswirken, wenn die Stuten Ergotalkaloiden ausgesetzt werden. Mahaffey (1968) (38) stellte fest, dass Phenothiazine, die in der Späträchtigkeit, auch bis sechs Wochen vor der Geburt, verabreicht werden, nur ein geringes oder kein Abortrisiko darstellen. Er berichtet von Stuten, die während der letzten acht Wochen der Trächtigkeit behandelt wurden. Es zeigten sich daraufhin keine unerwünschten Wirkungen.

Die Hersteller von Vetranquil[®] (Albrecht, CEVA) machen in der Produktinformation darauf aufmerksam, dass davon ausgegangen werden muss, dass Acepromazin zu einer verlängerten Sedation beim Fohlen führt, wenn es als Prämedikation vor einem Kaiserschnitt angewendet wird.

Die Anwendung von Phenothiazinen bei der tragenden Stute darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

Acepromazin

Acepromazin ist ein hoch wirksames Neuroleptikum und Sedativum. In der Tiermedizin ist es das am häufigsten verwendete Phenothiazin-Derivat und kann oral, subkutan, intramuskulär oder intravenös verabreicht werden. Es wirkt außerdem antiemetisch, anticholinerg und in geringem Maße auch antihistaminerg.

Acepromazin wird zur Narkoseprämedikation und zur Erlangung einer schwachen Sedierung eingesetzt.

Acepromazin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Damit ist die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren generell nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es im Verzeichnis, der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. Die Anwendung ist durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten.

Eine Sedation der hochtragenden Stute mit Acepromazin (2-3 mg/100 kg i.v.) hat nur geringgradige Auswirkungen auf das Fohlen (67 LeBlanc 1991). In einer Studie (9 Gladdery et al. 1990) wurde sieben trächtigen Ponystuten, die 240 bis 326 Tage tragend waren, Acepromazin (0,1 mg/kg) zu Sedationszwecken verabreicht. Es wurde darauf geachtet, ob die Medikation die Herzfrequenz bei Stute oder

Fohlen verändert. Dies war nicht der Fall. Acepromazin scheint also offenbar keinen Einfluss auf den Fetus zu haben. Auch Silver (1980) (4) empfiehlt aufgrund von Unbedenklichkeit eine Narkoseprämedikation mit Acepromazin (4mg/100kg) eine Stunde vor der Anästhesie. Pascoe et al. (1981) (59) führten eine Studie an 26 hochträchtigen Stuten mit Gebärmutterdrehung durch. Wenn nötig, erhielten sie 0,03-0,05 mg/kg Acepromazin. Nur etwa die Hälfte der Fohlen kam lebend zur Welt und auch einige Stuten starben, jedoch war der Grund hierfür nicht der Einsatz von Acepromazin. Wilson (1994) (12) berichtet, dass er zur Sedation bei wenig invasiven Eingriffen, die an der stehenden Stute durchgeführt werden, Acepromazin verwendet, da es nicht toxisch auf das Fohlen wirkt und somit ohne Gefahr bei der trächtigen Stute angewendet werden kann. Der Autor des Artikels rät jedoch davon ab, Acepromazin bei einer anämischen oder im Schock befindlichen Stute anzuwenden. Davis et al. (2007) (13) berichten von einem klinischen Fall bei dem einer 320 Tage tragenden 24jährigen belgischen Kaltblutstute im Rahmen einer Behandlung Acepromazin mit einer Dosierung von 0.03 mg/kg i.v. verabreicht wurde. Die Behandlung wurde ein weiteres Mal wiederholt. Die Stute brachte ein gesundes Fohlen zur Welt. Im Rahmen eines anderen Versuches wurden 12 Ponystuten, die 270 bis 320 Tage lang tragend waren, mit Acepromazin (4 mg /100 mg) sediert. Einige der Stuten abortierten, was jedoch aufgrund einer Katheterisierung der Fohlen in utero erfolgte (5 Barnes et al. 1978). In einer weiteren Studie erhielten 12 trächtige Ponystuten eine Narkoseprämedikation mit 0.04 mg/kg Acepromazin. Die Stuten und deren Feten erholten sich gut von der Narkose. Es wurden keine Probleme gesehen, die mit der Präanästhesie in Verbindung stehen. Alle Fohlen kamen gesund zur Welt (14 Taylor et al. 1992). Des Weiteren wird von einer 460 kg schweren Stute berichtet, die ebenfalls als Narkoseprämedikation 50 mg Acepromazin i.m. erhalten hat. Der folgende Abort der Stute war nicht auf Acepromazin zurückzuführen (7 Akpokodje et al. 1986). In einem anderen Fall wurde zehn 223-300 Tage trächtigen Ponystuten Acepromazin (0,04 mg/kg) zur Narkoseprämedikation verabreicht. Es wurden keine Komplikationen beobachtet. Comline et al. (1975) (8) berichten von 21 Ponystuten (225 bis 320 Tage tragend), die präoperativ Acepromazin erhielten. Einige dieser Stuten abortierten, was aber auf andere Gründe als auf den Einsatz von Acepromazin zurückzuführen ist.

Die Hersteller von Vetranquil[®] (Albrecht, CEVA) machen in der Produktinforma-

tion darauf aufmerksam, dass davon ausgegangen werden muss, dass Acepromazin zu einer verlängerten Sedation beim Fohlen führt, wenn es als Prämedikation vor einem Kaiserschnitt angewendet wird.

Acepromazin kann nach strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute verabreicht werden.

1.3. Analgetika

Ein Analgetikum ist ein Stoff, der im Idealfall die Schmerzempfindung unterdrückt, ohne das Bewusstsein, die sensorische Wahrnehmung und andere wichtige Funktionen des Zentralnervensystems zu beeinflussen bzw. die Leitung von Aktionspotentialen in afferenten Nervenfasern zu unterdrücken. Es gibt mehrere Gruppen von schmerzlindernden Arzneimitteln:

- sedativ-hypnotische Analgetika
- starke Analgetika (Opioide)
- schwache Analgetika (NSAIDs)
- steroidale Antiphlogistika (Glucocorticoide)

1.3.1. Sedativ-hypnotische Analgetika

Zu dieser Gruppe gehören die alpha-Agonisten Detomidin und Xylazin.

1.3.1.1. Detomidin

Detomidin ist ein Imidazolderivat mit sedativ-analgetischer Wirkung.

Detomidin hat sich als Prämedikation für chirurgische Eingriffe beim Pferd in Kombination mit Ketamin oder Barbituraten sehr bewährt. Es bewirkt einen raschen Bewusstseinsverlust, Analgesie und leichte Anästhesie von bis zu drei Stunden Dauer.

Detomidin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Von Katila und Oijala (1988) (42) wurde Detomidin während zehn Trächtigkeiten bei acht Stuten eingesetzt. Die Stuten waren im Alter von sechs bis 14 Jahren, sie erhielten wöchentlich vom 14. bis zum 60. Tag der Tragezeit und danach alle vier Wochen bis zur Geburt eine i.v. Injektion von 20 µg/kg KG Detomidin. Die Stuten wurden insgesamt 16 oder 17mal behandelt. Eine Stute entwickelte eine Kolontorsion und wurde euthanasiert. Ihr Fohlen war normal entwickelt. Bei der Sektion der Stute wurden alte Parasitenläsionen im Bereich des cranialen Mesenteriums und der Leber sichtbar. Die letzte Detomidin-Behandlung lag zum Zeitpunkt der Kolik 14 Tage zurück. Aufgrund dieser Tatsache wurde das Medikament als Kolikursache ausgeschlossen. Eine weitere Stute abortierte am 167. Tag. Diese Stute war ursprünglich mit Zwillingen tragend. Einer der Zwillinge wurde in der Frühträchtigkeit manuell entfernt. Der abortierte Fetus war normal entwickelt, seine Nabelschnur war 13mal verdreht. Der Grund für den Fruchttod und den Abort blieb unklar. Ein Einfluss von Detomidin kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die verbliebenen acht Trächtigkeiten wurden ausgetragen. Ein Fohlen wurde am 318. Tag mit Hilfe einer Sectio entbunden, jedoch war der Kopf des Fohlens um 180 Grad verdreht und das Fohlen starb. Die anderen sieben wurden spontan geboren. Die Fohlen wurden sofort nach der Geburt klinisch untersucht und gewogen und noch einmal im Alter von drei Monaten. Eines dieser Fohlen hatte im Alter von einem Monat eine bilaterale Patellafixation. Es wurde euthanasiert. Bei der postmortalen Untersuchung wurden am Cranium raue Ossifikationen festgestellt. Die Meningen klebten an dieser Stelle fest. Das Gehirn zeigte fokale Herde mit Malazien und Calcifikationen, sowie eine generalisierte Gliosis. Ein teratogener Einfluss von Detomidin auf dieses Fohlen kann nicht ausgeschlossen werden. Obwohl nur sechs der zehn Fohlen bis zum Alter des Absetzens überlebten, wurden zwischen den anderen vier Fällen keinerlei Ähnlichkeiten festgestellt. Mögliche nachteilige Wirkungen von Detomidin können nicht vollständig ausgeschlossen werden. Bracher et al. (1993) (46) sedierten eine holländische Warmblutstute, die mit einer Zwillingssträchtigkeit im Embryonalstadium tragend war, um einen der Zwillinge zu entfernen. Bei der Stute beobachteten sie, dass deren Uterus mit einer Relaxation auf die Sedation mit 4 mg Detomidin reagierte. Dies erschwerte die Fixation des Konzeptus im Uterushorn, woraufhin sie beschlossen, bei den übrigen zwölf Stuten auf die Sedation zu verzichten. Die Stute verlor beide Fruchtanlagen, was allerdings eher auf den Versuch zurückzuführen ist als auf den einmaligen Einsatz von Detomidin, da alle Stuten bis auf eine in

dieser Studie beide Embryos verloren. Jedruch et al. (1989) (17) führten an sechs Warmblutstuten im letzten Trimester der Trächtigkeit eine Studie durch, in der die Wirkung von Detomidin auf die Uterusaktivität untersucht wurde. Es wurde 3-5 Minuten nach der i.m. Applikation ein Effekt beobachtet, der 50-70 Minuten andauerte. Die beobachtete Wirkung beruhte darauf, dass die Gabe von 20 und 40 µg/kg Detomidin die Myometriumsaktivität abnehmen ließ, wohingegen eine Dosis von 60 µg/kg Detomidin keine Reaktion auslöste. Jede Dosis wurde an jeweils zwei Stuten getestet. Die Studie deutet an, dass eine Verabreichung von 20-60 µg/kg Detomidin (normale klinische Dosen) im letzten Trimester keine Kontraktionen verursacht. Somit besteht kein erhöhtes Risiko eines Abortes. In einer Studie von McGladdery et al. (1990) (9) wurden acht trächtige Ponystuten (240 bis 326 Tage tragend) mit Detomidin sediert. Die mütterliche und fetale Herzfrequenz wurden dabei überwacht. Die maximale Flussgeschwindigkeit in der absteigenden Aorta der Feten nahm um 66 % ab, als das Medikament seinen maximalen Wirkungseffekt auf die fetale Herzrate hatte. Detomidin bewirkt sowohl bei Stute als auch beim Fohlen eine Bradycardie und ein reduziertes Herzzeitvolumen. Außerdem wurde gezeigt, dass Detomidin den Uterustonius erhöht. Davis et al. (2007) (13) berichten von einer Stute, die während der Hochträchtigkeit mit Detomidin behandelt wurde. Sie erhielt einen Dauertropf mit 4 µg/kg/h Detomidin. Die Stute wurde dadurch sediert und legte sich in der Box ab. Die Therapie wurde mit 3 µg/kg/h Detomidin fortgesetzt. Insgesamt erhielt die Stute knapp zwei Tage lang diese Behandlung. Die Stute brachte ihr gesundes Fohlen komplikationslos zur Welt. Vainio (1985) (43) injizierte zwei trächtigen Stuten im Rahmen einer Dissertation 54 µg/kg KG Detomidin. Die Stuten abortierten daraufhin nicht. Volker (1984) (44) verabreichte zwanzig trächtigen Stuten Detomidin in Dosierungen von 20, 80 oder 150 µg/kg KG. Es wurden dabei keine negativen Auswirkungen beobachtet. Die Wirkung von Detomidin in Dosen von 20, 40 und 60 µg/kg KG wurde von Wilson (1994) (12) untersucht. Es zeigte sich, dass das Medikament keinen Einfluss auf den Uterustonius ausübt. Jedruch et al. (1989) (17) berichten, dass Detomidin in hohen Dosen eine geringgradige Reduktion der spontanen Myometriumskontraktionen hervorruft. In einer Studie erhielten 12 trächtige Ponystuten eine Narkoseprämedikation mit 0,01 mg Detomidin/kg KG und zwanzig Minuten später eine Narkoseeinleitung mit 0,01 mg Detomidin/kg KG kombiniert mit Ketamin. Die Stuten und deren Feten erholten sich gut von der Narkose. Die Wirkung der Narkoseprämedikation auf die Fohlen wurde nicht untersucht, ob-

wohl diese sicherlich Stress für die Feten bedeutete (14 Taylor et al. 1992). Alitalo (1986) (41) testete Detomidin an 108 Pferden. Es ist nicht bekannt, wie viele davon tragende Stuten waren. Er berichtet jedoch, dass sich kein Abort ereignete. In einer Studie von McGladdery und Rossdale (1991) (87) erhielten neun Stuten 0,01 mg/kg Detomidin. Sie waren zwischen dem 247. und 288. Tag tragend. Nachdem die Stuten das Medikament injiziert bekommen haben, wurden im fünf Minuten Abstand über eine Stunde hinweg Untersuchungen an ihnen durchgeführt. Anschließend wurden diese noch für eine weitere Stunde alle 15 bis 30 Minuten fortgeführt. Zwei Stunden nach der Sedation kehrte die Herzfrequenz wieder auf die Grundlinie zurück. Die Grundlinie lag bei 100 bpm. Die minimale Herzfrequenz betrug 66 bpm. Nachdem die Stuten mit Detomidin sediert wurden, nahm die Herzfrequenz der Feten im Mittel um 35% ab. Dies dauerte durchschnittlich 57 Minuten (15 bis 110 Minuten). Bei einem ohnehin geschwächten Fetus kann dies zu einer drastischen Hypoxie führen. Deshalb sollte das Medikament, zumindest wenn nicht bekannt ist ob das Fohlen gesund ist, nicht angewendet werden.

Die Embryotoxizität und Teratogenität von Detomidin wurde an Ratten untersucht. Es wurden orale Dosen von 100, 300 und 1000 µg/kg KG Detomidin vom sechsten bis zum 15. Tag der Trächtigkeit gegeben. Es wurde keine teratogene Wirkung und keine Fehlgeburt beobachtet. Bei 300 und 1000 µg/kg KG verlangsamte sich das Wachstum der Feten. Dies zeigte sich in einer verzögerten Ossifikation und einem herabgesetzten Gewicht der Feten (45 Nieminen und Hirsimäki 1982).

Die Hersteller von Domidine[®] (Albrecht, aniMedica) raten, Detomidin im letzten Trächtigkeitsmonat nicht und im gesamten letzten Drittel der Trächtigkeit nur nach strengster Indikationsstellung anzuwenden. Janssen Animal Health rät in der Produktinformation dazu, Domosedan[®] nicht im letzten Monat der Trächtigkeit anzuwenden. Eine Anwendung im letzten Drittel der Trächtigkeit darf nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen.

Die Anwendung von Detomidin ist nach strenger Indikationsstellung möglich.

1.3.1.2. Xylazin

Xylazin ist ein Thiazinderivat, das in der Veterinärmedizin sehr weit verbreitet ist. Es findet Anwendung in der Sedation, Analgesie und Muskelrelaxation, vor allem bei kleinen Eingriffen. Die muskelrelaxierende Komponente des Medikamentes ist jedoch nicht stark ausgeprägt. Beim Pferd wird mit Xylazin allein keine ausreichende Analgesie in den distalen Extremitätenbereichen erzielt.

Xylazin wird in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt und ist damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Es ist im deutschen Sprachraum für die meisten Haus-, Nutz- und Versuchstierarten zugelassen.

Xylazin wurde bei der Stute ohne Komplikationen während aller Trächtigkeitsstadien eingesetzt (51 Tronicke und Vocke 1970). Daunt et al. (1992) (22) sedierten 18 tragende Stuten mit Xylazin, bevor sie die Narkose einleiteten. Die Feten waren alle etwa 50 Tage alt. Es wurde dabei ein Abfall des Sauerstoffpartialdrucks beobachtet. Die Autoren gehen davon aus, dass das auf die Wirkung von Xylazin zurückzuführen ist. Alle Fohlen wurden jedoch gesund geboren. Bertone et al. (1987) (56) berichten von einer 15jährigen Quarter-Horse Stute, die 60 Tage tragend war und wiederholt unter Koliken litt. Sie wurde mit 0,66 mg/kg KG Xylazin behandelt und trug die Trächtigkeit planmäßig aus. Roby et al. (1986) (58) berichten von einer 15jährigen Warmblutstute, die im fünften Monat tragend war und an Kolikschmerzen litt. Sie erhielt unter anderem 200 mg Xylazin gegen den Schmerz. Nach acht Tagen Behandlung wurde sie aufgrund ihrer heftigen therapieresistenten Schmerzen euthanasiert. Bei der Sektion der Stute zeigte sich, dass zwei gleichweit entwickelte Feten im Uterus waren, die dem Entwicklungsstand einer typischen fünf monatigen Trächtigkeit entsprachen. Smith und Schott (1990) (48) zeichneten bei Stuten, die vom sechsten bis zum zehnten Monat trächtig waren, die Herzaktionen der Feten auf, nachdem die Stuten Xylazin (0,5 mg/kg i.v.) bekommen hatten. Nach der Injektion von Xylazin fiel die Herzfrequenz rapide, um bis zu 70 %, ab. Dabei wurde das Maximum fünf bis 20 Minuten nach der Applikation erreicht. Die durch das Xylazin hervorgerufene fetale Bradycardie war ausgeprägter und von längerer Dauer als die der Mutterstute. In einer Studie von McGladdery und Rossdale (1991) (87) erhielten sechs Stuten 0,75 mg/kg Xylazin. Sie waren zwischen dem 289. und 321. Tag tragend. Nachdem die Stuten das Medikament injiziert bekommen hatten, wurden im Fünfminuten Abstand ü-

ber eine Stunde hinweg Untersuchungen an ihnen durchgeführt. Anschließend wurden diese noch für eine weitere Stunde alle 15 bis 30 Minuten fortgeführt. Zwei Stunden nach der maternalen Sedation kehrte die Herzfrequenz der Feten wieder auf die Grundlinie (93 Schläge pro Minute) zurück. Die minimale Herzfrequenz betrug 66 Schläge pro Minute. Von Wichtel et al. (1988) (55) wurde Xylazin sicher in einer geringen Dosierung bei hochtragenden Stuten mit Torsio uteri eingesetzt. Keine der Stuten abortierte. Es wird über einen Fall berichtet (13 Davis et al. 2007), bei dem eine 320 Tage tragende Kaltblutstute mit Kolik behandelt wurde. Um eine klinische Untersuchung durchführen zu können, erhielt sie zur Sedation 0,2 mg/kg KG Xylazin. Da eine Operation unumgänglich war, erhielt sie wiederum zur Sedation 0,2 mg/kg Xylazin. Auch postoperativ erhielt sie drei weitere Male innerhalb einer Stunde 0,25 bis 0,3 mg/kg Xylazin. Das Fohlen wurde gesund geboren. Santschi et al. (1991) (27) laparotomierten elf Stuten wegen einer Kolik und vier weitere wegen einer Torsio uteri. Die Stuten erhielten als Narkoseprämedikation 150 mg Xylazin. Es ereigneten sich zwar Aborte, jedoch wurden diese nicht auf die Wirkung von Xylazin zurückgeführt. Pascoe et al. (1981) (59) berichten im Rahmen einer Studie von 26 trächtigen Stuten mit Gebärmutterdrehung. Sie waren im Mittel 9,6 Monate tragend. Einige Stuten erhielten 0,5-1 mg/kg KG Xylazin zur Beruhigung und Schmerzdämpfung. Alle wurden operiert. Nur etwa die Hälfte der Fohlen kam lebend zur Welt und auch einige Stuten starben, jedoch war der Grund hierfür nicht der Xylazin-Einsatz. Bostedt (1988) (57) injizierte Stuten mit Geburtstörungen zum Zwecke der Sedation Xylazin. Es ereigneten sich daraufhin keine Zwischenfälle. Mc Gladdery und Rossdale (1991) (87) berichten, dass Xylazin den Uterustonius stimuliert und die Herzfrequenz des Fetus abnehmen lässt. Marcella und Short (1984) (3) empfehlen ein tragendes Tier vor einer Inhalationsnarkose mit einer geringen Dosis Xylazin (1,0 mg/kg i.v.) zu sedieren. Pascoe und Stover (1989) (25) sedierten etwa zehn tragende Stuten mit Xylazin. Einige der Feten starben, was jedoch nicht auf den Einsatz von Xylazin zurückgeführt wurde. In einer Studie von Santschi et al. (1991) (26) erhielten einige trächtige Stuten die an Kolik litten als Analgetikum Xylazin. War eine Operation nötig, so wurde das Pferd mit 150 mg Xylazin sediert. Von den 27 operierten Stuten gebaren 23 lebende Fohlen. Die konservative Kolikbehandlung schien nach Aussage der Autoren keinen Einfluss auf das Überleben der Feten zu haben. Der Einsatz von Xylazin hatte keinen Einfluss auf den Ausgang der Graviditäten. Xylazin führt zu keiner neonatalen Atemnot, obwohl es wegen seiner sedativen

Wirkung zu fetaler ZNS-Depression führen kann (3 Marcella und Short 1984, 52 McDonell 1981). Deshalb sollte beispielsweise eine Dystokie direkt nach Narkoseeinleitung behoben werden. Xylazin passiert die Plazenta und verursacht neben der direkten Wirkung auf den Uterus eine Bradycardie bei Mutterstute und Fetus, ebenso wie eine verminderte Herzleistung (9 McGladdery et al. 1990, 48 Smith und Schott 1990). Diese Wirkung kann zu einer herabgesetzten Plazentadurchblutung und somit zu einer geringeren fetalen Sauerstoffversorgung führen (54 Ko et al. 1989). Xylazin ist das in Amerika bei trächtigen Stuten am meisten verwendete Sedativum. Da es schnell die Plazenta passiert, muss damit gerechnet werden, dass es auch auf den Fetus einwirkt. Da die fetale Leber- und Nierenfunktion noch nicht ausgereift sind, ist es denkbar, dass die Wirkung von Xylazin beim Fohlen länger anhält und seine schädigende Wirkung beim Fetus höher ist als bei der Stute. Ein großer Nachteil der alpha-Agonisten liegt darin, dass einige Pferde im Bereich der Hintergliedmaßen hypersensitiv werden und gezielt ausschlagen. Dies ist sehr gefährlich, vor allem wenn eine gynäkologische Untersuchung vorgenommen wird (12 Wilson 1994).

LeBlanc et al. (1984) (50) bewiesen, dass Xylazin ähnlich Oxytocin auf den Uterus der Kuh wirkt. Es erhöht den Tonus des Myometriums und den intrauterinen Druck bei Kühen. So ist es in der Lage einen Abort zu bewirken. Diese Wirkung kann man auch bei der Stute erwarten. Bei Mutterschafen bewirkt die Gabe von Xylazin eine Reduktion des Sauerstoffpartialdrucks und der Herzfrequenz bei Mutter und Lamm, sowie eine Verdopplung der Uterusaktivität und eine Unterdrückung der Zwerchfellaktivität des Lamms für die Dauer von etwa zwei Stunden (53 Jansen et al. 1984).

Proxylaz[®] (Bela-Pharm, Veyx-Pharma), Xylapan[®] (Vetoquinol), Xylazin 2%[®] (Albrecht, CEVA, CP-Pharma), Xylazin 2% Bernburg[®] (MEDISTAR, Serumwerk Bernburg) und Rompun[®] (Bayer Vital) sollten laut Produktinformationen, im letzten Drittel der Trächtigkeit nicht zur Anwendung kommen, da es über eine direkte Stimulierung der Alpha-Rezeptoren des Uterus und nachfolgenden Uteruskontraktionen zu vorzeitigen Wehen und einer Frühgeburt führen kann. Wird es doch gegeben, dann ist die Anwendung eines Tokolytikums unverzichtbar. Der Wirkstoff sollte auch während der beiden ersten Trächtigkeitstrimester nur nach einer Abwägung des Nutzen/Risikos durch den verantwortlichen Tierarzt verabreicht werden. In der Produktinformation von Sedaxylan[®] (WdT) und Xylarium[®]

(Alvetra, Kon-Pharma, Pharma-Partner-Vertriebs-GmbH, Riemser Arzneimittel) ist zu lesen, dass Laborstudien an Ratten keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Wirkungen ergeben haben. Trotzdem sollten die Arzneimittel während der beiden ersten Trächtigkeitstrimester nur nach einer Abwägung des Nutzen/Risikos durch den verantwortlichen Tierarzt verabreicht werden. Die Arzneimittel dürfen nicht in späten Stadien der Trächtigkeit verabreicht werden, da Xylazin Uteruskontraktionen verursacht, die möglicherweise frühzeitige Wehen auslösen können.

Die Anwendung von Xylazin bei der tragenden Stute bedarf einer strengen Indikationsstellung.

1.3.2. Opioide

Opioid ist ein Sammelbegriff für eine chemisch heterogene Gruppe natürlicher und synthetischer Substanzen, die morphinartige Eigenschaften aufweisen und an Opioidrezeptoren wirksam sind. Das Wirkspektrum von Opioiden ist komplex und sehr unterschiedlich. Die wichtigste Wirkung ist eine starke Analgesie, was Opioide zu unverzichtbaren und vielgenutzten Arzneimitteln in der Schmerztherapie, Anästhesie und anderen Einsatzbereichen macht. Unter den vielfältigen weiteren Wirkungen sind Atemdepression bei der kurzfristigen Anwendung sowie bei Dauertherapie Obstipation und die Entwicklung von Abhängigkeit die wichtigsten Nebenwirkungen.

In Deutschland und der Schweiz unterliegen Opioide dem Betäubungsmittel-, in Österreich dem Suchtmittelgesetz.

1.3.2.1. Piperidin-Derivate

Piperidin-Derivate sind synthetisch hergestellte Opioide, die heute in großer Vielzahl zur Verfügung stehen.

1.3.2.1.1. Fentanyl

Das Phenylpiperidinderivat Fentanyl ist ein synthetisches Opioid, das mit hoher Selektivität als Agonist am μ -Opioid-Rezeptor wirkt.

Fentanyl ist ein potentes Schmerzmittel, das in der Anästhesie sowie als transdermales therapeutisches System zur Therapie von chronischen Schmerzzuständen, die nur mit Opiatanalgetika ausreichend behandelt werden können, eingesetzt wird.

Fentanyl unterliegt in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz. Es ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Fentanyl bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es in der Positivliste (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. Die Anwendung ist durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Fentanyl als wirksamer Bestandteil enthalten ist. Es besteht jedoch die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Fentanyl haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Fentanyl wird gelegentlich bei tragenden Hündinnen eingesetzt. Es verursacht jedoch einen kurzzeitigen Blutdruckabfall und eine deutliche Depression des Atemzentrums. Es ist für den Einsatz beim trächtigen Tier kein geeignetes Medikament, da der plazentare Blutfluss als auch eine ausreichende Sauerstoffversorgung für den Fetus essentiell sind.

In der Humanmedizin darf Fentanyl im 1. Trimenon der Schwangerschaft nur in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden. Auch sonst bedarf der Einsatz in der Gravidität einer strengen Indikationsstellung. Eine chronische Einnahme sollte während der gesamten Schwangerschaft vermieden werden, da sie zur Gewöhnung und nach der Geburt zu Entzugerscheinungen beim Neugeborenen führen kann. Vor oder während der Geburt gegeben, kann die Kontraktionsfähigkeit des Uterus gehemmt sein. Beim Neugeborenen sind Atemdepressionen möglich, da eine Plazentagängigkeit anzunehmen ist.

Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Die Pharmaindustrie fordert für den Einsatz von Fentanyl in der Gravidität eine strenge Indikationsstellung. Während der Geburt ist die Gabe von Fentanyl kontraindiziert, da der Einsatz zu Atemdepressionen des Neugeborenen führen kann.

Der Einsatz von Fentanyl bei der tragenden Stute kann nicht empfohlen werden.

1.3.2.1.2. Levomethadon

Levomethadon ist ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid, das als reiner Agonist sowohl am μ - als auch am δ -Opioid-Rezeptor bindet.

Das Opioid besitzt auch nach oraler Applikation analgetische Effekte, wobei Atemdepression und Miosis 24 Stunden nach einer einmaligen Gabe zu beobachten sind. Die starken zentralnervösen Effekte von Levomethadon sprechen gegen eine Anwendung zur Therapie peripherer Dysfunktionen. Es wird angewendet zur Ausschaltung schwerer Schmerzen, zur Narkoseprämedikation und zur Neuroleptanalgesie (in Kombination mit Xylazin).

Levomethadon ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren erlaubt.

Bostedt (1988) (57) berichtet von einer klinischen Studie, in der bei Stuten mit Geburtsstörungen eine Sedation mit Xylazin und Levomethadon vorgenommen wurde. Es ereigneten sich keine Zwischenfälle die auf den Einsatz von Levomethadon zurückzuführen waren.

Intervet (L-Polamivet[®]) macht darauf aufmerksam, dass Levomethadon die Plazentarschranke durchdringt und bei Neugeborenen zu einer Atemdepression führen kann, weshalb der Einsatz während der Geburt kontraindiziert ist. Während der Trächtigkeit sollte es nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Der Einsatz von Levomethadon bei der tragenden Stute kann nicht empfohlen werden.

1.3.2.1.3. Pethidin (Meperidin)

Pethidin ist das älteste vollsynthetische Opioid; es besitzt nur eine kurze Wirkdauer. Während Pethidin in Deutschland immer weiter durch modernere Präparate abgelöst wird, ist es weltweit nach wie vor eines der wichtigsten starken Analgetika.

Pethidin hat sich als gutes Analgetikum, weniger als Antidiarrhoikum und Antitussivum, erwiesen. Es hat sich zur Behandlung spastischer Koliken bewährt.

Pethidin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Pethidin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es in der Positivliste (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. Die Anwendung ist durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten ist einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Pethidin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. Es besteht jedoch die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Pethidin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Taylor et al. (1990) (30) beschreiben, dass sie bei 223-300 Tage tragenden Ponystuten 2 mg/kg Pethidin zur postoperativen Analgesie eingesetzt haben und mit dem Resultat zufrieden waren. Comline et al. (1975) (8) verabreichten einundzwanzig 225 bis 320 Tage trächtigen Ponystuten 1 mg/kg Pethidin postoperativ. Wenn nötig erhielten sie während der folgenden 24 Stunden im sechs bis zwölf Stunden Abstand weitere Applikationen. Einige der Stuten abortierten, was jedoch auf den während der Operation durchgeführten Versuch zurückzuführen ist. Barnes et al. (1978) (5) verabreichten zwölf Ponystuten, die zwischen dem 270. und 320. Tag tragend waren, direkt postoperativ 400 mg Pethidin i.m. Es ereigneten sich im Laufe der Studie einige Aborte, die jedoch nicht mit Pethidin in Zusammenhang gebracht wurden. Silver (1980) (66) empfiehlt, trächtigen Stuten direkt nach invasiven Eingriffen 400 mg Pethidin i.m. zu verabreichen. Sie empfiehlt weitere Dosen im 4- bis 6-stündigen Abstand, wenn die Stute nach einer Operation Schmerzen zeigt. Marcella und Short (1984) (3) beschreiben Pethidin bei Hund, Katze und Pferd als effektives Analgetikum mit großer Sicherheitsspanne.

In einer Studie von Horning et al. (1973) (60) wurde Frauen während der Wehen und zur Geburt Pethidin verabreicht. Die Neugeborenen schieden daraufhin Pethidin aus. Das Medikament überschreitet somit die Plazentarschranke. Mirkin (1973) (62) beschreibt, dass Pethidin eine Depression des ZNS hervorruft. Neben der Gefahr der Abhängigkeit, bewirkt die Depression des Atemzentrums eine erhöhte Neugeborenensterblichkeit (63 Plafsky 1974). Pethidin kann 90 Sekunden nachdem die Mutter das Medikament bekommen hat, im fetalen Kreislauf nachgewiesen werden. Der Pethidin-Spiegel des fetalen Blutes liegt durchschnittlich bei 77 % im Vergleich zum mütterlichen. Dieser hält, unabhängig von der Art der Applikation, auch dreieinhalb Stunden nach der Geburt noch an (64 Apgar et al. 1952). Pethidin bewirkt beim Menschen eine rasche, zufriedenstellende Analgesie mit geringen Nebenwirkungen. Es kann jedoch bei Neugeborenen zur Depression des ZNS führen. Dies zeigt sich in der Tatsache, dass die Atmung verzögert einsetzt, das Herz-Minuten-Volumen herabgesetzt ist und die Sauerstoffsättigung niedriger ist (65 Gertre und Marx 1973). In der Schwangerschaft des Menschen wird vom Hersteller eine strenge Indikationsstellung gefordert, wobei eine Anwendung während des 1. Schwangerschaftsdrittels nur in begründeten Ausnahmefällen angeraten wird. Eine chronische Einnahme sollte während der gesamten Schwangerschaft vermieden werden, da sie zur Gewöhnung und nach der Geburt zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen kann. Vor oder während der Geburt gegeben, kann die Kontraktionsfähigkeit des Uterus gehemmt sein. Beim Neugeborenen sind Atemdepressionen möglich, da eine Plazentagängigkeit anzunehmen ist.

Die Pharmaindustrie gibt an, dass Pethidin die Plazentarschranke überquert und die Atmung des Fetus hemmt. Daher bedarf eine Anwendung bei der tragenden Stute einer strengen Indikationsstellung.

Nach strenger Indikationsstellung kann Pethidin bei der trächtigen Stute angewendet werden.

1.3.2.2. Partialagonisten

Opioide, die zu den Partialagonisten zählen, besitzen eine stärkere agonistische Wirkung und eine schwächere antagonistische Komponente. Die klinische Anwendung derartiger Opioide sollte vermieden werden, da sowohl reine Agonisten

als auch reine Antagonisten zur Verfügung stehen.

1.3.2.2.1. Butorphanol

Der Partialagonist wird als Analgetikum und Sedativum eingesetzt. Butorphanol besitzt eine ausgeprägte Wirkung gegen viscerale Schmerzen und wird im Zusammenhang mit Koliken gastrointestinalen Ursprungs eingesetzt. Es ist zudem für alle Fälle geeignet, bei denen eine kurze Schmerzausschaltung erforderlich ist. Zur Sedation hat sich eine Kombination mit alpha-Agonisten beim Pferd als geeignet erwiesen, wobei eine starke Analgesie verbunden mit einer Immobilisation herbeigeführt wird.

Butorphanol ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

In einer Studie wurden 105 Stuten, die während der Gravidität an Koliken litten, untersucht (26 Santschi et al. 1991). Zeigten die Pferde starke Schmerzen, bekamen sie 10 mg Butorphanol. Einige der Stuten abortierten, was jedoch nicht mit Butorphanol in Zusammenhang gebracht wurde. In einer anderen Studie von Santschi et al. (1991) (27) wurden elf tragende Stuten (17. bis 336. Trächtigkeitstag) kolikoperiert. Sie erhielten aufgrund ihrer starken Schmerzen präoperativ 10 mg Butorphanol. Einige Stuten abortierten, jedoch war Butorphanol nicht die Ursache. Davis et al. (2007) (13) berichten von einem Fall, bei dem einer 24jährigen Kaltblutstute in der Spätgravidität ein Dauertropf mit Ringerlaktat, dem Butorphanol zugefügt worden war, verabreicht. Die Stute wurde kolikoperiert. Postoperativ zeigte sich Muskelzittern in den Hinterbeinen. Die Stute stampfte zudem ohne Unterlass mit den Hinterbeinen auf. Diese Unruhe wurde fälschlicherweise dem Opioid zugeschrieben und die Behandlung mit dem Medikament eingestellt. Die Stute gebar ein gesundes Fohlen. Zwölf Ponystuten wurden am 230.-300. Trächtigkeitstag operiert und erhielten als Prämedikation unter anderem 0,04 mg/kg Butorphanol. Alle Fohlen wurden lebend geboren (14 Taylor et al. 1992). Taylor et al. (1990) (30) verabreichten zehn Ponystuten, die zwischen dem 223. und 300. Tag tragend waren 0,04 mg/kg Butorphanol. Sie waren mit dem Resultat zufrieden. LeBlanc (1991) (67) empfiehlt bei einer Stute mit Dystokie 0,025-0,05 mg/kg Butorphanol i.v. in Kombination mit Xylazin, um eine gute Sedation mit Analgesie zu erreichen. Sie beschreibt jedoch auch, dass manche Stuten darauf

sensibel reagieren können und eine gynäkologische Untersuchung ohne Untersuchungsstand dadurch erschwert wird. Perkins und Frazer (1994) (10) empfehlen aus eigener Erfahrung den Einsatz von 0,02 mg/kg Butorphanol i.v. in Kombination mit Xylazin zur Durchführung der tierärztlichen Geburtshilfe. Wurde der Stute während der Geburt Butorphanol verabreicht, so sollte dem geschwächten Fohlen Naloxon gegeben werden (12 Wilson 1994). Butorphanol hat nur eine geringgradige kardiovaskuläre Wirkung beim erwachsenen Pferd (68 Robertson et al. 1981). Es ist damit unwahrscheinlich, dass es sich auf den Fetus auswirkt. Butorphanol ist nicht fetotoxisch und kann sicher bei der tragenden Stute angewandt werden (12 Wilson 1994).

Die Verträglichkeit von Butorphanol während der Trächtigkeit wurde bei der Stute nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Butorphanol von den Herstellern von Alvegesic[®] (CP-Pharma), Dolorex[®] (Intervet) und Torbugesic[®] (Fort Dodge Veterinär) während der Trächtigkeit nicht empfohlen.

Die Anwendung von Butorphanol bei der tragenden Stute ist nach strenger Indikationsstellung möglich.

1.3.2.2.2. Pentazocin

Pentazocin wird vornehmlich bei der Prämedikation für chirurgische Eingriffe verwendet; eine Sedation wird nur bei sehr hoher Dosierung erreicht.

Pentazocin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Pentazocin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Pentazocin als wirksamer Bestandteil enthalten ist.

Eine Häufung von Neuralrohrdefekten trat bei den Nachkommen von Hamstern auf, die in der sensiblen Phase der Trächtigkeit einmalig mit einer über 30-fachen therapeutischen Dosis Pentazocin behandelt worden waren. Bei 15-facher therapeutischer Dosis traten diese Störungen nicht auf (69 Paulus und Lauritzen 2005).

Bei 51 schwangeren Frauen unter Pentazocin-Abusus zeigte sich keine Häufung kongenitaler Anomalien. Vorübergehende Entzugssymptome wurden bei Neugeborenen nach Daueranwendung von Pentazocin in der Spätschwangerschaft beobachtet (69 Paulus und Lauritzen 2005).

Die Pharmaindustrie rät, Pentazocin während der Schwangerschaft nur wenn unbedingt notwendig zu verabreichen.

Die Anwendung von Pentazocin bei der tragenden Stute ist nach strenger Indikationsstellung möglich.

1.3.2.3. Opioidantagonisten

Opioidantagonisten verdrängen nach Applikation das Opiat, mit der Folge, dass der Patient häufig schlagartig erwacht und sofort starke Entzugserscheinungen verspürt.

Naloxon

Die Plasmahalbwertszeit von Naloxon nach i.v.-Applikation beträgt 20 Minuten. Naloxon antagonisiert die Asphyxie bei Neugeborenen. Es hebt beim Pferd bestimmte Stereotypen (z.B. Krippenwetzen) auf. Zur klinischen Anwendung kommt Naloxon bei jeglicher Opioidüberdosierung.

Naloxon ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Naloxon bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es im Verzeichnis, der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Naloxon als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Naloxon haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Narkotika können Atemnot beim Fohlen verursachen. Diese Wirkung kann mit Hilfe von Naloxon aufgehoben werden (67 LeBlanc 1991). Auch Wilson (1994) (12) empfiehlt Naloxon in einer Dosierung von 5 bis 10 µg/kg i.v. beim Fohlen

anzuwenden, wenn es aufgrund einer Behandlung der Stute mit Butorphanol oder Morphin lebensschwach ist.

Bei Mäusen und Hamstern wurde unter Naloxon in bis zu 28.800-facher therapeutischer Dosierung keine teratogenen Effekte beobachtet (69 Paulus und Lauritzen 2005).

Janssen Animal Health, der Hersteller des seit 1.1.2009 nicht mehr verkehrsfähigen Präparates Narcanti vet[®] macht keine Angaben zur Anwendung in der Trächtigkeit.

Die Anwendung bei der graviden Stute bedarf einer strengen Indikationsstellung.

1.3.3. Morphin

Morphin repräsentiert das klassische Opioid. Es ist ein rein μ -agonistisch wirkendes Opioid-Analgetikum.

Sein Einsatz erfolgt sowohl gemeinsam mit Sedativa zum Zweck der Beruhigung als auch als Epiduralanästhetikum. Es handelt sich um ein Analgetikum mit mittlerer Wirkdauer. Die Analgesie hält lange an und hat in dieser Verabreichung kaum systemische Wirkungen. Morphin wird in der modernen Tiermedizin verbreitet eingesetzt, um schwere perioperative und chronische Schmerzen zu behandeln.

Morphin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Morphin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es im Verzeichnis der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Morphin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Morphinhaltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Pascoe et al. (1981) (59) berichten von 26 Stuten in der Spätgravidität mit Uterustorsionen. Einige der Stuten erhielten als Analgetikum 0,3 - 0,5 mg/kg Morphin i.v. verabreicht. Einige Feten und auch sieben Stuten starben, jedoch wurden diese Ereignisse auf die Folgen der jeweiligen Torsion und nicht auf den Einsatz von Morphin zurückgeführt. Wilson (1994) (12) weist darauf hin, lebensschwachen Fohlen, deren Mütter mit Morphin behandelt wurden, Naloxon zu verabreichen.

Sanner und Wood (1965) (70) führten eine Studie an trächtigen Ratten durch. Sie verabreichten den Rattenweibchen Morphin s.c. und stellten fest, dass die mütterlichen Plasmaspiegel nach 30, 60 und 120 Minuten zweieinhalb Mal höher waren als die der Feten. Obwohl Morphin die Plazentarschranke passiert, wurde bei geburtshilflichen Anwendungen dieses Opiates keine Hemmung des Atemzentrums der Feten (Welpen) beobachtet.

Die Pharmahersteller raten dazu, eine chronische Einnahme während der gesamten Schwangerschaft zu vermeiden, da dies zur Gewöhnung und nach der Geburt zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen kann. Vor oder während der Geburt gegeben, kann die Kontraktionsfähigkeit des Uterus gehemmt werden. Beim Neugeborenen sind Atemdepressionen möglich, da eine Plazentagängigkeit anzunehmen ist. Die Pharmaindustrie hält den Einsatz von Morphin in der Gravidität für kontraindiziert.

Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Die Anwendung von Morphin bei der tragenden Stute ist kontraindiziert.

1.4. Analeptika

Analeptika sind Substanzen, die in therapeutischen Mengen verabreicht, erregend auf das gesamte Nervensystem oder einzelne Funktionsabschnitte, wie zum Beispiel das Atemzentrum, wirken. In höheren Dosen sind sie giftig und krampfauslösend. Ihre therapeutische Wirkung ist sehr gering.

Doxapram

Als Indikation für Doxapram werden die Neugeborenenasphyxie, sowie Atemdepression in tiefer Narkose bzw. bei Schlafmittelvergiftungen, angegeben. Die letzteren Indikationen – Atemdepression bei Narkose und narkotische Vergiftungen – lassen sich allerdings nur beim Fehlen einer Beatmungsmöglichkeit vertreten. Bei Atemdepression durch partielle Morphinagonisten, die auf Naloxon nicht ansprechen, ist Doxapram wirksam.

Doxapram ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Wurde die Stute zur Geburt anästhesiert und leidet das Fohlen infolgedessen unter einer Asphyxie, so kann, um die durch das Medikament verursachte Hemmung des ZNS aufzuheben, das Fohlen mit Doxapram i.v. behandelt werden (71 Benson und Thurmon 1990).

In der Produktinformation von Doxapram-V[®], Albrecht sind keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität zu finden.

Aufgrund fehlender Erfahrungen und Berichte sollte Doxapram bei der tragenden Stute nur nach strenger Indikationsstellung gegeben werden.

1.5. Antidepressiva

Hemmstoffe der Monoaminoxidase und tricyclische Antidepressiva entfalten eine antidepressive Wirkung. Die tricyclischen Antidepressiva spielen hauptsächlich in der Psychiatrie eine große Rolle. Antidepressiva zeigen einen Antagonismus gegen Katalepsie, Rigor, Hypothermie und Ptosis. Aus der Gruppe der tricyclischen Antidepressiva ist Clomipramin vor einigen Jahren für die Therapie beim Hund eingeführt worden.

1.5.1. Clomipramin

Clomipramin ist chemisch ein Dibenzazepin und ein Arzneistoff aus der Gruppe der tricyclischen Antidepressiva.

Clomipramin unterdrückt trennungsassoziierte Verhaltensprobleme wie Trennungsangst, Angstaggressionen und Angstphobien bei Hunden.

Clomipramin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Clomipramin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt.

Novartis weist darauf hin, dass Clomipramin die Plazenta passiert. Der Produktinformation von Clomicalm[®] sind keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität zu entnehmen. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass Laborstudien bei Mäusen und Ratten auf embryotoxische Effekte hingewiesen haben.

Aufgrund fehlender Erfahrungen und Berichte sollte der Einsatz von Clomipramin bei der tragenden Stute nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

1.5.2. Imipramin

Imipramin zählt chemisch zur Klasse der Dibenzazepine und ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der tricyklischen Antidepressiva.

Imipramin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Imipramin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es in der Positivliste für Equiden (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Imipramin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Imipramin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Während der Schwangerschaft des Menschen wird von den Pharmafirmen eine strenge Indikationsstellung für den Einsatz von Imipramin insbesondere im ersten Schwangerschaftsdrittel gefordert. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf fruchtschädigende Wirkungen.

Der Einsatz von Imipramin bei der tragenden Stute darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

1.6. Antiepileptika

Von den gegen die humane Epilepsie eingesetzten Antiepileptika ist in der Veterinärmedizin eine Reihe von Präparaten nicht zur Therapie geeignet. Die zu kurze Wirkungsdauer erlaubt es nicht, bei einer zumutbaren Dosierungshäufigkeit eine gleich bleibende und ausreichende Plasmakonzentrationen aufrechtzuerhalten.

1.6.1. Carbamazepin

Carbamazepin zählt chemisch zur Klasse der Dibenzazepine.

Carbamazepin wird beim Menschen gegen generalisierte und fokale tonisch-klonische Anfälle als Präparat der ersten Wahl betrachtet. Die Aufrechterhaltung therapeutischer Dosen ist beim Tier jedoch nicht möglich.

Carbamazepin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Carbamazepin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Carbamazepin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. Es besteht jedoch die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Carbamazepin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Bei Bestehen oder Eintritt einer Schwangerschaft sollte in den ersten drei Monaten, besonders zwischen dem 20. und 40. Tag, die niedrigste anfallskontrollierende Dosis eingesetzt werden, da Fehlbildungen mit großer Wahrscheinlichkeit durch hohe Plasmakonzentrationen hervorgerufen werden. Eine Überwachung der Plasmaspiegel wird empfohlen. Sie sollten im unteren therapeutischen Bereich (3 – 7 µg/ml) liegen. Eine Kombination mit weiteren Antikonvulsiva und anderen Arzneimitteln sollte während dieser Zeit möglichst vermieden werden, da sich das Risiko einer Fehlbildung bei einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika erhöht. Erfahrungen mit der Anwendung von Carbamazepin im 1. Trimester liegen für über 500 Schwangerschaften vor. Auch bei Carbamazepin sind – wie bei anderen Antikonvulsiva – Fehlbildungen unterschiedlicher Art beschrieben. Es treten vermehrt Kombinationen von Anomalien (leichte kraniofaziale Dys-

morphien, Fingernagelhypoplasien, Entwicklungsverzögerungen) auf. Aus verschiedenen epidemiologischen Studien ergibt sich ein Risiko für das Auftreten einer Spina bifida von ca. 1% (etwa 10-fach höher als die Normalrate). Es ist bisher ungeklärt, inwieweit Carbamazepin für diese Effekte verantwortlich ist. Ein Beitrag der Grunderkrankung und/oder genetischer Faktoren ist nicht auszuschließen. Wegen der enzyminduzierenden Wirkung von Carbamazepin kann die Gabe von Folsäure vor Beginn und während der Schwangerschaft sinnvoll sein. Auch die Verabreichung von Vitamin K₁ in den letzten Wochen der Schwangerschaft an die Mutter bzw. nach der Geburt an das Neugeborene wird empfohlen. Im Zusammenhang mit der Einnahme von Carbamazepin und anderen Antiepileptika wurden einige Fälle von Krämpfen und/oder Atemdepression, Erbrechen, Diarrhoe und/oder verminderte Nahrungsaufnahme bei Neugeborenen berichtet, die Anzeichen eines Entzugssyndroms sein können.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Der Einsatz von Carbamazepin erfordert eine strenge Indikationsstellung.

1.6.2. Gabapentin

Gabapentin ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Antikonvulsiva, der zur Behandlung der Epilepsie und neuropathischer Schmerzen eingesetzt wird.

Gabapentin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Gabapentin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Gabapentin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. Es besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Gabapentin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG1981) untersagt ist.

Davis et al. (2007) (13) berichten von einer hochtragenden belgischen Kaltblutstute, die mit 2,5 mg/kg Gabapentin behandelt wurde. Die Stute wurde kolikoperiert. Anschließend zeigte sie erneut Schmerzen, wobei nach verschiedenen Behandlungsversuchen Nervenschmerzen diagnostiziert wurden und eine Behandlung mit Gabapentin eingeleitet wurde. Die Stute erhielt zunächst alle acht Stunden eine

Applikation. Innerhalb von zwei Stunden nach Behandlungsbeginn wurde die Stute ruhiger. Sie erhielt vom nächsten Tag an über drei Tage hinweg alle zwölf Stunden Gabapentin. Da es der Stute deutlich besser ging, bekam sie es die nächsten zwei Tage nur noch im Abstand von 24 Stunden. Nach einer Behandlung von insgesamt sechs Tagen wurde sie gesund aus der Klinik entlassen. Sie fohlte ohne Komplikationen. Das Fohlen wies keine Anomalien auf. Der Einsatz von Gabapentin bei dieser Stute war daher sicher und effektiv. Es gab keine fruchtschädigende Wirkung während der kurzen Anwendungsdauer im letzten Trächtigkeitsmonat.

Bei Maus, Ratte, Hund, Affe (72 Radulovic et al. 1995) und Mensch überwindet Gabapentin die Plazentarschranke. Beim Menschen beträgt die Konzentration von Gabapentin im Nabelschnurblut fast das Doppelte im Vergleich zur Konzentration im mütterlichen Plasma. Dies lässt einen aktiven Transport vermuten (73 Ohman et al. 2005). Die Unterschiede in der Plazentation bei Pferd und Mensch machen es allerdings schwierig diese Ergebnisse auf den Pferdefetus zu übertragen. Eine Humanstudie ergab, dass der Einsatz von Gabapentin während der Schwangerschaft keine schädigenden Auswirkungen für Mutter oder Fetus mit sich bringt (74 Montouris 2003).

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Gabapentin kann unter strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute angewendet werden.

1.6.3. Phenobarbital

Phenobarbital ist ein 1912 eingeführter Arzneistoff aus der Gruppe der Barbiturate. Es zeichnet sich durch eine von der hypnotisch-narkotischen Wirkung deutlich getrennte antikonvulsive Wirkung aus, die es erlaubt, Langzeitbehandlungen ohne wesentliche sedative Nebenwirkungen durchzuführen. Dies gilt besonders, da sich gegen die sedative Wirkung bei Dauerbehandlung schnell eine Toleranz einstellt.

Phenobarbital wirkt gegen generalisierte und fokale tonisch-klonische Anfälle.

Phenobarbital ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Phenobarbital bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt.

Eine siebenjährige Vollblutstute, die 336 Tage tragend war, wurde mit Phenobarbital behandelt. Sie erhielt alle zwölf Stunden 5,5 mg/kg des Arzneimittels. Drei Tage später gebar sie komplikationslos ein 43 kg schweres Fohlen. Das Fohlen war bis 45 Minuten nach der Geburt lethargisch und hypothermisch, es hatte einen schwachen Puls und eine niedrige Herzfrequenz. In den folgenden 90 Minuten erholte sich allmählich seine Herzfrequenz und Körpertemperatur und nach 108 Minuten waren alle Parameter im physiologischen Bereich. Dies könnte vielerlei Ursachen haben, nicht auszuschließen ist der Grund der Akkumulation von Phenobarbital im Fetus. Es ist offensichtlich, dass Phenobarbital im Uterus zum Fohlen gelangt ist (77 Wong et al. 2008). Phenobarbital überwindet die Plazentarschranke. In höherer Dosierung können (reversible) Entzugssymptome bei Neugeborenen nicht ausgeschlossen werden.

Eine 24-jährige Mutter, die u.a. mit Phenobarbital behandelt wurde, gebar ein Baby mit multiplen Missbildungen. Außerdem wird von einer Mutter berichtet, die ebenfalls in der Schwangerschaft u.a. Phenobarbital verabreicht bekam (75 Hill et al. 1973). Ihr Kind wurde mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte geboren. Auch Meadow (1968) (76) berichtet von sechs Kindern mit ähnlichen Anomalien, nachdem deren Mütter ebenfalls u.a. mit Phenobarbital behandelt wurden. Horning et al. (1973) (60) beschreiben, dass im Urin von acht Neugeborenen Phenobarbital nachgewiesen werden konnte, nachdem deren Mütter zuvor das Medikament bekommen hatten. Phenobarbital geht, nachdem die Mutter mit dem Arzneimittel behandelt wurde, vom mütterlichen in den fetalen Kreislauf über. Der Einsatz von Phenobarbital bei schwangeren Frauen ist aufgrund seiner möglichen teratogenen Eigenschaft umstritten (78 Malone und D'Alton 1997).

In der Produktinformation von Luminal[®] (Virbac) ist zu lesen, dass Studien mit Labortieren gezeigt haben, dass Phenobarbital Auswirkungen auf das pränatale Wachstum hat und insbesondere bleibende Veränderungen der neurologischen und sexuellen Entwicklung verursacht. Da eine maternale Epilepsie einen zusätzlichen Risikofaktor für eine fötale Fehlentwicklung darstellen kann, sollte eine Trächtigkeit bei epileptischen Hündinnen möglichst vermieden werden. Im Falle einer Trächtigkeit muss das Risiko, dass das Medikament eine Zunahme von kongenitalen Fehlbildungen bewirken könnte, gegenüber den mit einem Absetzen der Behandlung während der Trächtigkeit verbundenen Risiken abgewogen werden. Ein Therapieabbruch wird nicht empfohlen, jedoch sollte die Dosierung so niedrig

wie möglich gehalten werden. Während der Trächtigkeit und Laktation ist Phenobarbital nur auf der Basis einer Nutzen Risiko-Bewertung durch den verantwortlichen Tierarzt anzuwenden. Auch CP-Pharma (Phenoleptil®) macht darauf aufmerksam, dass Phenobarbital die Plazentarschranke überwindet. In höherer Dosierung können (reversible) Entzugssymptome bei Neugeborenen nicht ausgeschlossen werden. Untersuchungen an Labortieren erbrachten Hinweise auf eine Wirkung von Phenobarbital auf das pränatale Wachstum, insbesondere in Bezug auf die sexuelle Entwicklung. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen neonataler Blutungsneigung und der Behandlung mit Phenobarbital während der Trächtigkeit gefunden. Der Nutzen einer Behandlung übersteigt unter Umständen die mit epileptischen Anfällen verbundenen möglichen Risiken für den Fetus (Hypoxie und Azidose). Aus diesem Grund wird die Beendigung der antiepileptischen Behandlung im Falle einer Trächtigkeit nicht empfohlen; es sollte jedoch die kleinstmögliche Dosis zum Einsatz kommen. Die Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation darf nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiken-Abwägung durch den verantwortlichen Tierarzt erfolgen.

Die Anwendung während der Trächtigkeit der Stute kann nicht empfohlen werden.

1.6.4. Primidon

Primidon ist ein krampflösender Arzneistoff aus der Gruppe der Antikonvulsiva, der zur Dauerbehandlung bestimmter Formen von Epilepsie eingesetzt wird. Primidon ist ein Prodrug, das im Körper zumindest teilweise zu Phenobarbital verstoffwechselt wird.

Primidon kann zur Krampfbehandlung bei Fohlen eingesetzt werden.

Primidon ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Primidon bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da Primidon in der Positivliste für Equiden (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. Eine Anwendung ist durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in de-

nen Primidon als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Primidon haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Eine 24-jährige Mutter, die u.a. mit Primidon behandelt wurde, gebar ein Baby mit multiplen Missbildungen. Generell weisen Kinder von mit Primidon behandelten Müttern öfter folgende Anomalien auf: Inguinalhernien, vergrößerte Fontanellen, hypoplastische distale Phalangen, hypoplastische Nägel, einen breiten Kieferkamm, kurzen Hals, sie wachsen nicht adäquat und weisen eine verlangsamte geistige Entwicklung auf (75 Hill et al. 1973). Auch Meadow (1968) (76) berichtet von sechs Kindern mit ähnlichen Anomalien, nachdem deren Mütter ebenfalls u.a. mit Primidon behandelt wurden. Zur Behandlung der Epilepsie sollte die Dosierung, besonders in der Frühgravidität, so niedrig wie möglich gewählt werden. Eine Kombination mit anderen Antikonvulsiva sollte möglichst vermieden werden. Im letzten Monat der Gravidität wird beim Menschen von der Pharmaindustrie die orale Vitamin-K₁-Prophylaxe empfohlen und eine parenterale Gabe von Vitamin K₁ bei Neugeborenen zum Zeitpunkt der Entbindung.

Die Anwendung von Primidon in der Gravidität verlangt eine strenge Indikationsstellung (Parmaindustrie). Das Risiko einer Anomalie des Fetus ist gegen das Risiko, das sich durch Nichtbehandlung ergibt, abzuwägen.

Die Anwendung während der Trächtigkeit der Stute kann nicht empfohlen werden.

1.7. Guaifenesin

Guaifenesin gehört zur Arzneimittelgruppe der zentralen Muskelrelaxantien. Durch eine Dämpfung im Stammhirn und Rückenmark bewirkt es eine Senkung des Muskeltonus.

Guaifenesin wird zur Muskeler schlaffung beim Ablegen von Pferden vor der Narkose eingesetzt.

Guaifenesin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Guaifenesin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es in der Positivliste (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. Bei Pferden, die zur Schlachtung bestimmt sind, ist nach der letztmaligen Behandlung eine Wartezeit von sechs Monaten für essbare Gewebe und Milch einzuhalten. Für die Arzneimittelbehandlung besteht eine Dokumentationspflicht im Equidenpass (Teil III B). Bei Pferden, die nicht zur Schlachtung bestimmt sind, entfallen die Angaben zur Wartezeit und die Eintragung der Arzneimittelbehandlung im Equidenpass (Teil III B) kann fakultativ erfolgen.

In einer Studie wurden 105 Stuten, die während der Gravidität an Koliken litten, untersucht (26 Santschi et al. 1991). War eine Operation nötig, so wurden die Pferde mit Guaifenesin abgelegt. Einige der Stuten abortierten, was jedoch nicht mit dem Einsatz von Guaifenesin in Zusammenhang gebracht werden konnte. In einer Studie von Santschi et al. (1991) (27) wurden elf tragende Stuten (17. bis 336. Trächtigkeitstag) kolikoperiert. Zur Narkoseeinleitung erhielten sie Guaifenesin. Einige Stuten abortierten, jedoch war die Applikation von Guaifenesin nicht die Ursache. Boening und Leendertse (1993) (21) studierten die Aufzeichnungen trächtiger Stuten, die innerhalb von drei Jahren an Kolik litten. Die Tragezeit der Stuten variierte von 21 bis 40 Tagen. War eine Operation indiziert, so wurde die Narkose mit Guaifenesin eingeleitet. Die Autoren fanden heraus, dass die Narkose keinen Grund für einen Abort darstellte. Davis et al. (2007) (13) berichten von einem Fall, bei der eine 24-jährige Kaltblutstute in der Spätgravidität kolikoperiert wurde. Die Narkose wurde mit 48 mg/kg Guaifenesin eingeleitet. Die Stute brachte termingerecht und ohne Komplikationen ein gesundes Fohlen zur Welt. Vier Stuten, die unter Dystokie litten, erhielten zum Ablegen vor der Narkose Guaifenesin. Die Narkose wurde die ersten 45 Minuten mit einem Dauertropf aufrechterhalten, der u.a. Guaifenesin enthielt. Drei der Fohlen starben, jedoch nicht aus Gründen, die auf den Einsatz von Guaifenesin zurückzuführen waren. Lin et al. (1994) (32) beschreiben, dass Guaifenesin zwar die Plazentarschranke passiert, allerdings zu keiner Atemnot beim Fohlen führt. Eine Studie an zwei hochtragenden Stuten von Hubbell et al. (1980) (49) lieferte überzeugende Beweise, dass Guaifenesin die Plazentarschranke überwindet. Es zeigte sich, dass das Plasma von Fohlen zum Zeitpunkt einer Sectio erhebliche Guaifenesinkon-

zentrationen aufweist. Das Blut der neugeborenen Fohlen wurde ein Mal fünf Minuten nach der Geburt auf das Medikament hin untersucht. Fohlen von Stuten, die Guaifenesin bekommen haben, zeigen eine geringgradige Schwäche und reagieren hervorragend auf stabilisierende Maßnahmen. Guaifenesin überwindet die Plazentarschranke und verursacht eine Schwäche der Fohlen, auch wenn diese nur minimal ausfällt und nur kurzzeitig anhält. Die Atmung des Fetus wird von Guaifenesin nicht negativ beeinflusst (67 LeBlanc 1991). Die Autoren empfehlen das Medikament zur Einleitung der Narkose zu verwenden. Marcella und Short (1984) (3) raten dazu die trächtige Stute zur Narkose mit Hilfe von Guaifenesin abzulegen. Auch Perkins und Frazer (1994) (10) postulieren den Einsatz von Guaifenesin bei der tragenden Stute. Das zentrale Muskelrelaxans geht in minimaler Konzentration in den fetalen Kreislauf über. Dabei ist seine Wirkung auf das kardiovaskuläre System relativ harmlos. Der Einsatz des Medikamentes zeigt nur eine minimale Wirkung auf den Fetus. Deshalb sollte Guaifenesin auf dem Narkoseprotokoll der tragenden Stute nicht fehlen (12 Wilson 1994).

Im Rahmen einer Dissertation gelang es Lukanc (1961) (79) nicht, Bewegungen eines Rinderfetus auszulösen, nachdem dessen Mutter Guaifenesin erhalten hatte.

Im Beipackzettel von Myolaxin[®] (Vetoquinol) wird der Tierarzt dazu aufgefordert das Medikament, aufgrund der Plazentagängigkeit, nur bei strenger Indikationsstellung zu verwenden.

Die Anwendung während der Trächtigkeit darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

2. Medikamente, die das vegetative Nervensystem beeinflussen

Das autonome Nervensystem regelt den Ablauf der vegetativen Organe. Das periphere vegetative Nervensystem besteht aus Parasympathikus und Sympathikus.

2.1. Medikamente, die das parasympathische Nervensystem beeinflussen

2.1.1. Obidoxim

Obidoxim ist ein Reaktivator der Acetylcholinesterase.

Obidoxim kann bei Vergiftungen mit Organophosphaten eingesetzt werden.

Obidoxim ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Obidoxim bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Obidoxim als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Obidoxim haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung von Obidoxim in der Gravidität liegen bisher nicht vor. In einem Fall, bei dem Obidoxim an eine Schwangere im 5. Monat verabreicht wurde, war die Anwendung mit keinen nachteiligen Folgen für Mutter und Kind verbunden.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Obidoxim sollte aufgrund fehlender Erfahrung nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

2.1.2. Parasympatholytika

Parasympatholytika wirken dem Parasympathikus entgegen. Die therapeutische Anwendung der Parasympatholytika wird durch eine mangelnde Organselektivität erschwert. So fördert Atropin, als Medikament zur Therapie einer chronisch-obstruktiven Bronchitis, nicht nur die Bronchodilatation, sondern sorgt auch für eine erhöhte Herzfrequenz, eine Weitstellung der Pupillen und eine Erschlaffung der glatten Muskulatur.

2.1.2.1. Atropin

Atropin ist der Prototyp der Parasympatholytika. Es handelt sich um ein pflanzliches Alkaloid, das in zahlreichen Nachtschattengewächsen vorkommt. Am be-

kanntesten unter ihnen ist die Tollkirsche *Atropa belladonna*.

Die wichtigsten Indikationen sind die Narkoseprämedikation (Reduzierung der Bronchialsekretion bei Inhalationsnarkosen) sowie die Behandlung von Vergiftungen mit Parasympathomimetika. Weitere Einsatzgebiete sind bradycarde Herzrhythmusstörungen, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (spastische Gastritis oder Enteritis, Hyperacidität, Ulcus ventriculi, Pylorusspasmen oder Cardiaspasmus, Dysenterien), Spasmen der Gallen- und Harnwege, vagal bedingte Spasmen der Bronchialmuskulatur und die Mydriasis in der Augendiagnostik und -therapie.

Atropin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt. Damit ist die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Marcella und Short (1984) (3) empfehlen bei der tragenden Stute Atropin zur Prämedikation vor einer Inhalationsnarkose und vor der Ketamin-Einleitung zu verwenden. Nach Operationen, bei denen Tubocurarin eingesetzt wurde, wird Atropin (10 mg i.v.) gegeben, um dessen Wirkung aufzuheben (4 Silver 1980). Akpokodje et al. (1986) (7) berichten, dass eine 7jährige Polo Stute nach einer Operation Zwillinge abortierte. Sie erhielt eine Prämedikation mit Atropin. Die Autoren sehen als Grund für den Abort das eingesetzte Chloralhydrat an. Barnes et al. (1978) (5) verwendeten Atropin (10 mg i.v.) postoperativ bei 12 Ponystuten, welche 270 bis 320 Tage tragend waren. Einige der Stuten abortierten, was jedoch aufgrund einer Katheterisierung der Fohlen in utero erfolgte. Außerdem wurde Atropin ophthalmologisch bei einer 13jährigen Fallabella-Stute angewandt, die zehn Monate tragend war. Sowohl Stute als auch Fohlen waren nach der Geburt wohl auf (6 Scarratt et al. 1991). Bei einer weiteren Studie wurden 21 Ponystuten operiert, welche zwischen 225 und 320 Tage tragend waren. Am Ende der Operation erhielten sie 5 mg Atropin um die spontane Atmung anzuregen. Achtzehn Stuten abortierten, jedoch werden auch diese Fälle nicht dem Atropin zugerechnet. Es wurden an den ungeborenen Fohlen Gonadektomien durchgeführt (8 Comline et al. 1975).

Gosselin et al. (1955) (90) fanden folgende Gewebeverteilung von Atropin bei Mäusen: die höchste Konzentration wies die Gallenblase auf, gefolgt von Harnblase, Nieren, Leber, Nebennieren, und die geringste Konzentration wurde im zentralen Nervensystem gemessen.

Atropin überwindet die Plazenta und verursacht im menschlichen Fetus eine cholinergische Blockade (2 Schifferli und Caldeyro-Barcia 1973). Die fetale Herzfre-

quenz nimmt dadurch geringgradig ab. Diese Bradycardie stellt an sich keine Gefahr für den Fetus dar; wenn er jedoch ohnehin gestresst ist, kann er auf die Bradycardie nicht mit einer Tachycardie reagieren. Zwanzig Minuten nachdem der Mutter intravenös Atropin injiziert wurde, betrug die Atropin-Konzentration im Blut der Feten etwa die Hälfte der mütterlichen Konzentration (89 Kivalo und Saarikoski 1970). Die höchsten Konzentrationen wurden in Plazenta und Leber gefunden.

Die Pharmaindustrie fordert beim Einsatz von Atropin bei der schwangeren Frau eine strenge Indikationsstellung im dritten Trimenon sowie unter der Geburt, da im letzten Schwangerschaftsdrittel und bei der Geburt Bradykardien und Tachykardien beim Feten und Neugeborenen möglich sind. Außerdem besteht die Gefahr der Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems beim Fetus und somit der Beeinflussung der Anpassungsfähigkeit des Neugeborenen nach der Geburt. Atropinsulfat ist plazentagängig. Die umfangreiche Anwendung am Menschen hat keinen Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben.

Auch der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Albrecht, der Hersteller des seit 1.7.2003 nicht mehr verkehrsfähigen Präparates Floracid[®], macht keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Bei keinem der genannten Berichte wurde speziell nach dem Trächtigkeitsergebnis bezüglich der Atropinanwendung geschaut. Es wurden zum Teil Aborte gesehen, die allerdings nie auf die Gabe von Atropin zurückzuführen waren.

Atropin sollte bei der tragenden Stute nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden. Es wurden zwar bei diversen Studien keine nachteiligen Effekte beobachtet, allerdings ist aus der Humanmedizin bekannt, dass Atropin die Plazenta passiert und so zu fetaler Bradycardie oder Tachycardie führen kann.

2.1.2.2. Ipratropium

Ipratropium ist eine quartäre Ammoniumverbindung und ein Derivat des Atropins mit anticholinergischer Wirkung.

Ipratropium kann zur Bronchodilatation verwendet werden. Es ist in manchen Fällen wirksamer als beta-Agonisten.

Ipratropium ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Ipratropium bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da Ipratropium im Verzeichnis, der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Ipratropium als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Ipratropium haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Beim Menschen wird die Plazentaschranke von Ipratropium überschritten. Beim Fetus können infolgedessen sympathomimetische Effekte auftreten.

Die Pharmaindustrie fordert für die Anwendung von Ipratropium während der Gravidität eine strenge Indikationsstellung, insbesondere während der ersten Monate und kurz vor der Geburt. Ein kurzzeitiger wehenhemmender Effekt von Ipratropium ist nicht auszuschließen.

Die Anwendung während der Trächtigkeit darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

2.1.3. Dantrolen

Dantrolen ist ein peripheres Muskelrelaxans. Es führt mittels direkter Einwirkung zur Erschlaffung der Skelettmuskulatur durch die Verhinderung der Calciumausschüttung aus dem sarcoplasmatischen Reticulum, wodurch die Kopplung von Erregung und Kontraktion unterbunden wird.

Dantrolen hat sich zur Behandlung wiederkehrender Formen der Rhabdomyolyse und der malignen Hyperthermie während der Narkose als nützlich erwiesen.

Dantrolen ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Dantrolen bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es im Verzeichnis, der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Dantrolen als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Dantrolen haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Dantrolen gilt in der Gravidität als kontraindiziert.

2.1.4. Parasympathomimetika

Parasympathomimetika ahmen in ihrer Wirkung den Parasympathikus nach. Dabei wird Acetylcholin als Botenstoff eingesetzt. Man unterscheidet zwischen direkten und indirekten Parasympathomimetika. Parasympathomimetische Wirkungen dieser Stoffe sind unter anderem eine Verengung der Pupillen, eine Stimulation des Speichelflusses sowie therapeutische Effekte bei Darm- und Blasenatonie.

2.1.4.1. Bethanechol

Bethanechol zählt zu den direkt wirkenden Parasympathomimetika. Es ist ein muscarinisch-cholinergischer Agonist, der durch Stimulation der Acetylcholin-Rezeptoren der glatten Darmmuskeln dazu führt, dass diese sich kontrahieren. Es erhöht nachweislich die Häufigkeit der Entleerung von Magen und Caecum.

Bethanechol hat sich bei der Behandlung des postoperativen Darmverschlusses als nützlich erwiesen. Außerdem dient es der Behandlung der gastroduodenalen Ver-

engungen beim Fohlen und der wiederkehrenden Verstopfung des kleinen Kolons beim adulten Pferd.

Bethanechol ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Bethanechol bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es im Verzeichnis, der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Bethanechol als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Bethanechol haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Aufgrund der Embryotoxizität ist Bethanechol bei der graviden Stute als kontraindiziert anzusehen.

2.1.4.2. Pilocarpin

Pilocarpin ist, ebenso wie Bethanechol, ein direktes Parasympathomimetikum. Es ist ein enteral resorbierbares Alkaloid, das selektiv auf Muskarinrezeptoren wirkt.

Pilocarpin wird lokal angewendet. Es wird zur Glaukombehandlung in den Bindehautsack eingeträufelt, was nach 15 Minuten zu einer Miosis für 12 - 24 Stunden führt.

Pilocarpin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Pilocarpin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Pilocarpin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Pilocarpin haltiges hu-

manmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Ausreichende experimentelle Studien zum Einsatz von Pilocarpin in der Gravidität liegen nicht vor.

Pilocarpin hat bei Ratten- und Hühnerembryonen teratogene Effekte gezeigt.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Da bei topischer Anwendung eine systemische Verfügbarkeit gegeben ist, ist die Anwendung in der Gravidität kontraindiziert.

2.1.4.3. Neostigmin

Neostigmin ist ein indirektes Parasympathomimetikum und hemmt das Enzym Acetylcholinesterase. Damit ist eine Erhöhung der Konzentration von Acetylcholin in den Synapsen verbunden. Dies führt zu einer Tonuszunahme des Parasympathikus.

Neostigmin wird zur Förderung der Peristaltik bei Darmatonie angewendet. Es eignet sich auch besonders als Antidot bei Vergiftungen mit peripheren Muskelrelaxantien.

Neostigmin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt. Es ist damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren erlaubt.

Silver (1980) (66) empfiehlt bei der trächtigen Stute die Anwendung von Neostigmin nach Operationen am Abdomen. Comline et al. (1975) (8) injizierte Ponnystuten, die 200 bis 320 Tage tragend waren, Neostigmin. Einige Stuten abortierten, was jedoch nicht im Zusammenhang mit der Applikation von Neostigmin stand. In einer Studie von Barnes et al. (1978) (5) wurden zwölf hochtragende Ponnystuten operiert. Sie erhielten postoperativ Neostigmin. Einige der Feten starben, was jedoch unabhängig von der Neostigmin-Behandlung war.

Im Rahmen einer humanen Atropin-Studie wurde 19 werdenden Müttern nach einer Atropin-Applikation 0,5 bis 1,0 mg Neostigmin i.v. injiziert. Das Neostigmin antagonisierte rasch die Wirkung des Atropins bei der Mutter; es regulierte die

Herzfrequenz, die Trockenheit der Mundschleimhaut und die dilatierten Pupillen. Beim Fetus konnte keine Beeinflussung der Herzfrequenz beobachtet werden, was möglicherweise auf die langsame Passage des Wirkstoffes über die Plazenta zurückzuführen ist. Außerdem wurde, um die Plazentarschranke zu umgehen, einem menschlichen anencephalen Fetus zum Geburtstermin Neostigmin direkt in das Peritoneum injiziert. Eine Dosis von 200 µg Neostigmin konnte dabei die Erhöhung der Herzfrequenz, die durch zuvor appliziertes Atropin hervorgerufen wurde, antagonisieren (2 Schifferli und Caldeyro-Barcia 1973).

Im Beipackzettel von Konstigmin[®] (Vetoquinol) wird davon abgeraten, das Medikament in der Hochträchtigkeit anzuwenden.

Die Anwendung während der Trächtigkeit darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

2.2. Medikamente, die das sympathische Nervensystem beeinflussen

2.2.1. Sympathomimetika

Sympathomimetika bewirken eine Erhöhung des Blutdruckes und der Herzfrequenz, eine Erweiterung der Atemwege, eine allgemeine Leistungssteigerung und einen erhöhten Energieverbrauch. Euphorie und eine Hemmung des Hungerzentrums im Zwischenhirn, und somit eine Verminderung des Appetits sind weitere Folgen.

2.2.1.1. Adrenalin

Adrenalin ist ein direktes Sympathomimetikum und zählt zu den natürlichen Überträgerstoffen. Es ist ein Hormon, das im Nebennierenmark gebildet und in Stresssituationen ins Blut ausgeschüttet wird. Als Stresshormon vermittelt Adrenalin eine Steigerung der Herzfrequenz, einen Anstieg des Blutdrucks, Bronchodilatation, eine schnelle Bereitstellung von Energiereserven durch Lipolyse sowie die Freisetzung und Biosynthese von Glucose. Es zentralisiert die Durchblutung und hemmt die Magen-Darm-Tätigkeit.

Adrenalin kommt aufgrund seiner vasokonstriktorisches Wirkung bei der Infiltrations- und Leitungsanästhesie und der diagnostischen Injektion bei Lahmheiten zur Anwendung. Es verzögert die lokale Resorption des Lokalanästhetikums; außerdem bewirkt es eine lokale Blutstillung bei oberflächlichen Haut- und Schleimhautblutungen. Außerdem ist es Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung des anaphylaktischen Schocks.

Adrenalin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

In der Humanmedizin wird empfohlen, Adrenalin in der Schwangerschaft möglichst gering zu dosieren. Eine intravasale Injektion ist zu vermeiden, da systemisch resorbiertes Adrenalin durchaus zu einer Konstriktion der Uterusgefäße führen kann (Zahnärztliche Behandlung in der Schwangerschaft, Wissenschaftliche Stellungnahme).

Aufgrund der Plazentagängigkeit von Isocain[®] wird in der Produktinformation von Selectavet eine strenge Indikationsstellung bei Behandlungen der trächtigen Stute gefordert.

Die Anwendung während der Trächtigkeit darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

2.2.1.2. Noradrenalin

Noradrenalin gehört ebenso wie Adrenalin zu den direkt wirksamen Sympathomimetika. Es ist ein Neurotransmitter und ein Hormon, das vom Körper im Nebennierenmark und in der *Formatio reticularis* produziert wird. Noradrenalin wirkt auf alpha-Rezeptoren und verengt die Arteriolen, wodurch sich der Blutdruck erhöht und der zentrale Blutkreislauf aufrechterhalten bleibt. Bei Fohlen ist Noradrenalin meist das einzige Katecholamin, das bei Hypotonie wirksam ist.

Noradrenalin wird, wie auch Adrenalin, als Sperrkörperzusatz zu Lokalanästhetika eingesetzt. Außerdem wird es als Infusion zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Versagen bei Fohlen eingesetzt.

Noradrenalin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Noradrenalin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es im Verzeichnis, der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Noradrenalin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Noradrenalin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Aufgrund fehlender Erfahrungen sollte Noradrenalin nur nach strenger Indikationsstellung bei der Stute angewendet werden.

2.2.1.3. Etilefrin

Bei Etilefrin handelt es sich um ein direktes Sympathomimetikum, das vor allem auf die alpha-Rezeptoren und auch in erheblichem Maße beta-mimetisch wirkt.

Etilefrin findet hauptsächlich in der Humanmedizin Anwendung. Es wird bei Kreislaufstörungen eingesetzt, die mit Hypotonie, Schwindel, unerklärbarer Müdigkeit, Schwäche, Flimmern und Schwarzwerden vor den Augen einhergehen. Auch in der Veterinärmedizin kann es bei hypotonen Kreislaufdysregulationen mit verminderter sympathischer Gegenregulation eingesetzt werden.

Etilefrin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Etilefrin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Etilefrin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Etilefrin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf teratogene Wirkung bei hohen Dosen.

Paulus und Lauritzen (2005) (69) sehen den Einsatz von Etilefrin in der Frühgravidität der Frau als akzeptabel an. Sie verweisen jedoch darauf, den Kreislauf der Patientin in der Schwangerschaft zu optimieren. In der Roten Liste ist Etilefrin im ersten Schwangerschaftsdrittel als kontraindiziert aufgeführt. Anschließend wird für den Einsatz eine strenge Indikationsstellung angeraten.

Boehringer Ingelheim Vetmedica, der Hersteller des seit 1.7.2003 nicht mehr verkehrsfähigen Medikaments Effortil[®], macht keine Angaben zur Anwendung des Medikamentes in der Gravidität.

Der Einsatz von Etilefrin bei der graviden Stute ist kontraindiziert.

2.2.1.4. Norfenefrin

Norfenefrin ist ein alpha-selektives, direktes Sympathomimetikum.

Es kann bei Kreislaufinsuffizienz und Hypotonie angewendet werden.

Norfenefrin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Norfenefrin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Norfenefrin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Norfenefrin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Hohmann und Kunzel (1989) (94) fanden heraus, dass der Einsatz von Norfenefrin in hohen Dosen bei Meerschweinchen zu einer Einschränkung der uteroplazentaren Perfusion führt.

Beim Menschen wurden im therapeutischen Dosisbereich keine teratogenen Effekte beobachtet.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Der Einsatz von Norfenefrin bei der graviden Stute darf nur nach strenger Indika-

tionsstellung erfolgen.

2.2.1.5. Phenylephrin

Phenylephrin gehört zu den direkt wirkenden Sympathomimetika. Es wirkt als Agonist am alpha-Rezeptor.

Phenylephrin wird hauptsächlich als lokaler Vasokonstriktor verwendet, z. B. zur Behandlung von Nasenödemen. In Augentropfen wirkt es als Mydriatikum und wird zur Behandlung von Glaukom und Epiphora verwendet. Auch bei der Behandlung einer Milzeinklemmung kommt es zum Einsatz.

Phenylephrin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Phenylephrin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da Phenylephrin in der Positivliste (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. Eine Anwendung ist durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Phenylephrin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Phenylephrin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Epidemiologische Daten geben keinen Hinweis auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten. Prospektive Daten zur Überdosierung während der Schwangerschaft zeigten keinen Anstieg des Risikos von Fehlbildungen. Reproduktionsstudien ergaben keinen Hinweis auf das Auftreten von Fehlbildungen oder Fetotoxizität. Nach systemischer Resorption von Phenylephrin kann jedoch, vor allem im höheren Dosierungsbereich, die fetale Sauerstoffversorgung vermindert werden, wodurch nach klinischen Befunden teratogene Effekte nicht auszuschließen sind.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Die Anwendung von Phenylephrin, v.a. in der Embryonalphase, bedarf einer strengen Indikationsstellung.

2.2.1.6. Romifidin

Romifidin ist ein zentral wirkendes, selektives alpha-Sympathomimetikum mit analgetisch-sedativem Effekt.

Es wird zum Ruhigstellen von Pferden verwendet, um beispielsweise Röntgenuntersuchungen oder Behandlungen und Manipulationen im Kopf- und Halsbereich, sowie im Rumpf- und Gliedmaßenbereich durchzuführen. Zudem wird es zur Prämedikation vor Injektions- oder Inhalationsnarkosen angewendet.

Romifidin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Boehringer Ingelheim rät dazu, Sedivet® nicht bei tragenden Stuten anzuwenden.

Aufgrund fehlender Erfahrungen muss vor der Anwendung von Romifidin in der Trächtigkeit eine strenge Indikationsstellung erfolgen.

2.2.1.7. Isoxsuprin

Isoxsuprin zählt zu den direkten Sympathomimetika mit selektiver Wirkung auf die beta-Rezeptoren.

Isoxsuprin wird als Tokolytikum eingesetzt.

Isoxsuprin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Gemäß der Richtlinie 96/22/EG des Rates (ABl. L 125 vom 23.5.1996, S.3), ist Isoxsuprin nur für therapeutische Zwecke zugelassen, in Deutschland nur zur Tokolyse. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Isoxsuprin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Isoxsuprin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Vandeplassche (1987) (91) berichtet, dass er 30 Stuten zwischen dem 8. und 11. Trächtigkeitsmonat mit 200 mg Isoxsuprin i.m. behandelt hat. Die Stuten litten unter Retroflexio uteri. Die damit verbundenen Kolikanzeichen verschwanden

daraufhin innerhalb von 15 Minuten und der Uterus erschlaffte. Die Fohlen konnten, da sie aus dem Becken wieder in die Bauchhöhle zurücksanken, per Rektum in die richtige Lage zurückgebracht werden. Anschließend fohnten alle Stuten komplikationslos. Oft reichte für diesen Erfolg bereits die erste Applikation von Isoxsuprin. In anderen Fällen musste die Behandlung bis zu sechs Mal wiederholt werden. Auf diese Weise kann in Fällen von Uterushypertonie die Gefahr eines Abortes oder einer Frühgeburt wesentlich verringert werden. Vandeplassche et al. (1976) (92) berichten von einer hochtragenden Stute, bei der eine Laparatomie durchgeführt wurde. Sie erhielt in Abständen von sechs Stunden dreimal 200 mg Isoxsuprin. Als sie drei Tage post operationem starb, war ihre Cervix, aufgrund der Isoxsuprin-Gabe fest verschlossen. Vandeplassche empfiehlt den prophylaktischen Einsatz von Isoxsuprin über 24 Stunden hinweg, um die Gefahr eines Abortes, nach erfolgter Korrektur einer Torsio uteri, zu minimieren. Nach Bostedts Erfahrungen (1988) (57) bringt das Ausschalten von Wehen beim Pferd mit Isoxsuprin nur unzureichende Resultate. Um bei einer Embryotomie die Uteruskontraktionen auszuschalten, empfehlen Vandeplassche et al. (1971) (80) der Stute 100 bis 200 mg Isoxsuprin zu injizieren.

Laut Pharmaindustrie ist der Einsatz von Isoxsuprin in der Spätgravidität, gerade nach Uterustorsionen oder ähnlichen Geschehen, anzuraten, um die Gefahr eines Abortes zu verringern. Die beiden Medikamente, Uterusrelaxans[®] (WdT) und Duphaspasmin[®] (Fort Dodge Veterinär), sind nicht mehr verkehrsfähig.

Isoxsuprin ist bei der trächtigen Stute frei einsetzbar.

2.2.2. Sympatholytika

Sympatholytika (synonym Adrenolytika) sind Substanzen, die durch Blockade von Adrenorezeptoren die Erregungsübertragung von den sympathischen Nervenendigungen auf die sympathischen Effektorzellen hemmen.

2.2.2.1. Phenoxybenzamin

Das alpha-Sympatholytikum wirkt peripher vasodilatatorisch.

Phenoxybenzamin wird in der Pferdemedizin bei sekretorischer Diarrhoe, adynamischem Ileus, neurogener Blasendysfunktion und Hufrehe eingesetzt.

Phenoxybenzamin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Phenoxybenzamin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Phenoxybenzamin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Phenoxybenzamin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Beim Menschen besteht bei Anwendung von Phenoxybenzamin im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel ein fetotoxisches Risiko.

Der Einsatz von Phenoxybenzamin in der Gravidität ist kontraindiziert.

2.2.2.2. Propranolol

Propranolol ist der Prototyp der beta-Sympatholytika. Es bindet mit großer Selektivität an beta-Adrenozeptoren und blockiert so die Wirkung von Sympathomimetika.

Propranolol ist ein Antihypertonie-Mittel, das verwendet wird, weil es außerdem Herzrhythmusstörungen entgegenwirkt. Es wird meist nur einmal angewandt, um den normalen Rhythmus wiederherzustellen; nur selten muss die Behandlung wiederholt werden.

Propranolol ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Propranolol bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es im Verzeichnis, der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in de-

nen Propranolol als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Propranolol haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

In Tierversuchen mit Ratten und Mäusen zeigte sich selbst bei hoher Dosis kein Anstieg der Fehlbildungsrate (95 Fujii und Nishimura 1974). Bei einer Studie von Schoenfeld et al. (1978) (96) führte die Exposition von Ratten mit einer hohen Dosis Propranolol zu einer Wachstumsretardierung. Bei niedrigen Dosen wurde dieser Effekt von den Autoren nicht beobachtet.

Beim Menschen ist Propranolol plazentagängig. In der Amnionflüssigkeit sind erhöhte Harnsäure- und Kreatininkonzentrationen nachweisbar. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushaltes der Schwangeren auf den Fetus sowie eine verminderte Plazentadurchblutung sind möglich. Beim Neugeborenen können Bradykardie, Hypotonie, Hypoglykämie und neonatale Asphyxie auftreten. Deshalb wird in der Humanmedizin eine Therapie 48 – 72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet. Ist dies nicht möglich, müssen Neugeborene bis 72 Stunden nach der Entbindung sorgfältig überwacht werden.

Beim Menschen besteht eine embryo- bzw. fetotoxische Wirkung des Medikaments. Bei Exposition in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft kann, laut Produktbeschreibungen der Pharmaindustrie, bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden.

Der Einsatz von Propranolol in der Gravidität muss als kontraindiziert angesehen werden.

2.2.2.3. Timolol

Timolol ist ein unselektiver Betablocker, der zu Gefäßverengungen führt, wodurch die Augenkammerwassermenge abnimmt.

Timolol hat große therapeutische Bedeutung in der lokalen Glaukombehandlung.

Timolol ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Ti-

molol bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da Timolol in der Positivliste (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Timolol als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Timolol haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Die Anwendung von Timolol in der Gravidität der Stute muss aufgrund von Tierversuchen gewonnenen Hinweisen auf embryotoxische/teratogene Wirkungen als kontraindiziert angesehen werden.

2.2.2.4. Tolazolin

Tolazolin ist ein peripher wirksames alpha-Adrenolytikum. Es ist ein kompetitiver Antagonist der prae- und post-synaptischen alpha-Rezeptoren.

Tolazolin kann zur Antagonisierung der zentralen alpha-Mimetika eingesetzt werden.

Tolazolin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Tolazolin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Tolazolin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Aufgrund fehlender Erfahrung sollte Tolazolin bei der graviden Stute nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

2.2.2.5. Yohimbin

Yohimbin ist ein kompetitiver alpha-Antagonist. Es ist ein Alkaloid, das aus den Blättern und der Borke des Yohimbe-Baumes gewonnen wird, aber auch in der Wurzel von Rauwolfia gefunden wird. Es erhöht Blutdruck, Herzfrequenz, die motorische Aktivität und führt zu Tremor.

Yohimbin kommt als Antidot von Xylazin zum Einsatz.

Yohimbin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Yohimbin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Yohimbin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Yohimbin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Bei einer Xylazin-Überdosierung der Stute und darauf folgender Schwäche des Fohlens empfiehlt Wilson (1994) (12) 0,15 mg/kg Yohimbin zu verabreichen.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung von Yohimbin bei der tragenden Stute liegen nicht vor. Daher ist eine strenge Indikationsstellung vor einer eventuellen Behandlung dringend nötig.

3. Lokalanästhetika

Die Lokalanästhesie erlaubt operative Eingriffe an örtlich begrenzten Bereichen des Körpers. Man unterscheidet Infiltrationsanästhesie, Leitungsanästhesie, Epiduralanästhesie und Oberflächenanästhesie. Cocain war das erste Lokalanästhetikum; es wurde zur Oberflächenanästhesie am Auge verwendet. Anschließend wurden Procain und Tetracain entwickelt. Die synthetischen Lokalanästhetika werden unterteilt in Lokalanästhetika vom Ester- bzw. Amid-Typ.

3.1. Lidocain

Lidocain gehört zur Gruppe der Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Es weist eine geringe Toxizität, gute Gewebeerträglichkeit, schnell einsetzende Wirkung und eine Wirkungsdauer von bis zu vier Stunden auf.

Lidocain kann zur Infiltrations-, Leitungs- oder Epiduralanästhesie bei Operationen und anderen chirurgischen Eingriffen und Zahnbehandlungen eingesetzt werden. Ebenso kommt es zur Anwendung bei der Oberflächenanästhesie der Schleimhäute bei Lokalbehandlungen. Außerdem wird es i.v. als Antiarrhythmikum angewendet.

Lidocain wird in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt und ist damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Bei Equiden darf es ausschließlich zur Lokal- und Regionalanästhesie angewendet werden.

Bracher et al. (1993) (46) träufelten 50 ml Lidocain in das Rektum von zwölf holländischen Warmblutstuten, die mit Zwillingen im Embryonalstadium tragend waren. Sie erhofften sich, dadurch eine ausreichende Relaxation des Rektums zu erlangen, und so genügend Bewegungsfreiheit für die geplanten Manipulationen zu haben. Ziel war es, einen der Zwillinge zu entfernen. Bei sechs Stuten gelang dies. Die anderen sieben verloren beide Konzepte. Dies ist allerdings auf den Versuch zurückzuführen, und nicht auf den Einsatz von Lidocain. Raeside et al. (1973) (18) führten Operationen an zwölf Ponystuten durch, die mindestens vier Monate tragend waren. Sie nahmen fetale Gonadektomien vor und injizierten in den Uterus Lidocain, bevor dieser eröffnet wurde. Alle Stuten verloren ihre Fohlen, was jedoch in engem Zusammenhang mit dem intrauterinen Eingriff an den Feten steht. Um Operationen im Bereich des Perineums durchzuführen, können 3 – 5 ml Lidocain in den Epiduralraum der hochtragenden Stute injiziert werden. Eine Lidocain-Überdosierung kann zu Ataxie und Nachhandschwäche führen. Deshalb sollte eine Dosis von maximal 10 ml Lidocain nicht überschritten werden (12 Wilson 1994). Pascoe et al. (1981) (59) berichten von 26 Stuten in der Spätgravidität mit Uterustorsion. Die Stuten erhielten eine Lokalanästhesie. Lidocain wurde s.c. und i.m. entlang der Inzisionslinie injiziert. Einige Feten und auch sieben Stuten starben, jedoch wurden diese Ereignisse auf die Torsio und nicht auf den Einsatz von Lidocain zurückgeführt. Sertich und Vaala (1992) (98) anästhesierten die Haut und das darunterliegende Gewebe von elf hochträglichen Stuten

mit 5 ml Lidocain. Die Stuten trugen ihre Graviditäten planmäßig aus. Eine hochträchtige (320 Tage) Kaltblutstute mit neuropathischen Schmerzen erhielt einen Dauertropf mit 0,05 mg/kg/min Lidocain. Da die Stute weiterhin sehr unruhig und schmerzhaft war, wurde eine andere Behandlung eingeschlagen. Sie gebar ein gesundes Fohlen.

Katz (1968) (97) studierte an tragenden Ratten die Verteilung von Lidocain im fetalen Gewebe. Eine Minute nach i.v.-Injektion befand sich die höchste Konzentration in den Nieren, Leber, Gehirn, Blut und am wenigsten in den Muskeln der Feten. Insgesamt wies das fetale Gewebe eine Minute nach Injektion etwa 25 % des mütterlichen Gewebes auf.

Das Serumwerk Bernburg, der Hersteller von Ursocain[®], macht in der Produktinformation keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Lidocain kann unter strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute als Lokalanästhetikum eingesetzt werden.

3.2. Procain

Procain ist ein Lokalanästhetikum vom Ester-Typ. Es zeichnet sich durch seine Gewebefreundlichkeit und geringe Toxizität aus.

Procain wird zur Infiltrationsanästhesie, Leitungsanästhesie und zu diagnostischen Injektionen bei Lahmheiten verwendet. Bei der Leitungsanästhesie erfolgt der Wirkungseintritt etwa nach zehn Minuten, die Wirkungsdauer beträgt konzentrationsabhängig bis zu zwei Stunden.

Procain ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

In einer Studie von Heinonen et al. (1977) (99) zeigte sich bei einer Behandlung von 3395 Patientinnen mit verschiedenem Gestationsalter keine Häufung von Komplikationen.

Da Procain plazentagängig ist, wird von den Herstellern von Isocain[®] (Selectavet), Minocain[®] (Albrecht, Bela-Pharm, WdT) und Procasel[®] (Selectavet) eine strenge Indikationsstellung vor einer Anwendung während der Trächtigkeit empfohlen.

Die Anwendung während der Trächtigkeit darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4. Chemotherapeutika

Zu den Antiinfektiva, auch Chemotherapeutika genannt, werden die natürlich vorkommenden Antibiotika und die synthetischen Substanzen gerechnet. Bei der Auswahl des Chemotherapeutikums ist die Erregerempfindlichkeit zu beachten. Zudem ist es entscheidend, ob es sich um gut durchblutetes oder demarkiertes Gewebe handelt. Zur Wahl der richtigen Applikationsart ist es von Bedeutung zu wissen, ob es sich um eine akute oder chronische Infektion handelt. Es wird zwischen bakteriziden und bakteriostatischen Substanzen unterschieden.

4.1. Aminoglykosid-Antibiotika

Aminoglykoside werden aus *Streptomyces*- oder *Micromonospora*-Arten gewonnen. Es handelt sich um bakterizide Therapeutika mit einem weiten Wirkungsspektrum und raschem Wirkungseintritt.

Aminoglykoside passieren die Plazenta und können, wenn auch selten, den achten Gehirnnerven schädigen und, wenn hohe systemische Konzentrationen erreicht werden, zu angeborener Taubheit führen. Außerdem sind sie nephrotoxisch. Aminoglykoside sollten nur bei schwerwiegenden Erkrankungen, wenn die Vorteile einer Behandlung die möglichen Risiken überwiegen, angewendet werden (100 Plumb 2002).

4.1.1. Amikacin

Amikacin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das von Fohlen besser vertragen wird als andere Aminoglykoside.

Amikacin wird zur Behandlung der septischen Arthritis eingesetzt.

Amikacin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei

Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Eine Ausnahme besteht allerdings für Schlachtequiden, da es in der Positivliste für Equiden (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Amikacin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Amikacin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Aminoglykoside sind in der Lage die Plazenta beim Menschen zu passieren. Sie können in seltenen Fällen toxisch auf den achten Gehirnnerven und die Niere des humanen Feten wirken. Aus diesem Grund sollte das Medikament nur bei ernsthaften Erkrankungen angewendet werden, wenn der Nutzen einer Therapie die möglichen Gefahren überwiegt (100 Plumb 2002). Der Roten Liste ist zu entnehmen, dass bei der Anwendung von Amikacin in der Schwangerschaft ein embryotoxisches bzw. fetotoxisches Risiko beim Menschen besteht. Es sind toxische Schäden am Gehör in der gesamten Schwangerschaft möglich.

Deshalb ist ein Einsatz von Amikacin in der Gravidität als kontraindiziert anzusehen.

4.1.2. Gentamicin

Gentamicin ist das wichtigste der Aminoglykosid-Antibiotika. Vor einem Einsatz muss abgewägt werden, ob nicht andere Antibiotika, die weniger toxisch sind, eingesetzt werden können. Die Resistenzsituation ist noch günstig.

Gentamicin wird eingesetzt bei schwersten Infektionskrankheiten des Atmungs-, Digestions- und Urogenitalsystems mit gentamicinempfindlichen grampositiven und gramnegativen Krankheitserregern und Mykoplasmen (*E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiellen*, *Proteus*). Außerdem kommt es intrauterin zur Behandlung von Endometritiden zum Einsatz.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Bei

Pferden, die zur Schlachtung bestimmt sind, ist nach der letztmaligen Behandlung eine Wartezeit von sechs Monaten für essbare Gewebe und Milch einzuhalten. Für die Arzneimittelbehandlung besteht eine Dokumentationspflicht im Equidenpass (Teil III B). Bei Pferden, die nicht zur Schlachtung bestimmt sind, entfallen die Angaben zur Wartezeit und die Eintragung der Arzneimittelbehandlung im Equidenpass (Teil III B) kann fakultativ erfolgen.

Sertich und Vaala (1992) (98) verabreichten elf hochträchtigen Stuten die gebräuchlichsten Antibiotika um herauszufinden, ob sie die Plazentarschranke überwinden. Acht Stuten wurden bis zur Geburt täglich mit Gentamicin behandelt. Vor der ersten Applikation wurden Blutproben von jeder Stute genommen und ebenso vor der täglichen Antibiotika-Behandlung und ein bis vier Stunden danach. Am vierten Tag der Behandlung wurde Allantoisflüssigkeit gewonnen. Zur Geburt wurde Blut des Fohlens sowie Allantoisflüssigkeit entnommen. Das Serum der Stuten wies eine normale Gentamicin-Konzentration auf. Es konnte zur Geburt der Fohlen nicht im Plasma und auch nicht im Fruchtwasser nachgewiesen werden. Auch vor der Geburt wurde beim Fetus kein Gentamicin festgestellt. Die Autoren schlossen darauf, dass Gentamicin vielleicht in hinreichenden Mengen die Plazenta passiert hatte, ihre Messmethode jedoch nicht sensitiv genug war, um das Medikament sicher nachzuweisen. Sie mutmaßten, dass Gentamicin nicht solche Konzentrationen erreicht, um fetale Infektionen erfolgreich zu behandeln. Sie wollten jedoch auch nicht zu einem möglichen Risiko für den sich entwickelnden Fetus Stellung nehmen. Die Stuten trugen planmäßig ihre Graviditäten aus. In einer Studie von Murchie et al. (2003) (101) wurde eine in vivo Mikrodialyse benutzt, um Konzentrationen gängiger Medikamente in der Allantoisflüssigkeit trächtiger Ponystuten nachzuweisen. Diese sensitive Methode erlaubte eine kontinuierliche Messung der Medikamenten-Konzentrationen im Blut und der Allantoisflüssigkeit nach erfolgter Behandlung. Im ersten Versuch wurden fünf 270 Tage trächtigen Ponystuten Mikrodialyse-Sensoren in Allantoishöhle und Jugularvene implantiert. Den Stuten wurde im 24 Stunden Abstand 6,6 mg/kg Gentamicin i.v. injiziert. 24 Stunden lang wurden Daten aus Allantoisflüssigkeit und Blut gewonnen. Diese zeigten, dass sich Gentamicin in der Allantoisflüssigkeit befand, jedoch in geringerer Konzentration als im Serum. Die Konzentration war ausreichend um eine Infektion mit *E.coli* oder *K. pneumoniae* erfolgreich zu behandeln. In der gleichen Studie wurden bei zwei der Stuten am 279. und 283.

Trächtigkeitstag eine Placentitis ausgelöst indem ihnen eine Impfstoffkultur von *S. equi zooepidemicus* in die Cervix eingebracht wurde. Auch bei diesen Stuten wurden Mikrodialyse-Studien durchgeführt. In der Allantoisflüssigkeit der infizierten Stuten konnte Gentamicin nachgewiesen werden. Eine der Stuten abortierte nachdem an ihr an einem Tag drei Allantois-Punktionen durchgeführt wurden. Santschi und Papich (2000) (103) behandelten sieben Stuten mit einer einmaligen Dosis Gentamicin einmal ein bis vier Wochen vor der Geburt, und einmal ein bis vier Wochen nach der Geburt. Sie studierten die Pharmakokinetik von Gentamicin in der Spätgravidität anhand von Blutproben. Bei drei weiteren Stuten wurde 60 Minuten nach einer Gentamicin-Applikation die Geburt eingeleitet. Von einer der Stuten wurde das Fruchtwasser aufgefangen. Den Fohlen wurde 10, 20, 40, 60 und 120 Minuten nach der Geburt Blut abgenommen und das darin vorhandene Gentamicin gemessen. In allen Blutproben der Stuten wurde die erwartete Konzentration Gentamicin gefunden. Im Blut der Fohlen sowie im Fruchtwasser war kein Gentamicin nachweisbar. Die Autoren schlossen daraus, weil es ihnen nicht möglich war Gentamicin im Serum der Fohlen oder dem Fruchtwasser nachzuweisen, dass Gentamicin die Plazentarschranke nicht überwindet. Außerdem zogen sie es in Erwägung, dass die Zeit zwischen Behandlung und Blutentnahme zu kurz gewesen sein könnte, um eine Verteilung des Wirkstoffes in das Fruchtwasser und das Blut des Fohlens zu gewährleisten. Es wird über einen Fall berichtet (13 Davis et al. 2007), bei dem eine 320 Tage tragende Kaltblutstute mit Kolik behandelt wurde. Vor der Operation und alle 24 Stunden postoperativ erhielt sie 6,6 mg/kg Gentamicin. Das Fohlen wurde gesund geboren.

Die Anwendung von Gentamicin bei der tragenden Stute erfordert strengste Indikationsstellung (Genta-Sulfat 81[®], CP-Pharma; Gentamicin 50[®], aniMedica, KLAT-Chemie, MEDISTAR; Vepha-Gent forte[®], Veyx-Pharma; Vetogent Inj[®], Vetoquinol).

Die Anwendung während der Trächtigkeit darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.1.3. Kanamycin

Kanamycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum aus *Streptomyces kanamyceticus*. Es ist nephrotoxisch und die Resistenzsituation ist ungünstig. Es kommt zum Einsatz bei Infektionen des Atmungstraktes sowie der Harn- und Geschlechtsorgane.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

In der Humanmedizin wurden bei Kanamycin-exponierten Kindern Gehörschäden beobachtet (69 Paulus und Lauritzen 2005).

Laut Selectavet erfordert die Anwendung von Kanamysel[®] bei der tragenden Stute eine strenge Indikationsstellung.

Die Anwendung während der Trächtigkeit darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.1.4. Neomycin

Neomycin ist ein Breitband-Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside, wirksam gegen Gram-positive, vor allem aber Gram-negative Bakterien.

Neomycin ist nur zur oralen Behandlung von *E. coli*-Enteritiden zugelassen. Es kann zudem zur Reduktion colonbesiedelnder Keime im Vorfeld operativer Eingriffe am Colon und zur Verminderung ammoniakproduzierender Bakterien bei Hepatoencephalopathien eingesetzt werden. Bei Infektionen der Haut, Schleimhaut oder bei Verbrennungen wird es lokal angewendet.

Das Antibiotikum ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Wearly et al. (1971) (108) führten eine Studie an 286 Warmblutstuten durch, die nicht aufgenommen hatten. Es wurden 122 behandelt, 164 nicht. Vor einer Behandlung wurden Resistenztests durchgeführt. Von den Stuten, die nach der Besamung mit Antibiotika behandelt wurden, bekamen insgesamt nur 46% lebende Fohlen, verglichen mit 69% in der unbehandelten Gruppe. Nach Behandlung mit Neomycin gab es einen signifikanten Rückgang der Geburtenrate. Bei einer 700

kg schweren 18-jährigen belgischen Warmblutstute, die 130 Tage tragend war, wurde eine Reduktion der Zwillingsgravidität vorgenommen. Die Stute erhielt am Tag vor dem Eingriff und anschließend über fünf Tage hinweg 3,5 g Neomycin i.m. verabreicht. Zwanzig Tage vor dem errechneten Geburtstermin wurde sie aufgrund vorzeitiger Laktation wieder vorgestellt. Zwei Tage später gebar sie ein kleines kachektisches Fohlen mit 27 kg Körpermasse. Das Fohlen konnte weder stehen, noch saufen und wurde noch am selben Tag euthanasiert. Die Autoren Govaere et al. (2008) (109) sehen als Grund hierfür die sehr spät erfolgte Reduktion der Zwillingsgravidität an. Pashen und Allen (1979) (104) führten erfolgreich Gonadektomien an vier 197 bis 251 Tage alten Feten durch. Nach der vorgenommenen Operation an den Feten wurde in die Fruchthöhle Neomycin eingebracht und anschließend Uterus und Abdomen wieder verschlossen. Alle Feten blieben in utero vital und wurden termingerecht geboren. Neomycin verursacht keine Endometritis (106 Boyd und Allen 1989).

AniMedica gibt in der Produktinformation an, dass die Anwendung von aniMedica Neomycinsulfat[®] während der Trächtigkeit aufgrund möglicher fruchtschädigender Wirkungen kontraindiziert ist. Bela-Pharm und KLAT-Chemie weisen darauf hin, dass Neomycinsulfat 1000 mg/g[®] die Plazenta passieren kann und in Feten ototoxisch und nephrotoxisch wirken kann. Es darf, laut Produktinformation, nicht bei trächtigen Tieren angewendet werden. Intervet macht darauf aufmerksam, dass Neopen[®] bei tragenden Sauen zum embryonalen Abort führen kann. Boehringer Ingelheim (Benestermycin[®]) und bioptivet (Neomycinsulfat[®]) machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Neomycin darf bei der tragenden Stute nur nach strengster Indikationsstellung gegeben werden.

4.1.5. Streptomycin

Streptomycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das von *Streptomyces*-Arten gebildet wird. Es wurde als erster Stoff dieser Gruppe isoliert.

Aufgrund der Toxizität von Streptomycin und der ungünstigen Resistenzlage sollte auf eine Anwendung verzichtet werden. In der Humanmedizin kommt es zum Einsatz bei der Behandlung der Tuberkulose.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Asbury beschreibt in einer Diskussionsrunde (108 Wearly et al. 1971), dass er mit niedrig dosierten Streptomycin-Behandlungen nach der Besamung gute Abfohlraten erzielte. Aldous erklärte ebenfalls im Rahmen einer Diskussion (111 DeMeyer 1971), er behandle einige Stuten am Tag nach der Besamung mit einer Kombination aus Streptomycin und Penicillin um die Geburtenrate von Zuchtstuten zu steigern.

In einem Artikel von Bray et al. (1966) (110) wird berichtet, dass Streptomycin im Blut von menschlichen Feten nach mütterlicher Behandlung nachgewiesen wurde. Streptomycin passiert die Plazenta und schädigt den achten Gehirnnerven, was beim menschlichen Neugeborenen zu Taubheit führt (61 Harris 1977).

MEDISTAR und Serumwerk Bernburg, die Hersteller von Mastipent[®], machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Der Einsatz von Streptomycin bei der tragenden Stute ist als kontraindiziert anzusehen.

4.1.6. Tobramycin

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum.

Es eignet sich gut zur lokalen Behandlung von durch *Pseudomonas aeruginosa* hervorgerufenen Keratitiden.

Tobramycin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Tobramycin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Tobramycin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Tobramycin halti-

ges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Scarratt et al. (1991) (6) berichten von einer zehn Monate tragenden 13-jährigen Fallabella-Pony Stute. Sie litt an einem Hornhautulcus und wurde entsprechend im sechs Stunden Abstand lokal mit Tobramycin behandelt. Einen Monat später wurde ihr gesundes Fohlen geboren.

Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Beim Menschen besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko im ersten Trimenon. Im zweiten und dritten Trimenon besteht ein fetotoxisches Risiko. Es sind in unterschiedlichem Ausmaß toxische Schäden am Gehör während der gesamten Schwangerschaft möglich.

Von der Pharmaindustrie wird die Anwendung von Tobramycin in der Gravidität als kontraindiziert angesehen bzw. eine strenge Indikationsstellung gefordert.

Die Anwendung während der Trächtigkeit darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.2. Beta-Lactam-Antibiotika

Zu den Beta-Lactam-Antibiotika gehören die zwei großen Gruppen der Penicilline und der Cephalosporine. Außerdem werden in der Humanmedizin Carbapeneme und Monobactame eingesetzt. Alle Beta-Lactam-Antibiotika gehen auf das Penicillin zurück, das aus dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* gewonnen wird. Es stellt zugleich den wichtigsten Vertreter dieser Gruppe dar. Das Wirkungsspektrum der Beta-Lactam-Antibiotika ist sehr variabel. Gemeinsam ist ihnen die bakterizide Wirkung. Viele ursprünglich empfindliche Krankheitserreger haben eine Resistenz gegen Beta-Lactam-Antibiotika entwickelt.

4.2.1. Penicilline

Diese Gruppe lässt sich in Aminopenicilline, Benzyl-/Procain-Penicilline, Isoxazolylpenicilline und weitere Penicilline unterteilen.

4.2.1.1. Ampicillin

Ampicillin ist der Prototyp der Gruppe der Aminopenicilline. Es ist ein Breitbandantibiotikum und erfasst sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien. Seine bakterizide Wirkung erfolgt sehr rasch. Ampicillin zeichnet sich durch eine außerordentlich gute Verträglichkeit aus.

Ampicillin wird eingesetzt zur Behandlung von Erkrankungen des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes, die durch grampositive und -negative Ampicillin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Derzeit ist kein für das Pferd zugelassenes Präparat im Handel.

Taylor et al. (1992) (14) injizierten zwölf 230 bis 300 Tage alten Feten 250 mg Ampicillin i.v. Als Folge eines vorangegangenen invasiven Eingriffes waren nur vier Fohlen lebensfähig, die anderen Stuten brachten Fohlen, die nur wenige Stunden überlebten, zur Welt. Auch Silver (1980) (66) empfiehlt nach einem Eingriff am Fetus in utero in die Allantoishöhle 250 mg Ampicillin zu injizieren. Scarratt et al. (1991) (6) berichten von einer zehn Monate tragenden 13-jährigen Fallabella-Pony Stute mit Hepathoencephalopathie. Sie erhielt zwei Tage lang eine Infusion mit 20 mg/kg KG Ampicillin. Einen Monat später wurde ihr gesundes Fohlen geboren.

Gravett et al. (2003) (114) fanden heraus, dass Ampicillin in der Lage ist, Bakterien aus dem Fruchtwasser experimentell infizierter Affen abzutöten.

Bray et al. (1966) (110) bewiesen beim Menschen den Übertritt von Ampicillin in das fetale Blut und Fruchtwasser. Nachdem 14 Müttern, die sich in der 38. bis 41. Schwangerschaftswoche befanden, Ampicillin per Infusion verabreicht wurde,

nahm deren Wirkstoffspiegel im Blut schnell wieder ab. Zwei Stunden später war kein Wirkstoff mehr nachweisbar. 30 Minuten nach erfolgter maternaler Infusion wies das fetale Serum das Medikament auf. Innerhalb einer Stunde befand es sich im Gleichgewicht mit dem maternalen Serum. Im Fruchtwasser stieg die Konzentration über acht Stunden hinweg an, in den darauffolgenden 19 Stunden nahm sie wieder ab. Die Autoren gehen davon aus, dass sich Ampicillin gut eignet, um eine Amnionitis oder eine intrauterine fetale Sepsis zu behandeln. Ampicillin senkt beim Menschen den Gehalt an Östrogenen im mütterlichen Blut und Urin (113 Willman und Pulkkinen 1971).

AniMedica macht darauf aufmerksam, dass die Unbedenklichkeit von Aniclox[®] beim Einsatz in der Gravidität nicht belegt ist. Bremer Pharma und KLAT-Chemie weisen in ihrer Produktinformation darauf hin, dass Apicin[®] die Plazentarschranke passieren kann. Für eine Behandlung während der Trächtigkeit oder Laktationsperiode sollte daher eine Nutzen-Risikoabwägung durchgeführt werden.

Die Anwendung von Ampicillin bei der tragenden Stute darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.2.1.2. Amoxicillin

Amoxicillin ist ein Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Aminopenicilline.

Amoxicillin wird bei Nachgeburtverhalten in Form von Uterusstäben intrauterin angewendet. Überdies wird es zur Behandlung von Infektionen der Lunge, der Atemwege, des Verdauungstraktes und von bakteriellen Sekundärinfektionen infolge von Viruserkrankungen eingesetzt.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Cavenee et al. (1993) (115) behandelten 20 schwangere Frauen, die im ersten

Schwangerschaftsdrittel an Gonorrhoe litten, mit Amoxicillin. Es zeigte sich keine Häufung von Fehlbildungen.

In der Produktinformation von Amoxin-Tabletten 400 mg[®], Alvetra wird darauf aufmerksam gemacht, dass experimentelle Untersuchungen an Ratten und Kaninchen keine teratogenen, fetotoxischen oder maternaltoxischen Effekte ergeben haben. Die Verträglichkeit bei tragenden Tieren ist nicht belegt. Die Anwendung während der Trächtigkeit sollte daher nur nach einer Nutzen-Risiko-Einschätzung des verantwortlichen Tierarztes erfolgen.

Der Einsatz von Amoxicillin in der Trächtigkeit der Stute bedarf einer strengen Indikationsstellung.

4.2.1.3. Benzylpenicillin - Procain

Benzylpenicillin wird aus dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* gewonnen und ist strukturell ein β -Lactam-Antibiotikum. Penicillin-G stellt den Prototyp der Penicilline dar; davon ausgehend wurden Derivate mit veränderten Eigenschaften entwickelt. Nachteilig sind seine durch Säureinstabilität bedingte orale Unwirksamkeit und die Empfindlichkeit gegen das bakterielle Enzym Penicillinase. Freies Benzylpenicillin wirkt hauptsächlich gegen grampositive Erreger.

Benzylpenicillin wird zur Behandlung von bakteriellen Infektionen durch benzylpenicillinempfindliche Erreger eingesetzt. Dazu zählen allgemeine bakterielle Infektionen, wie Septikämien, sowie Primär- und Sekundärinfektionen der Atmungsorgane, des Harn- und Geschlechtsapparates, der Haut und Gelenke. Die Anwendung sollte unter Berücksichtigung eines Antibiogrammes erfolgen.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Bei Pferden, die zur Schlachtung bestimmt sind, ist nach der letztmaligen Behandlung eine Wartezeit von sechs Monaten für essbare Gewebe und Milch einzuhalten. Für die Arzneimittelbehandlung besteht eine Dokumentationspflicht im Equidenpass (Teil III B). Bei Pferden, die nicht zur Schlachtung bestimmt sind, entfallen die Angaben zur Wartezeit und die Eintragung der Arzneimittelbehandlung im Equi-

denpass (Teil III B) kann fakultativ erfolgen.

Wearly et al (1971) (108) führten eine Studie an 286 Warmblutstuten durch, die nicht aufgenommen hatten. Es wurden 122 behandelt, 164 nicht. Vor einer Behandlung wurden Resistenztests durchgeführt. Von den Stuten, die nach der Besamung mit Antibiotika behandelt wurden, bekamen insgesamt nur 46% lebende Fohlen, verglichen mit 69% in der unbehandelten Gruppe. Nach Behandlung mit Penicillin konnte kein Anstieg der Geburtenrate verzeichnet werden. Asbury beschreibt in einer Diskussionsrunde (108 Wearly et al 1971), dass er mit niedrig dosierten Penicillin-Behandlungen nach der Besamung gute Abfohlraten erzielte. Aldous erklärte ebenfalls im Rahmen einer Diskussion (111 DeMeyer 1971), er behandle einige Stuten am Tag nach der Besamung mit einer Kombination aus Streptomycin und Penicillin um die Geburtenrate von Zuchtstuten zu steigern.

Bei einer 700 kg schweren 18-jährigen belgischen Warmblutstute, die 130 Tage tragend war, wurde eine Reduktion der Zwillingsgravidität vorgenommen. Die Stute erhielt am Tag vor dem Eingriff und anschließend für weitere fünf Tage 1.000.000 IU Procain-Penicillin i.m. verabreicht. Zwanzig Tage vor dem errechneten Geburtstermin wurde die Stute aufgrund frühzeitiger Laktation wieder vorgestellt. Zwei Tage später gebar sie ein kleines kachektisches Fohlen mit 27 kg. Das Fohlen konnte weder stehen noch saufen und wurde noch am selben Tag euthanasiert. Die Autoren Govaere et al. (2008) (109) sehen als Grund hierfür die sehr spät erfolgte Reduktion der Zwillingsgravidität an.

In einer Studie von Murchie et al. (2003) (101) wurde eine in vivo Mikrodialyse durchgeführt, um Konzentrationen gängiger Medikamente in der Allantoisflüssigkeit trächtiger Ponystuten nachzuweisen. Diese sensitive Methode erlaubte eine kontinuierliche Messung der Medikamenten-Konzentrationen im Blut und der Allantoisflüssigkeit nach erfolgter Behandlung. Im ersten Versuch wurden fünf 270 Tage trächtigen Ponystuten Mikrodialyse-Sensoren in Allantoishöhle und Jugularvene implantiert. Die Stuten wurden alle sechs Stunden mit 22.000 IU/kg Penicillin G behandelt. Es wurden über 24 Stunden hinweg Daten aus Allantoisflüssigkeit und Blut gesammelt. Deren Analyse zeigte, dass sich Penicillin in der Allantoisflüssigkeit befand, jedoch in geringerer Konzentration als im Serum. Die Konzentration in der Allantoisflüssigkeit erreichte sogar den Wert der Minimalen Hemmstoffkonzentration gegen *S. equi zooepidemicus*. In der gleichen Studie wurde bei zwei der Stuten am 279. und 283. Trächtigkeitstag eine Placentitis aus-

gelöst, indem ihnen eine Impfkultur von *S. equi zooepidemicus* in die Cervix eingebracht wurde. Auch bei diesen Stuten wurden Microdialyse-Studien durchgeführt. In der Allantoisflüssigkeit der infizierten Stuten konnte nach i.v.-Gabe Penicillin nachgewiesen werden. Eine der Stuten abortierte nachdem an ihr an einem Tag drei Allantois-Punktionen durchgeführt wurden. Zwölf Ponystuten wurden am 230.-300. Trächtigkeitstag operiert und erhielten zur antibiotischen Abdeckung 6 g Procain-Penicillin i.m. Diese Dosierung erhielten sie auch während der nächsten fünf Tage zwei Mal täglich. Alle Fohlen wurden lebend geboren (14 Taylor et al. 1992). Sertich und Vaala (1992) (98) verabreichten elf hochträchtigen Stuten die gebräuchlichsten Antibiotika um herauszufinden, ob sie die Plazentarschranke überwinden. Acht Stuten wurden bis zur Geburt täglich mit Penicillin G behandelt. Es wurden Blutproben, Proben aus der Allantoisflüssigkeit und aus dem Fruchtwasser genommen. Das Serum der Stuten wies eine normale Penicillin-Konzentration auf. Im Fruchtwasser und Blut der Fohlen konnte der Wirkstoff nicht gefunden werden. Bei einer Stute wies die Allantois-Flüssigkeit Penicillin auf. Die Autoren schlossen darauf, dass Penicillin vielleicht in geringen Mengen die Plazenta passiert hatte, ihre Messmethode jedoch nicht sensitiv genug war, um das Medikament nachzuweisen. Sie mutmaßten, dass Penicillin im Fetus nicht die Konzentrationen erreicht, um fetale Infektionen erfolgreich zu behandeln. Eines der acht Fohlen wurde aufgrund einer Dystokie tot geboren, die anderen waren gesund. Davis et al. (2007) (13) berichten von einem Fall, bei dem eine 320 Tage tragende belgische Kaltblutstute mit Kolik behandelt wurde. Vor der Operation erhielt sie 22.000 IU Penicillin/kg KG. Postoperativ erhielt sie die gleiche Dosis Penicillin im Abstand von je sechs Stunden. Das Fohlen wurde gesund geboren. Moya und Thorndike (1962) (116) stellten fest, dass Penicillin G die Plazenta überwindet. Lofstedt (1986) (117) schlägt vor, im Falle einer ungewollten Trächtigkeit, den Uterus initial mit eine Lösung aus 2 Millionen IU Penicillin G und 1 Liter Flüssigkeit zu spülen.

In einem Artikel von Bray et al. (1966) (110) wird berichtet, dass Penicillin im Blut von menschlichen Feten nach maternaler Behandlung nachgewiesen wurde.

In der Produktinformation von Ursopen[®] weist das Serumwerk Bernburg, darauf hin, dass es bei einem Einsatz von Penicillin bei der tragenden Sau zu embryonalen Aborten kommen kann. Ein reproduktionstoxisches Potential ist bislang nicht bekannt. AniMedica weist darauf hin, dass die Unbedenklichkeit von Procopen[®]

während der Trächtigkeit nicht belegt ist. Das Medikament soll nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

Penicillin sollte bei der tragenden Stute nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

4.2.1.4. Oxacillin

Oxacillin gehört zu den Isoxazolympenicillinen. Diese Gruppe wird auch Staphylokokken-Penicillin genannt, da es gegen Beta-Lactamase produzierende Staphylokokken wirkt.

Oxacillin wird, nach Erregernachweis, bei Rindern mit akuten Mastitiden in der Laktationsperiode, sowie als Prophylaxe zum Trockenstellen angewendet.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Die Hersteller der verschiedenen Oxacillin-Präparate (u.a. CP-Pharma, Kon-Pharma, MEDISTAR, Veyx-Pharma oder Virbac) machen keine Angaben zur Anwendung während der Gravidität.

Ein eventueller Einsatz von Oxacillin bei der tragenden Stute darf aufgrund mangelnder Erfahrung nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.2.1.5. Ticarcillin

Ticarcillin ist ein Penicillin, das spezifisch gegen Infektionen mit *Klebsiella* wirkt.

Ticarcillin wird zur Behandlung von Infektionen mit *Klebsiella* eingesetzt.

Ticarcillin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Ticarcillin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist gestattet, da es im Verzeichnis, der zur Behandlung

von Equiden wesentlichen Stoffe (sog. Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Ticarcillin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Ticarcillin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Die Anwendung von Ticarcillin bei der tragenden Stute darf aufgrund mangelnder Erfahrung nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.2.2. Cephalosporine

Diese Gruppe wird unterteilt in Cephalosporine der ersten, zweiten, dritten und vierten Generation.

4.2.2.1. Cefoxitin

Cefoxitin zählt zur zweiten Generation der Cephalosporine. Es ist gegen grampositive und in geringerem Maße gegen gramnegative Bakterien wirksam.

Cefoxitin wird eingesetzt bei Infektionen mit Penicillin-sensiblen und -resistenten Staphylokokken, Infektionen mit anderen grampositiven Kokken, *E. coli*- und Klebsielleninfektionen sowie Mischinfektionen mit Anaerobierbeteiligung.

Cefoxitin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Cefoxitin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Cefoxitin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Cefoxitin haltiges hu-

humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Die Anwendung von Cefoxitin bei der tragenden Stute darf aufgrund mangelnder Erfahrung nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.2.2.2. Cefotaxim

Cefotaxim ist ein Cephalosporin der dritten Generation. Es erfasst ein breites Spektrum an grampositiven und gramnegativen Bakterien.

Cefotaxim ist bei Mischinfektionen von Enterobacteriaceae ausgezeichnet wirksam. Es kann auch zur Meningitisbehandlung verwendet werden.

Cefotaxim ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Cefotaxim bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Cefotaxim als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Cefotaxim haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf fruchtschädigende Eigenschaften. Die Pharmaindustrie fordert vor einer Anwendung in der Gravidität eine strenge Indikationsstellung.

Die Anwendung von Cefotaxim bei der tragenden Stute darf nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.2.2.3. Ceftiofur

Ceftiofur gehört zur dritten Generation der Cephalosporine. Es erfasst ein breites Spektrum an grampositiven und gramnegativen Bakterien.

Ceftiofur ist zur Behandlung von Mastitiden zugelassen. Außerdem wird es zur Behandlung von Pasteurelleninfektionen des Respirationstraktes eingesetzt.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Macpherson (2005) (102) berichtet über eine klinische Studie, in der interessante Beobachtungen bei der Behandlung von Stuten mit Placentitis gemacht wurden. Bei 15 Stuten wurde eine Placentitis diagnostiziert. Die Stuten wurden behandelt, wenn sich sonographisch eine Dickenzunahme der uteroplazentaren Einheit oder eine Plazentaablösung nachweisen ließ oder Vaginalausfluss bestand und sich das Euter angebildet hatte. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das durchschnittliche Gestationsalter 8,6 Monate. Die Stuten wurden, neben weiteren Antibiotika, mit Ceftiofur behandelt. Sie wurden bis zur Geburt oder zum Abort behandelt. Zwölf der Stuten trugen ihre Fohlen aus und elf gebaren lebende Fohlen. Ihr Geburtsgewicht unterschied sich nicht von dem von Fohlen gesunder Stuten.

Alfavet (Cefenil[®]), Vetoquinol (Ceftiocyl[®]) und Albrecht (Ceftiosan[®]) berichten in den Produktinformationen, dass Untersuchungen an Labortieren keine Hinweise auf eine teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkung ergeben haben. Die Anwendung der Medikamente in der Trächtigkeit sollte, laut Herstellern, nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den verantwortlichen Tierarzt erfolgen.

Die Anwendung von Ceftiofur bei der tragenden Stute darf nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.3. Makrolid-Antibiotika

Makrolide finden sich insbesondere als Stoffwechselprodukte in Bakterien und Pilzen.

4.3.1. Azithromycin

Azithromycin zählt zu der Gruppe der Makrolid-Antibiotika.

Azithromycin wird zur Behandlung von Infektionen mit *Rhodococcus equi* eingesetzt. Bei dieser Indikation handelt es sich um die Standardbehandlung, da es von Fohlen besser vertragen wird als Erythromycin.

Azithromycin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung ist damit bei Lebensmittel liefernden Tieren nicht erlaubt. Die Anwendung bei Schlachtequiden ist erlaubt, da es im Verzeichnis, der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Azithromycin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. Es besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Azithromycin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller geben an, dass tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität gezeigt haben, dass Azithromycin über die Plazenta den Fetus erreicht. Es wurden dabei jedoch keine teratogenen Effekte beobachtet. Es wird vor einem Einsatz von Azithromycin bei der tragenden Stute eine strenge Indikationsstellung gefordert.

Die Anwendung bei der tragenden Stute darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.3.2. Erythromycin

Erythromycin wurde als erster Vertreter der Makrolide aus *Streptomyces erythreus* isoliert.

Das Anwendungsspektrum von Erythromycin umfasst Mastitiden und Atemwegserkrankungen.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Plafsky (1974) (63) sowie Philipson et al. (1973) (118) stellten fest, dass Erythromycin die Plazenta des Menschen passiert. Es wurde im Blut von menschlichen Feten nach maternaler Behandlung nachgewiesen (110 Bray et al 1966).

CEVA und Bremer Pharma als Hersteller der Erythrocinhaltigen Arzneimittel Erytrotil[®], Erythrocin vet[®] und Erythromycinthiocaynat[®] machen in den Produktinformationen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Die Anwendung von Erythromycin bei der tragenden Stute darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.4. Chloramphenicol

Chloramphenicol ist ein Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Fenicole. Es ist gegenüber einer Vielzahl grampositiver und gramnegativer Bakterien wirksam. Anfangs wurde Chloramphenicol aus *Streptomyces venezuelae* gewonnen, doch seit 1950 wird es synthetisch hergestellt. Aufgrund von in seltenen Fällen beim Menschen (1:6.000 bis 1:36.000) auftretenden, potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (aplastische Anämie), wird Chloramphenicol in der Humanmedizin heute nur noch nach sorgfältiger Abwägung als Reserveantibiotikum verwendet. Tiere scheinen diese Nebenwirkungen nicht zu zeigen, es treten aber die auch beim Menschen bekannten dosisabhängigen, reversiblen Knochenmarksdepressionen auf.

Chloramphenicol wird zur therapeutischen Behandlung lokaler und systemischer bakterieller Infektionskrankheiten bei nachgewiesener Chloramphenicol-Empfindlichkeit der Keime angewendet. Das Wirkungsspektrum umfasst die meisten grampositiven und gramnegativen Bakterien, Rickettsien, Chlamydien, Mykoplasmen, Leptospiren und Bacteroides-Arten. Unwirksamkeit besteht bei Borrelien, Klebsiellen, *Pseudomonas aeruginosa* und Mykobakterien, wechselnde Wirksamkeit bei *Staphylococcus aureus*, *Echerischia coli*, Shigellen und Clostridium-Arten.

Chloramphenicol ist in der Tabelle 2 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt. Damit ist die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten NICHT erlaubt.

Wearly et al. (1971) (108) führten eine Studie an 286 Warmblutstuten durch, die nicht aufgenommen hatten. Von ihnen wurden 122 behandelt, 164 nicht. Vor einer Behandlung wurden Resistenztests durchgeführt. Von den Stuten, die nach der Besamung mit Antibiotika behandelt wurden, bekamen insgesamt nur 46% lebende Fohlen, verglichen mit 69% in der unbehandelten Gruppe. Nach Behandlung mit Chloramphenicol konnte kein Anstieg der Geburtenrate verzeichnet werden.

Chloramphenicol überwindet die Plazenta. Harris (1977) (61) hält es daher für möglich, dass es bei Feten zu ähnlichen hämatologischen Veränderungen kommt, wie dies von Adulten bekannt ist. Chloramphenicol hemmt die Proteinbiosynthese. Fettes et al. (1972) (119) halten es für möglich, dass der Wirkstoff deshalb auch die Entwicklung der fetalen Enzymsysteme negativ beeinflusst. Bray et al. (1966) (110) berichten, dass nach Behandlung von Müttern mit Chloramphenicol der Wirkstoff im Blut der Feten nachgewiesen wurde.

In den Produktinformationen von Chloro-Sleecol Tabs[®], Albrecht, und Chloromycetin Palmitat[®], Pharmacia, ist zu lesen, dass die sichere Anwendung von Chloramphenicol während der Trächtigkeit nicht erwiesen ist. Es wird darauf hingewiesen, dass Chloramphenicol die Proteinsynthese im Fetus, besonders im Knochenmark, verringern kann. Es sollte daher nur angewendet werden, wenn die Vorteile einer Behandlung klar die Risiken überwiegen. Vetoquinol rät in den Produktinformationen von Prurivet[®] und Otiprin[®] dazu, die Präparate nicht bei trächtigen Tieren anzuwenden.

Der Einsatz von Chloramphenicol bei der trächtigen Stute darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.5. Gyrasehemmer

Gyrasehemmer hemmen das bakterielle Enzym Gyrase und verhindern so den Wiederverschluss der DNA-Stränge. Dadurch kann die DNA-Polymerasereaktion nicht weiter ablaufen. Von therapeutischer Bedeutung sind die Gyrasehemmer der zweiten Generation. Sie zeichnen sich durch ein breites Wirkungsspektrum und eine sehr geringe Resistenzentwicklung aus. Zu dieser Wirkstoffgruppe zählen die

Tierarzneimittel Enrofloxacin und Marbofloxacin.

4.5.1. Enrofloxacin

Enrofloxacin ist ein systemisch anwendbarer Gyrasehemmer mit breitem Indikationsbereich.

Zum Einsatzbereich von Enrofloxacin zählen Infektionen intrazellulär gelegener Keime, Lungen- und tiefe Atemwegsinfektionen sowie schwer zugängliche Infektionsorte wie Haut, Knochen und Knochenmark, Prostatitis, komplizierte Infektionen des Urogenitaltraktes und schwere Enteritiden. Enrofloxacin sollte nur nach Erregernachweis und Antibiogramm und nur wenn andere antibakteriell wirksame Arzneimittel sich als unwirksam erwiesen haben angewendet werden.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Die Hersteller von Baytril[®] (Bayer Vital, Elanco Animal Health) verweisen darauf, dass Enrofloxacin aufgrund einer möglichen Einlagerung in den fetalen Knorpel nicht an trächtige Tiere verabreicht werden sollte.

Daher muss die Anwendung von Enrofloxacin während der Trächtigkeit der Stute als kontraindiziert angesehen werden.

4.5.2. Marbofloxacin

Marbofloxacin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Gyrasehemmer.

Marbofloxacin kommt zum Einsatz bei Infektionen die durch Staphylokokken, Pseudomonaden, Enterobacteriaceen, Chlamydien, Mykobakterien oder Mykoplasmen hervorgerufen werden. Seine Anwendung sollte nur nach Erregernachweis und Antibiogramm und nur wenn sich andere antibakteriell wirksame Arzneimittel als unwirksam erweisen erfolgen.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Laut Pharmaindustrie haben sich am Labortier nach Gabe während der Trächtigkeit keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von Marbofloxacin ergeben. Die

Hersteller der diversen Marbofloxacin-haltigen Medikamente (u.a. Selectavet und Vetquinol) weisen darauf hin, dass Marbofloxacin aufgrund einer möglichen Einlagerung in den fetalen Knorpel nicht an trächtige Tiere verabreicht werden darf.

Die Anwendung von Marbofloxacin während der Trächtigkeit muss als kontraindiziert angesehen werden.

4.6. Polymyxin B

Polymyxin B gehört zur Substanzgruppe der Polypeptidantibiotika. Es wird in die Zellmembran gramnegativer Bakterien eingelagert und stört deren Permeabilität. Aufgrund dessen besitzen diese Antibiotika eine bakterizide Wirkung, allerdings nur gegen extrazellulär lokalisierte Keime.

Die Anwendung von Polymyxin B darf nur beim Vorliegen multiresistenter gramnegativer Bakterien, wie *E. coli*, Salmonellen, Pseudomonaden oder Klebsiellen erfolgen.

Polymyxin B ist als Out-of-scope-Substanz zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Out-of-scope-Substanzen sind die Substanzen, die bei Lebensmittel liefernden Tieren angewendet werden dürfen, obwohl sie nicht in den Anhängen I bis III aufgeführt sind, da diese Stoffe oder ihre Rückstände nach den derzeitigen Erkenntnissen für den Verbraucher gesundheitlich unbedenklich sind.

Wearly et al. (1971) (108) führten eine Studie an 286 Warmblutstuten durch, die nicht aufgenommen hatten. Es wurden 122 behandelt, 164 nicht. Vor einer Behandlung wurden Resistenztests durchgeführt. Von den Stuten, die nach der Besamung mit Antibiotika behandelt wurden, bekamen insgesamt nur 46% lebende Fohlen, verglichen mit 69% in der unbehandelten Gruppe. Nach Behandlung mit Polymyxin B wurde ein drastischer Rückgang der Geburtenrate beobachtet.

Janssen Animal Health macht in der Produktinformation von Surolan® darauf aufmerksam, dass bei graviden Tieren eine orale Aufnahme von der behandelten Haut zu vermeiden ist.

Aufgrund der hohen Toxizität von Polymyxin B ist eine Anwendung während der Trächtigkeit als kontraindiziert anzusehen.

4.7. Tetracykline

Tetracykline werden von *Streptomyces*-Arten gewonnen. Sie hemmen die Proteinbiosynthese und wirken so bakteriostatisch gegen zahlreiche grampositive und gramnegative, aerobe und anaerobe Infektionserreger inklusive Leptospiren, Mykoplasmen, Chlamydien sowie große Virusarten. Resistenzen gegen Tetracykline sind weit verbreitet.

Tetracykline können bei Infektionen der Atemwege, des Urogenital- sowie des Magen-Darm-Traktes angewendet werden. Aufgrund der ungünstigen Resistenzlage muss jedoch sichergestellt sein, dass die Erreger Tetracyklin-sensibel sind.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Comline et al. (1975) (8) führten eine Studie an 21 tragenden Ponystuten durch. Diese waren 225 bis 320 Tage lang tragend. Es wurden intraoperativ Katheter in die Nabelschnurvene, -arterie und in die Uterusvene der Stuten geschoben. Anschließend wurden die Plazenta und der Uterus wieder verschlossen und in die Allantoisflüssigkeit 125 mg Tetracyklin injiziert. Drei der Stuten bekamen gesunde Fohlen, neun abortierten vier bis acht Tage nach dem Eingriff, sechs weitere Fohlen überlebten mindestens 15 Tage. Über den Ausgang der drei übrigen Graviditäten werden keine Angaben gemacht. Der häufigste Grund für die fetale Mortalität in diesem Versuch ist, nach Ansicht der Autoren, die Bildung von Thrombosen in der Nabelschnurarterie und -vene mit darauf folgender Störung des plazentalen Austausches. Auch Silver (1980) (66) empfiehlt nach einem Eingriff am Fetus in utero in die Allantoishöhle 125 mg Tetracyklin zu injizieren. Lofstedt (1986) (117) hält es für möglich, dass Tetracyklin eine verminderte Funktion der „endometrial cups“ verursacht. Wegen der störenden Wirkung auf das Endometrium ist bei einem Einsatz von Tetracyklin Vorsicht geboten, da es sich auch auf künftige Graviditäten störend auswirken kann.

In einem Artikel von Bray et al. (1966) (110) wird berichtet, dass Tetracyklin im Blut von menschlichen Feten nach mütterlicher Behandlung nachgewiesen wurde. Außerdem verursacht Tetracyklin beim Menschen gelb-braune Verfärbungen der Zähne oder auch eine Zahnschmelzhypoplasie der Milchzähne. Zudem kann es zu verzögertem Knochenwachstum kommen (62 Mirkin 1973).

Die Hersteller der Tetrazyklin haltigen Medikamente (u.a. CP-Pharma, Albrecht und MEDISTAR) machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Der Einsatz von Tetrazyklin bei der trächtigen Stute darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

4.8. Nitrofurazon

Nitrofurazon gehört zur Gruppe der Nitrofurane. Es handelt sich dabei um synthetische Stoffe, die über eine breite antimikrobielle Wirkung gegen Bakterien und Protozoen verfügen und dabei eine relativ günstige Resistenzsituation aufweisen. Aufgrund ihrer mutagenen und genotoxischen Eigenschaften werden sie lediglich bei Tieren eingesetzt, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen.

Nitrofurazon wird nur äußerlich auf Wunden und am Auge angewendet.

Die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist NICHT erlaubt, da eine Eingruppierung in die Tabelle 2 der VO 37/2010 vorliegt. Es sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Nitrofurazon als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Nitrofurazon haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Wearly et al. (1971) (108) führten eine Studie an 286 Warmblutstuten durch, die nicht aufgenommen hatten. Es wurden 122 behandelt, 164 nicht. Vor einer Behandlung wurden Resistenztests durchgeführt. Von den Stuten, die nach der Besamung mit Antibiotika behandelt wurden, bekamen insgesamt nur 46% lebende Fohlen, verglichen mit 69% in der unbehandelten Gruppe. Nach Behandlung mit Nitrofurazon konnte ein geringer Anstieg der Geburtenrate verzeichnet werden. Aldous erklärte ebenfalls im Rahmen einer Diskussion (111 DeMeyer 1971), er behandle Stuten am Tag nach der Besamung mit Nitrofurazon um die Geburtenrate von Zuchtstuten zu steigern.

Trotz der mutagenen Effekte wurden bei Tieren keine teratogenen und embryotoxischen Wirkungen beobachtet (120 Frey und Löscher 2001). Die Hersteller berichten hingegen von Hinweisen auf embryotoxische und teratogene Wirkungen bei Tierversuchen.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Der Einsatz von Nitrofurazon bei der tragenden Stute kann nicht empfohlen werden.

4.9. Metronidazol

Metronidazol ist der Hauptvertreter der synthetischen Nitroimidazole. Es ist wirksam gegen verschiedene Bakterien, insbesondere anaerobe und mikroaerobe Arten und Protozoen wie Trichomonaden und Histomonaden. Es besitzt ein genotoxisches und cancerogenes Wirkungspotential. Eine Resistenzentwicklung gegenüber Metronidazol tritt nur selten auf.

Metronidazol steht in Form von Humanarzneimitteln zur Verfügung. Sie können bei Nicht-Schlachtpferden zur Behandlung von Anaerobierinfektionen eingesetzt werden.

Metronidazol ist in der Tabelle 2 der Verordnung (EU) 37/2010 genannt, damit ist die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten NICHT erlaubt. Für diesen Wirkstoff konnte aufgrund seiner cancerogenen und genotoxischen Wirkung keine für den Verbraucher unbedenklichen Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischer Herkunft festgelegt werden. Somit besteht ein EU-weites Anwendungsverbot bei Lebensmittel liefernden Tieren.

Eindeutige Hinweise auf teratogene und embryotoxische Effekte fehlen. Trotzdem soll Metronidazol nicht bei trächtigen Stuten angewendet werden (120 Frey und Löscher 2001).

Der Einsatz von Suanatem[®] (Merial) in der Trächtigkeit ist kontraindiziert.

Der Einsatz von Metronidazol bei der tragenden Stute ist kontraindiziert.

4.10. Trimethoprim-Sulfonamide

Durch die Kombination verschiedener Sulfonamide mit Trimethoprim kann eine Potenzierung der Sulfonamideffekte und damit eine Steigerung der antimikrobiellen Wirksamkeit dieser Substanzen erreicht werden. Die beiden Wirkstoffe hem-

men die bakterielle Folsäuresynthese an zwei aufeinander folgenden Schritten. Sie wirken so doppelt bakteriostatisch und ermöglichen eine verminderte Dosierung des Sulfonamidanteils ohne die antimikrobielle Wirkung zu senken.

Trimethoprim-Sulfonamide sind gängige Antibiotika, die bei Atemwegs-, Magen-Darm- und Harnwegsinfektionen eingesetzt werden.

Das Antibiotikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Macpherson (2005) (102) berichtet von einer Studie, bei der die Pharmakokinetik von Trimethoprim-Sulfamethoxazol in der Allantoisflüssigkeit der trächtigen Stute untersucht wurde. Sie führt als Vorteile von Trimethoprim-Sulfamethoxazol bei einer Stute mit Placentitis die orale Bioverfügbarkeit und gute uterine Penetration an. Die Studie wurde an zehn tragenden Ponystuten durchgeführt. Fünf Stuten wurde, fünf Tage vor Behandlungsbeginn und der vorgenommenen Wirkstoffmessung via Microdialyse, intracervical *S. equi zooepidemicus* injiziert. Fünf weitere Stuten stellten die nicht infizierte Kontrollgruppe dar. Alle Stuten wurden 14 Tage lang oral mit 30 mg/kg Trimethoprim-Sulfamethoxazol behandelt. Der Wirkstoff passierte die fetalen Membranen und wurde in der Allantoisflüssigkeit aller Stuten nachgewiesen. In der Studie abortierten vier der fünf infizierten Stuten. Drei Stuten abortierten nach der Behandlung (10, 17 und 19 Tage nach der letzten oralen Gabe), eine Stute abortierte am 13. Tag der Behandlung und eine Stute gebar ein gesundes Fohlen (40 Tage nach Therapieende). Alle Kontrollstuten trugen ihre Trächtigkeiten planmäßig aus und bekamen gesunde Fohlen. Die Autorin schließt daraus, dass Trimethoprim-Sulfamethoxazol Frühgeburten bei Stuten mit Placentitis hinauszögern kann. Bei einer Studie von Boyd und Allen (1989) (106) wurde, nachdem Trimethoprim-Sulfadoxin und Trimethoprim-Sulfadiazin zwei bis drei Tage lang täglich infundiert wurden bzw. nach der Bedeckung in den Uterus von Ponystuten verbracht wurden, die Plasmakonzentrationen gemessen. Sechs Stuten erhielten 2,5 mg/kg Trimethoprim und 12,5 mg/kg Sulfadoxin am Tag eins und zwei des Versuches intrauterin. Sechs weitere Stuten erhielten die gleiche Kombination intravenös. Wieder sechs andere Stuten erhielten 2,5 mg/kg Trimethoprim und 12,5 mg/kg Sulfadiazin an den Tagen eins bis drei. An vier Stuten wurde der lokale Effekt auf das Endometrium untersucht. Ihnen wurde Trimethoprim und Sulfadoxin am Tag eins gegeben. Eine Stute erhielt Trimethoprim und Sulfadoxin an den Tagen eins bis drei und vier Stuten wurden

an den Tagen eins bis drei mit Trimethoprim und Sulfadiazin behandelt. Vierundzwanzig Stunden nach der ersten Infusion wurde eine Biopsie aus dem Uterus entnommen. Auch von unbehandelten Stuten wurde am Tag eins eine Probe genommen. Es zeigte sich nach der Infusion eine geringgradige bis mittelgradige akute Entzündungsreaktion, die durch eine Infiltration von Neutrophilen und Eosinophilen charakterisiert war. Bei den Proben der Kontrollstuten zeigte sich keinerlei zelluläre Infiltration. Nach drei Tagen Infusion entsprach der Grad der Entzündung dem vom ersten Tag. Aus der Entzündung resultierte eine verminderte Fruchtbarkeitsrate. Die intravenöse Gabe machte es möglich, die Aufnahme von Trimethoprim und Sulfadoxin in den Uterus zu berechnen. Diejenige von Trimethoprim lag bei 23-43%, die von Sulfadoxin bei 29-34%. Dies entspricht nicht der minimalen Hemmstoffkonzentration gegen equine Pathogene. In einer anderen Studie (124 Ryan et al. 2005) wurden 18 im Mittel 295 Tage trächtige Ponys intracervical mit *S. equi* infiziert, um anschließend alle 12 Stunden mit 30 mg/kg Trimethoprim-Sulfamethoxazol behandelt zu werden. Zuvor wurde festgestellt, dass der verwendete Stamm *S. equi* empfindlich gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol ist. Die Behandlung wurde bis zur Geburt fortgesetzt. Sechs Stuten zeigten innerhalb von 36 Stunden nach der Impfung vaginalen Ausfluss und placentare Veränderungen. Drei von ihnen abortierten elf, zwölf und 14 Tage nach der Impfung. In der Pathologie wurde eine Placentitis und Bronchopneumonie der abortierten Feten festgestellt. Aus den Mägen der abortierten Feten wurden in großer Anzahl *S. equi* nachgewiesen. Vierzehn Stuten trugen ihre Fohlen fast termingerecht aus und gebaren lebensfähige Fohlen. Ein Fohlen wurde aufgrund seiner schlechten Überlebenschancen euthanasiert. Sertich und Vaala (1992) (98) verabreichten elf hochträchtigen Stuten die gebräuchlichsten Antibiotika um herauszufinden, ob sie die Plazentarschranke überwinden. Vier Stuten wurden bis zur Geburt täglich oral mit Trimethoprim-Sulfadiazin behandelt. Es wurden Blutproben, Proben aus der Allantoisflüssigkeit und aus dem Fruchtwasser genommen. Trimethoprim-Sulfadiazin wurde bei zwei Stuten im Fruchtwasser, bei allen vier Stuten in der Allantoisflüssigkeit und im Blut von zwei neugeborenen Fohlen gefunden. Die Autoren vermuteten, dass die Konzentration von Trimethoprim-Sulfadiazin in den fetalen Flüssigkeiten ausreiche, um die meisten Bakterien, die gegen den Wirkstoff empfindlich sind, zu bekämpfen. Alle Fohlen wurden gesund geboren. Wong et al. (2008) (77) berichten von einer siebenjährigen Vollblutstute, die 336 Tage tragend war. Sie wurde wegen des Verdachts auf Placentitis und

Mastitis für zehn Tage im Abstand von zwölf Stunden mit 30 mg/kg Trimethoprim-Sulfamethoxazol per os behandelt. Drei Tage nach Ankunft in der Klinik wurde ihr 43 kg schweres Fohlen ohne Komplikationen geboren. Fünfundvierzig Minuten postnatal war das Fohlen lethargisch und hypothermisch, hatte einen schwachen Puls und wies eine Bradycardie auf. Herzfrequenz und Körpertemperatur normalisierten sich während der folgenden 90 Minuten.

Toribio et al. (1998) (123) berichten, dass der Einsatz von Sulfonamiden bei trächtigen Ponystuten zu angeborenen Missbildungen der Fohlen führen kann, beispielsweise zu Knochenmarksaplasie oder- hypoplasie, renaler Nephrose, Hypoplasie oder Hautläsionen. Sie berichten von einem 36 Stunden alten Fohlen, dessen Mutter in der Gravidität mit verschiedenen Medikamenten behandelt worden war, unter anderem während der letzten drei Monate der Trächtigkeit mit 25 mg/kg Sulfadiazin. Die Gravidität dauerte 335 Tage. Das Fohlen war lethargisch, konnte nicht aufstehen und hatte Läsionen in der Haut. Es wurde berichtet, dass es zur Geburt klinisch unauffällig war, jedoch eine dünne Haut hatte. Während der folgenden 24 Stunden wurde es zusehends schwächer. Acht Stunden nach der Geburt zeigten sich über den knöchernen Vorsprüngen in der Haut Erosionen. Das Fohlen starb eine Stunde nachdem es in die Klinik eingeliefert worden war. Die Autoren berichten von einem zweiten Fohlen, einem 12 Stunden alten Vollblut-fohlen, das mit Alopezie vorgestellt wurde. Die Mutterstute war zwei Jahre lang alle 24 Stunden mit 15 mg/kg Trimethoprim-Sulfamethoxazol behandelt worden. Die Trächtigkeit dauerte 338 Tage und das Fohlen wurde problemlos geboren. Die Auszählung der weißen Blutkörperchen ergab 2000 Zellen/ μ l mit 80% reifen Neutrophilen und 20% Lymphozyten. Ein durchgeführter Ultraschall vom Abdomen zeigte einen dünnen renalen Cortex. Das Fohlen wies Bereiche mit Alopezie auf und die Haut löste sich leicht ab. Das Fohlen wurde nach neun Tagen euthanasiert. Weiter berichten die Autoren von einem Tennessee Walking Horse Fohlen, dass sofort nach der Geburt in die Klinik gebracht wurde. Drei Monate vor der Geburt war die Stute mehrfach mit 15 mg/kg Trimethoprim-Sulfamethoxazol behandelt worden. Sie fohte termingerecht ohne Schwierigkeiten. Das Fohlen war jedoch nicht in der Lage ohne fremde Hilfe zu stehen, zeigte eine bilaterale sklerale Hämorrhagie, eine Verfärbung der Zunge und Ulzerationen der Maulschleimhaut. Es verlor sein Fell, so dass nur eine dünne Haut mit lokaler Alopezie übrig blieb. Am Tag zehn nach der Geburt wurde es ataktisch und wurde am Tag zwölf euthanasiert.

Bei allen drei Fohlen lag eine myeloide, erythroide und lymphoide Aplasie oder Hypoplasie mit epithelialer Dysplasie und renaler Nephrose oder Hypoplasie vor, nachdem die Stuten zuvor mit Trimethoprim und Sulfonamiden behandelt worden waren.

Lutwak-Mann (1954) (121) wies Sulfonamide in den Blastocysten von Kaninchen, die mit dem Wirkstoff behandelt wurden, nach.

Sulfonamide überwinden die Plazenta und erreichen im Fetus sogar therapeutische Werte (116 Moya und Thorndike 1962). Die Autoren halten das für den Fetus für ungefährlich, weisen jedoch darauf hin, dass eine Gabe im geburtsnahen Bereich zu neonatalem Ikterus führen kann, weil Sulfonamide mit Bilirubin um die Albuminbindungsstellen konkurrieren. Von allen Sulfonamiden führt die Anwendung von Sulfadiazin in der Gravidität zu den höchsten Konzentrationen im fetalen Blut (122 Baker 1960).

Im Beipackzettel von Equibactin vet[®] (CP-Pharma) ist zu lesen, dass das Medikament in Laborstudien an Ratten und Mäusen teratogene Wirkungen gezeigt hat. Die Sicherheit des Tierarzneimittels in der Trächtigkeit wurde bisher nicht nachgewiesen. Die Anwendung von Sulfadiazin/Trimethoprim während der Trächtigkeit darf nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den verantwortlichen Tierarzt erfolgen. Im Beipackzettel von Synutrim 72%[®] (bioptivet, Vetoquinol) Trimetostat Paste[®] (aniMedica), Trimosulf[®] (Dopharma, WdT), Sulfadimidin pro inj.[®] (Serumwerk Bernburg), Borgal Lösung 24%[®] (Virbac), Forthoprim[®] (MEDISTAR), Sulphix[®] (Bela-Pharm) wird darauf hingewiesen, dass bei Sulfonamiden die sichere Anwendung während der Trächtigkeit nicht erwiesen ist. Sie sollten nur angewendet werden, wenn die Vorteile einer Behandlung klar die Risiken überwiegen. Im Beipackzettel von Trimetho-Diazin aniMedica[®] (aniMedica), Riketron N[®] (aniMedica), Sulfadimidin Na 100% aniMedica[®] (aniMedica), Vetrimosulf[®] (CEVA) und Langzeitsulfonamid 25%[®] (aniMedica, KLAT-Chemie) wird bei der Anwendung bei trächtigen Tieren und Neugeborenen eine strenge Indikationsstellung gefordert.

Der Einsatz von Trimethoprim-Sulfonamiden bei der tragenden Stute kann nicht empfohlen werden.

5. Kardiovaskuläre Pharmaka

Die Herzfunktion kann durch eine Steigerung der myocardialen Kontraktilität und durch die Entlastung des Herzens durch Verminderung der Vor- und Nachlast verbessert werden. Die myocardiale Kontraktilität kann durch herzwirksame Glykoside gesteigert werden. Dadurch erhöht sich das Schlagvolumen und durch die verbesserte Pumpfunktion werden die Füllungsdrücke gesenkt. Die Nachlastsenker senken im Wesentlichen den arteriellen Blutdruck. Durch den verminderten peripheren Gefäßwiderstand kann das Herz leichter sein Schlagvolumen aufrechterhalten. Die Vorlastsenker verringern dagegen die cardialen Füllungsdrücke. Sie sammeln das Blut in den Venen, wodurch weniger Blut zum Herzen zurückfließt.

5.1. Herzwirksame Glykoside

Herzwirksame Glykoside wirken positiv inotrop. Sie beschleunigen in den Ventrikeln die Druckanstiegsgeschwindigkeit und die Relaxation und verbessern so die Pumpfunktion des Herzens.

5.1.1. Digoxin

Digoxin ist der wichtigste Vertreter der herzwirksamen Glykoside. Der aus Fingerhutarten gewonnene Wirkstoff hat eine positiv inotrope Wirkung.

Digoxin wird zur Behandlung von Herzversagen eingesetzt. Es ist zudem das einzige Mittel zur Behandlung der Nebenwirkungen einer Chinidinbehandlung.

Digoxin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Digoxin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit mit Ausnahme der Schlachtequiden (Positivliste) nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Digoxin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapie-notstand ein Digoxin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Roby et al. (1986) (58) berichten von einer 15-jährigen Warmblutstute, die im fünften Monat tragend war. Sie hatte eine Herzfrequenz von 100 Schlägen/min, wälzte sich und schwitzte. Auch 18 Stunden später, als sie in die Klinik kam, war die Herzfrequenz unverändert hoch und die Atemfrequenz betrug 64 Atemzüge/min. Sie schwitzte, hatte blasse Schleimhäute und eine KFZ von 4 sec. Die Jugularvene trat hervor und es bestand ein systolischer Venenpuls. Der arterielle Puls war hyperdynamisch und man konnte den Herzschlag an Thorax, Rumpf und Schultern spüren. Die Auskultation ergab ein hochgradiges (Grad IV von V) pansystolisches Rauschen mit Maximum im Bereich der Pulmonalklappe. Das EKG zeigte eine Tachycardie mit einer Herzfrequenz von 100 Schlägen/min. Der M-Mode zeigte während der gesamten Herzaktion einen vergrößerten rechten Ventrikel, ein Fehlen des cranialen Aortenwurzelechos sowie hochfrequente Vibrationen der Septumssegel der Trikuspidalklappe. Tachycardie, Venenpuls, verlängerte KFZ, erweiterte Venen, hyperdynamischer arterieller Puls und die pathologischen EKG-Befunde änderten sich innerhalb von acht Tagen nicht. Am nächsten Tag (Tag zwei) wirkte die Stute müde und hatte eine Herzfrequenz von 80 Schlägen/min und 46 Atemzügen/min. Es entwickelte sich ventral, im Bereich des Sternums, ein Ödem. Am Tag drei wurde die Digoxin-Therapie begonnen. Sie erhielt 1 mg alle 12 Stunden i.v. Im Abstand von zwei bis zweieinhalb Stunden wurden an den Tagen fünf bis acht Blutproben nach der Digoxin-Injektion genommen und die Serumkonzentration von Digoxin gemessen. An den Tagen zwei bis sechs war die Stute klinisch stabil mit 30 bis 40 Atemzügen/min und einer Herzfrequenz von 70 bis 85 Schlägen/min. Am Tag vier betrug der systolische Blutdruck 108 mm Hg, der diastolische konnte nicht gemessen werden. Am Tag fünf betrug systolischer und diastolischer Blutdruck 125/80. Das ventrale Ödem wuchs langsam aber stetig. Am sechsten Tag erschien die Stute müde, lag, war anorektisch und zeigte Atemnot. Ihre Atemfrequenz stieg auf 100 Atemzüge/min. und ihre Herzfrequenz auf 120 Schläge/min. Das EKG zeigte Arrhythmien die durch gelegentliche verfrühte Kontraktionen gekennzeichnet waren. Es wurde eine Digoxin-Intoxikation vermutet. Die Serum-Digoxin-Konzentration war von 1,2 ng/ml am Tag fünf auf 2,4 ng/ml am Tag sechs angestiegen, als die Stute Tachycardie, Tachypnoe und Arrhythmien zeigte. Also wurde die Digoxin-Dosis auf 1 mg im Abstand von 24 Stunden herabgesetzt. Am Tag sieben betrug die Serumkonzentration von Digoxin daraufhin 1,9 ng/ml und am Tag acht 0,9 ng/ml. Tachycardie, Arrhythmie, Müdigkeit und Anorexie nahmen mit dem Rückgang der

Digoxin-Serumkonzentration ab. Am Tag acht entwickelte die Stute höchstgradige Abdomenschmerzen und wurde euthanasiert. Bei der Obduktion zeigte sich, dass das Aortensinusaneurysma rupturiert war. Im Uterus befanden sich zwei gleich weit entwickelte Feten die einer Gravidität im fünften Monat entsprachen. Die Autoren waren der Ansicht, dass die Stute anfangs auf die Digoxin-Therapie ansprach. Sie mutmaßten, dass die verfrühten Kammerkontraktionen, Anorexie, Abgeschlagenheit und hohe Herzfrequenz am Tag sechs wahrscheinlich durch eine Digoxin-Intoxikation hervorgerufen wurde, da die Befunde nach der Dosisreduktion abnahmen. Zur Arrhythmie führten, ihrer Ansicht nach, die Kombination aus Ischämie, die durch eine Minderdurchblutung der Coronararterien verursacht wurde, Elektrolytimbalance, Digoxin-Intoxikation, und ein direktes myokardiales Trauma.

Die Hersteller weisen darauf hin, dass Digoxin plazentagängig ist. Teratogene Wirkungen sind nicht bekannt.

Der Einsatz von Digoxin bei der tragenden Stute darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

5.1.2. Strophanthin

Strophanthin ist ein Derivat von Digoxin. Es spielt in der Veterinärmedizin therapeutisch keine wesentliche Rolle.

Es kann im Rahmen der akuten Notfalltherapie intravenös eingesetzt werden.

Strophanthin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung ist damit bei Lebensmittel liefernden Tieren nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Strophanthin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Strophanthin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Selectavet und Inropharm, die Hersteller zweier nicht mehr verkehrsfähiger bzw. nicht im Handel befindlicher Medikamente (Strophanthisel-N[®] und Strophantin-

Glukose[®]), machen keine Angaben zur Anwendung in der Gravidität.

Aufgrund fehlender Erfahrungen sollte bei einer Anwendung von Strophanthin bei der trächtigen Stute eine strenge Indikationsstellung erfolgen.

5.2. Weitere positiv inotrope Pharmaka

5.2.1. Dobutamin

Dobutamin ist ein Agonist der beta-1-adrenergen Rezeptoren.

Dobutamin wird zur Behandlung von Hypotonien während der Narkose eingesetzt. Seine positiv inotrope Wirkung wird, je nach Präferenz, wahrscheinlich häufiger als Dopamin eingesetzt. In der Narkose tritt bei Pferden meist eine Hypotonie auf; die Erhaltung eines normalen Blutdrucks verringert nachweislich das Auftreten einer schweren postoperativen Rhabdomyolyse. Dobutamin ist bei der Narkose von Pferden mit Inhalationsnarkotika unverzichtbar.

Dobutamin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit, mit Ausnahme der Schlachtequiden (Positivliste), nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Dobutamin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Dobutamin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Wilson (1994) (12) empfindet den Einsatz von Dobutamin bei der tragenden Stute zur Behandlung einer durch die Narkose verursachten Hypotension als akzeptabel. Santschi et al. (1991) (26) berichten von 74 tragenden Stuten, die zum Zwecke der Kolikoperation eine Inhalationsnarkose erhielten. Zur Behandlung der auftretenden Hypotensionen wurde Dobutamin intravenös injiziert. Zwei der Stuten starben und 13 abortierten. Sechsendreißig Stuten gebaren lebende Fohlen. Kein Abort oder Tod der Stuten stand in Zusammenhang mit der Dobutaminanwendung.

Santschi et al. (1991) (27) führten Inhalationsnarkosen bei 15 gestressten tragenden Stuten durch. Um eine dabei auftretende Hypotension zu behandeln wurde Dobutamin eingesetzt. Bei den Stuten wurden Plasmacortisol-, Östronsulphat- und Progesteronwerte als Indikatoren für die Lebensfähigkeit der Feten gemessen. Elf der Stuten wurden wegen Koliken operiert, vier weitere litten an einer Torsio uteri. Von den 18 Stuten ohne Torsio, die insgesamt an der Studie teilnahmen, (bei den fehlenden sieben Stuten wurde die Kolik konservativ behandelt) überlebten 16 bis zur Geburt. Zwölf von ihnen bekamen gesunde Fohlen und vier abortierten, drei davon schon während des Klinikaufenthalts. Von den vier Stuten mit Uterustorsion abortierten zwei und die anderen zwei trugen ihre Fohlen aus. Wiederum wurde keiner der auftretenden Aborte auf Dobutamin zurückgeführt, sondern auf die verschiedenen Arten der Koliken. Es wird über einen Fall berichtet (13 Davis et al. 2007), bei dem eine 320 Tage tragende Kaltblutstute kolikoperiert wurde. Sie erhielt eine Inhalationsnarkose und zudem 5µg/kg/min Dobutamin. Das Fohlen wurde gesund geboren.

Die Pharmaindustrie fordert vor dem Einsatz von Dobutamin in der Gravidität eine strenge Indikationsstellung.

Der Einsatz von Dobutamin bei der tragenden Stute darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

5.2.2. Dopamin

Dopamin ist ein biogenes Amin aus der Gruppe der Katecholamine. Es stimuliert in geringen Dosen Dopaminrezeptoren. In höheren Dosen werden auch die beta-1-adrenergen Rezeptoren stimuliert.

Dopamin wird zur Behandlung von Hypotonien während der Narkose eingesetzt. Es kommt bei Pferden zum Einsatz, bei denen Dobutamin unwirksam ist. Bei Fohlen wird Dopamin dem Dobutamin vorgezogen. Es wird außerdem eingesetzt zur Behandlung von intraoperativen Bradyarrhythmien, die nicht auf Atropin ansprechen.

Dopamin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit, mit Ausnahme der Schlachtequiden (Po-

sitivliste), nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Dopamin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Dopamin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Pharmaindustrie erachtet den Einsatz von Dopamin in der Gravidität aufgrund mangelnder Erfahrung als kontraindiziert.

Aufgrund mangelnder Erfahrungen bzgl. der Anwendung von Dopamin bei der trächtigen Stute, sollte eine Anwendung nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

5.3. Antiarrhythmika

Antiarrhythmika haben nur eine geringe therapeutische Breite und dürfen deshalb nur unter strenger Kontrolle eingesetzt werden.

5.3.1. Chinidin

Chinidin unterdrückt eine ektopische Reizbildung im Vorhof bei unveränderter Herzfrequenz.

Es wird gerne bei supraventrikulären Tachyarrhythmien sowie Vorhofflattern und -flimmern eingesetzt.

Chinidin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Chinidin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Chinidin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Bertone et al. (1987) (56) berichten von einer 15jährigen Quarter-Horse Stute, die 60 Tage tragend war und an Vorhofflimmern litt. Sie bekam per Nasenschlundsonde Chinidin verabreicht. Am ersten Tag erhielt sie als Anfangsdosis 5 g Chinidin. Da am zweiten Tag keine negativen Wirkungen auftraten, bekam sie an diesem Tag viermal 10 g Chinidin. Es wurde ein EKG geschrieben und zwei Stunden nach jeder Applikation wurde eine Blutprobe genommen um die Serumkonzentration von Chinidin zu messen; ebenso wurde drei Stunden und 13,5 Stunden nach der letzten Gabe verfahren. Drei Stunden nach der letzten Behandlung wurde aus dem Vorhofflimmern wieder ein physiologischer Sinusrhythmus. Die Chinidinbehandlung hat die Trächtigkeit nicht unterbrochen und die Stute hatte in den darauf folgenden sechs Monaten einen physiologischen Sinusrhythmus. Nach den sechs Monaten entwickelte sie einen Cololvulus und die Stute starb. Bei der Obduktion war der Fetus makroskopisch und mikroskopisch unauffällig. Die Autoren halten aufgrund der gemachten Erfahrung Chinidin für sicher in der Anwendung bei der tragenden Stute.

Die Hersteller berichten jedoch von Hinweisen aus Tierversuchen auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Sullivan und Ramanathan (1985) (125) stellten beim Menschen fest, dass hohe Serumkonzentrationen von Chinidin einen abortiven und teratogenen Effekt haben. Die Pharmaindustrie gibt an, dass beim Menschen beim Einsatz von Chinidin in der Schwangerschaft ein Risiko perinataler Komplikationen oder Schädigungen besteht.

Die Anwendung von Chinidin in der Gravidität darf, laut Herstellern, besonders im ersten und zweiten Drittel der Trächtigkeit nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

Aufgrund der Embryotoxizität kann der Einsatz von Chinidin bei der tragenden Stute nicht empfohlen werden.

5.3.2. Phenytoin

Die antiarrhythmische Wirkung von Phenytoin macht sich v.a. bei hohen Ausgangsfrequenzen bemerkbar.

Phenytoin hat sich als besonders wirksam bei der Kupierung von ventrikulären

Extrasystolen infolge einer Überdosierung von Digitalisglykosiden erwiesen. Es wird außerdem zur Krampfbehandlung bei Fohlen eingesetzt, sowie zur Behandlung der Rhabdomyolyse und des Hahnentritts.

Phenytoin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit, mit Ausnahme der Schlachtequiden (Positivliste), nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Phenytoin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Phenytoin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Meadow (1968) (76) berichtet von sechs Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, nachdem deren Mütter u.a. mit Phenytoin behandelt worden waren.

Die Pharmaindustrie rät eine möglichst geringe Dosis bei der Behandlung von Schwangeren mit Phenytoin zu wählen, da die Inzidenz von Fehlbildungen dosisabhängig ist. Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen bei Neugeborenen wird die prophylaktische Gabe von Vitamin K₁ in den letzten Wochen der Schwangerschaft an die Mutter bzw. anschließend an das Neugeborene empfohlen. Die Anwendung von Phenytoin in der Gravidität darf nach Ansicht der Hersteller nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

Der Einsatz von Phenytoin ist nur nach strenger Indikationsstellung ratsam.

5.3.3. Propafenon

Propafenon ist ein Antiarrhythmikum, das bei Vorhofflimmern zum Einsatz kommt.

Propafenon ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Propafenon als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Propafenon haltiges humanme-

dizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

In der Roten Liste wird darauf hingewiesen, dass Propafenon die Plazentarschranke überwindet. Es wird dort ein Fall aus der Humanmedizin beschrieben, bei dem die Konzentration von Propafenon im Nabelschnurblut ca. 30% des maternalen Blutes betrug. Weiter wird angegeben, dass in den bisher bekannten Fällen, in denen über den Verlauf einer Schwangerschaft unter Propafenon berichtet wird, die Schwangerschaft komplikationslos und die Neugeborenen klinisch unauffällig waren. Der Hersteller fordert vor der Anwendung von Propafenon in der Trächtigkeit eine strenge Indikationsstellung.

Der Einsatz von Propafenon ist nur nach strenger Indikationsstellung ratsam.

5.3.4. Verapamil

Verapamil ist ein Calciumantagonist oder Calciumkanalblocker, der gefäßerweiternd und im AV-Knoten des Herzens leitungsverzögernd wirkt.

Verapamil kommt bei supraventrikulären Tachykardien zum Einsatz.

Verapamil ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Verapamil als wirksamer Bestandteil enthalten ist. Es besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Verapamil haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Scott et al. (1997) (126) führten eine Studie an trächtigen Ratten durch. Nach hochdosiertem Einsatz von Verapamil wurden vermehrt Anomalien des Aortenbogens sowie Wachstumsretardierungen beobachtet. Außerdem fanden gehäuft Aborte statt.

Magee et al. (1996) (127) behandelten 25 Frauen im ersten Drittel ihrer Schwangerschaft mit Verapamil. Bei den Kindern wurden keinerlei Fehlbildungen festgestellt. Marlettini et al. (1990) (128) führten eine Studie an 47 hochschwangeren

Frauen durch. Es wurden auch hier keine medikamenteninduzierten Störungen bei den Kindern beobachtet.

Die Hersteller fordern vor einer Anwendung von Verapamil in der Gravidität eine strenge Indikationsstellung.

Der Einsatz von Verapamil bei der tragenden Stute kann nicht empfohlen werden.

6. Antiphlogistika

Zu den Antiphlogistika zählen die großen Gruppen der Glucocorticoide und der nichtsteroidalen Antiphlogistika.

6.1. Glucocorticoide

Es wird zwischen natürlichen und synthetischen Glucocorticoiden unterschieden. Die natürlich vorkommenden Glucocorticoide sind Abkömmlinge des Progesterons. Zu diesen zählen Cortisol und Corticosteron. Die Glucocorticoide haben vielfältige physiologische Wirkungen. Sie beeinflussen den Stoffwechsel, den Wasser- und Elektrolythaushalt, das Herz-Kreislaufsystem und das Nervensystem. Ferner haben sie eine antiinflammatorische, antiproliferative und immunsuppressive Wirkung.

6.1.1. Betamethason

Betamethason ist ein synthetisches Glucocorticoid. Die Substanz wirkt entzündungshemmend, antiallergisch und immunsuppressiv.

Betamethason wirkt palliativ bei der Therapie nicht infektiöser Gelenkentzündungen.

Das Glukokortikoid ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Bei Pferden, die zur Schlachtung bestimmt sind, ist nach der letztmaligen Behandlung ei-

ne Wartezeit von sechs Monaten für essbare Gewebe einzuhalten. Für die Arzneimittelbehandlung besteht eine Dokumentationspflicht im Equidenpass (Teil III B). Bei Pferden, die nicht zur Schlachtung bestimmt sind, entfallen die Angaben zur Wartezeit und die Eintragung der Arzneimittelbehandlung im Equidenpass (Teil III B) kann fakultativ erfolgen.

Christiansen et al. (2005) (129) führten eine Studie durch, deren Ziel es war, herauszufinden, ob die fetale Reifung von Fohlen frühzeitig durch maternale Beta-methason-Injektionen angeregt werden kann. Zu diesem Zweck erhielten 13 Quarter Horse Stuten an den Trächtigkeitstagen 305, 306 und 307 entweder eine Kochsalzlösungs- (n=5) oder Betamethason-Injektionen i.m. in Dosen von 12 (n=3), 24 (n=3) oder 30 mg (n=2). Bei fünf der behandelten Stuten wurde die Geburt am Trächtigkeitstag 320 eingeleitet. Die anderen Stuten wurden nicht eingeleitet, da die Behandlung unbefriedigende Resultate geliefert hatte. Alle Kontrollstuten und nicht eingeleiteten Stuten brachten ihre Fohlen ohne Komplikationen zur Welt. Nur eine Stute (24 mg) von der Gruppe, bei der die Geburt eingeleitet wurde, hatte eine normale Geburt. Bei dieser Stute wurde histopathologisch eine nocardioforme Plazentitis nachgewiesen, was, nach Ansicht der Autoren, der Grund für die Frühreife des Fohlens gewesen sein dürfte. Alle anderen eingeleiteten Stuten benötigten Geburtshilfe. Zu den Komplikationen die mit der frühzeitigen Einleitung einhergingen, gehörte auch, dass eine Stute keinen Mutterinstinkt entwickelte. Eine Stute erlitt einen Cervixriss und eine einen Uterus- und Cervixriss. Zwei Fohlen (24 mg) überlebten bis zum Absetzen und die übrigen drei wurden wegen therapieresistenter Dysmaturität innerhalb von 48 Stunden euthanasiert. Zudem berichten sie von einer Studie, bei der 16 Quarter Horse Stuten an den Trächtigkeitstagen 305, 306 und 307 Kochsalzlösung oder 24 mg Betamethason injiziert wurden. Sie fohlten spontan. Alle Fohlen waren zur Geburt voll entwickelt; es zeichnete sich bei den behandelten Stuten (durchschnittliche Tragezeit 339 Tage) im Vergleich zu den Kontrollstuten (durchschnittliche Tragezeit 345 Tage) ein Trend zu verkürzten Tragezeiten ab. Die intramuskuläre Injektion von 12-30 mg Beta-methason bei 305 bis 307 Tage tragenden Stuten, der eine Geburtseinleitung an den Tagen 320 folgte, induziere keine Reifung der Fohlen und führte bei einigen Fohlen zu einem schlechten Resultat.

In der Produktinformation von Celestovet[®], Intervet ist zu lesen, dass aufgrund der nicht hinreichenden Untersuchungen auf die mögliche Teratogenität von Betamethason eine Anwendung während der Trächtigkeit nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen sollte.

Die Anwendung von Betamethason bei der tragenden Stute erfordert eine strenge Indikationsstellung.

6.1.2. Cortisol

Cortisol, auch Hydrocortison genannt, ist ein Steroidhormon, das in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet wird. Es ist das wichtigste der natürlichen Glucocorticoide.

Cortisol kommt in der symptomatischen Behandlung von entzündlichen und juckenden Dermatosen zum Einsatz. Es ist nur zur äußerlichen Anwendung zugelassen.

Das Glukokortikoid ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Tuchmann-Duplessis (1969) (130) zeigte, dass Cortisol eine teratogene Wirkung hat. Es verursacht bei Mäusen Gaumenspalten und bei Kaninchen cardiale Missbildungen.

Die Sicherheit von Cortavance[®], Virbac wurde während der Trächtigkeit nicht geprüft. Da die systemische Resorption von Hydrocortisonaceponat geringfügig ist, sind teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Effekte bei der empfohlenen Dosierung eher unwahrscheinlich. Es wird darauf hingewiesen, das Medikament nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Tierarzt anzuwenden.

Die Anwendung von Cortisol bei der tragenden Stute wird nicht empfohlen.

6.1.3. Dexamethason

Dexamethason ist ein synthetisches Glukokortikoid, welches antiphlogistisch und dämpfend auf das Immunsystem wirkt. Es gehört zu den langwirkenden Glukokortikoiden und wirkt rund 30-mal stärker als die körpereigenen Produkte.

Dexamethason wirkt palliativ bei der Therapie der akuten nicht infektiösen Arthritis, Periarthritis und Bursitis, bei allergisch bedingten Hauterkrankungen, chronisch obstruktiven Bronchitiden und Lungenemphysemen, Distorsionen und Allergien wie Urtikaria.

Das Glukokortikoid ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Campbell (1971) (145) untersuchte die Wirkung von Dexamethason auf sechs Stuten, die 40 bis 60 Tage tragend waren. Er injizierte ihnen fünf Tage lang täglich 10 bis 40 mg Dexamethason. Die erste Injektion erfolgte intravenös, die folgenden intramuskulär. Vierzig bis 80 Tage später waren noch immer alle Stuten gravid. Alle gebaren später gesunde Fohlen. In einem Versuch von Burns (1973) (146) lösten therapeutische Dosen von 10-80 mg Dexamethason/Tag die Geburt bei 26 Stuten, die im zweiten und dritten Trächtigkeitstrimester waren, nicht aus. Es wurde auch keine Verkürzung der Tragezeiten beobachtet. Burns schloss daraus, dass Dexamethason die Trächtigkeitsdauer nicht beeinflusst und die Geburt bei der Stute nicht auslöst. Christensen et al. (2006) (105) berichten von einer 19-jährigen Vollblutstute, die am 265. Trächtigkeitstag mit einem Hydrops des Amnions in der Klinik vorgestellt wurde. Die Stute hatte eine entzündete und geschwollene Vulva und wurde deshalb bis zur Abschwellung täglich mit einer Dexamethason haltigen Creme lokal behandelt. Die Stute gebar am 321. Tag der Gravidität ihr Fohlen. Es war klein und hatte verformte Gliedmaßen, die einer Therapie bedurften. Ansonsten war das Fohlen gesund. Die Gliedmaßenfehlstellung besserte sich als das Fohlen zehn Monate alt war, das Fohlen war aber noch immer kleiner als seine Altersgenossen. Ein Jahr später waren Stute und Fohlen wohl auf. Scarratt et al. (1991) (6) berichten von einer zehn Monate lang tragenden 13-jährigen Fallabella-Pony Stute mit Hepathoencephalopathie. Sie wurde u.a. mit Dexamethason behandelt. Einen Monat später wurde ihr gesundes Fohlen geboren. Ryan et al. (2005) (124) führten eine Studie durch, bei der acht hoch-

trächtigen Stuten transcervical *S. equi* injiziert wurde. Sie erhielten entweder eine reine Antibiotika-Therapie (n=4) oder Antibiotika in Kombination mit Dexamethason (n=4). Vier weitere Stuten dienten als Kontrollgruppe und wurden nicht infiziert. Dexamethason wurde sechs Tage lang täglich gegeben, dabei wurde die Dosis alle zwei Tage von 40 über 35 auf 25 mg reduziert. Fetus und Plazenta wurden täglich mit transrektalem Ultraschall untersucht. Die Tragezeiten der Stuten die Dexamethason erhalten hatten waren mit durchschnittlich 293 Tagen deutlich verkürzt. Die Kontrollstuten trugen durchschnittlich 340 Tage und die, die nur Antibiotika bekommen hatten, 319 Tage. Eine Stute aus der Dexamethason-Gruppe abortierte, ebenso eine aus der Antibiotika-Gruppe. Zwei der drei Frühgeburten aus der Dexamethason-Gruppe waren lebensfähig und die dritte wurde wegen schlechter Überlebenschancen euthanasiert. Von der Antibiotika-Gruppe überlebten alle drei Fohlen. Die Kontrollstuten brachten termingerecht geborene, gesunde Fohlen zur Welt. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Dexamethason-Fohlen betrug 35 kg, gegenüber 41 kg (Antibiotika) und 47 kg der Kontrollfohlen. Drost (1972) (141) berichtet, dass der von ihm durchgeführte Versuch scheiterte, in dem er die Geburt bei fünf Shetlandponystuten mit Dexamethason einleiten wollte. Die Stuten erhielten zu verschiedenen Zeitpunkten während der letzten zwei Trächtigkeitsmonate zwei Injektionen mit je 20 mg Dexamethason. Alle Fohlen waren zur Geburt normal entwickelt und gesund. Der Autor schließt darauf, dass Dexamethason bei der Stute nicht in der Lage ist, einen Abort auszulösen. Nebenwirkungen von Dexamethason wie eine vorübergehende Schläfrigkeit oder Lethargie wurde bei keiner Stute beobachtet. Der Autor hält es für unwahrscheinlich, dass Dexamethason, wenn es am Ende der Trächtigkeit gegeben wird, negative Auswirkungen auf die Gesundheit von Stute oder Fohlen hat. Jöchle (1971) (135) berichtet von einer Studie, bei der Ponystuten entweder im letzten Monat ihrer Gravidität 20 bis 40 mg Dexamethason oder ab dem siebten Trächtigkeitsmonat im monatlichen Abstand 20 bis 40 mg injiziert wurden. Dies zeigte bei Stute und Fohlen keinerlei Wirkung. Er schließt darauf, dass die Anwendung von Corticosteroiden auf die Gravidität und auf die Lebensfähigkeit der Fohlen keinen Einfluss hat. Dexamethason ist in normalen therapeutischen Dosen nicht in der Lage die Geburt bei der trächtigen Stute auszulösen (131 Hillman 1980). Die Geburt kann jedoch durch tägliche Injektionen von 100 mg Dexamethason an vier aufeinander folgenden Tagen eingeleitet werden. Die Stute fohlt etwa vier Tage nach der letzten Dexamethason-Injektion. Wird mit der Geburtseinleitung zwi-

schen dem 321. und 324. Graviditätstag begonnen, so kommen, wie es die Erfahrung der Autoren belegt, lebende, gesunde Fohlen zur Welt. Werden einer Stute vom 320. bis zum 324. Trächtigkeitstag täglich 100 mg Dexamethason injiziert, so leitet dies die Geburt ein (138 Alm et al. 1975). Es wurden 24 trächtige American Saddlebred Stuten in zwei Gruppen eingeteilt; die Stuten der einen Gruppe fungierten als Kontrollgruppe, während die anderen vier Tage lang täglich mit 100 mg Dexamethason intramuskulär behandelt wurden. Die Fohlen wurden von der Geburt bis zum Alter von 13 Wochen wöchentlich gewogen. Beim zweiten Teil dieser Studie wurden 64 Stuten Dexamethason injiziert. Es stellte sich bei beiden Studienteilen heraus, dass Dexamethason die Tragezeit deutlich verkürzt und die Geburt planbarer macht. Alle behandelten Stuten zeigten physiologische Geburtsanzeichen. Sie produzierten ausreichende Mengen Milch. Alle Fohlen wurden lebend und gesund geboren. Die Wachstumsrate der Fohlen wurde durch die mütterliche Behandlung nicht beeinflusst; das Geburtsgewicht der Fohlen, deren Mütter Dexamethason erhalten hatten, war jedoch deutlich reduziert. Sie waren durchtrittig. Bei manchen berührte die Fessel sogar den Boden, aber sieben bis zehn Tage später waren sie von den normalen Fohlen nicht mehr zu unterscheiden. Alm et al. (1974) (133) injizierten zwölf Stuten an den Trächtigkeitstagen 321 bis 324 je 100 ml Dexamethason. Zwölf weitere Stuten dienten als Kontrollgruppe. Dexamethason reduzierte die Trächtigkeitsdauer von 340 auf 328 Tage, die Geburt erfolgte durchschnittlich vier ($\pm 1,6$) Tage nach der letzten Injektion. Die behandelten Stuten fohten komplikationslos. Das Geburtsgewicht der Fohlen, deren Mütter mit Dexamethason behandelt wurden, lag durchschnittlich bei 38,6 kg, während die Fohlen aus der Kontrollgruppe 44,2 kg wogen. Die Fohlen der behandelten Stuten waren unterschiedlich stark durchtrittig. Spätestens nach zehn Tagen normalisierte sich dieser Befund. Das Wachstum nach der Geburt war unbeeinflusst. Die Euteranbildung fiel bei einigen Stuten geringer aus, jedoch fand zur Geburt der Milcheinschuss statt und keine der Stuten zeigte Nachgeburtverhalten. First und Alm (1977) (147) führten eine Studie an zwölf Shetland-Pony Stuten durch. Sieben stellten die Kontrollgruppe dar (NaCl-Injektionen mit je 100 ml) und fünf Stuten wurden täglich mit 100 mg Dexamethason an den Tagen 321 bis 324 oder bis zur Geburt behandelt. Durch die Behandlung wurde die Tragezeit deutlich verkürzt. Die Trächtigkeiten der Kontrollgruppe dauerten 334,4 Tage (322 bis 344), die der behandelten Stuten 324 Tage (323 bis 325). Alle zwölf Fohlen waren gesund. Alle Stuten gaben ausreichend Milch und Kolostrum. Hillman

(1987) (134) berichtet von einer Studie, bei der den Stuten ab dem 321. Trächtigkeitstag vier Tage lang täglich 100 mg Dexamethason injiziert wurden. Die Fohlen wurden sechseinhalb bis sieben Tage nach der ersten Injektion geboren. Sie waren klein und schwach, aber gesund und wuchsen normal heran. Rossdale und Jeffcott (1975) (142) berichten von einer Studie, bei der die Veränderung des intrathorakalen Druckes während der Geburt gemessen werden sollte. Zu diesem Zweck wurde die Geburt bei zwei Ponystuten mit Dexamethason eingeleitet. Die erste Injektion fand statt, als das Euter zwar angebildet, jedoch noch keine Milch zu gewinnen war. Bei einer der Stuten bildete sich nach der ersten Injektion das Euter wieder etwas zurück. Beide Stuten kamen ohne deutliche Anzeichen in die Geburt. Beide erlitten eine Dystokie aufgrund einer Fehlstellung des Fetus. Am Beckeneingang waren die Kopfrückseite des Fohlens sowie eine beidseitige Carpalflexion zu tasten. Die Berichtigung der Gliedmaßen gestaltete sich schwierig und beide Fohlen wurden tot geboren. Die Autoren mutmaßen, dass der Grund für diese identischen Fehlstellungen möglicherweise darin lag, dass die Fohlen nach der Injektion keine Zeit mehr hatten, sich in korrekter Geburtsposition in den Geburtskanal einzustellen und so am Beckeneingang stecken blieben. Carleton und Threlfall (1986) (132) halten es für wahrscheinlich, dass die Fohlen, deren Geburten mit Dexamethason eingeleitet wurden, eine herabgesetzte Immunabwehr und damit eine erhöhte Krankheitsanfälligkeit aufweisen. Christiansen et al. (2005) (129) berichten, dass Dexamethason die fetale Reife fördert, jedoch mit einer hohen Abortrate von 30% einhergeht. Jeffcott (1977) (137) erörtert in einem Artikel die Vor- und Nachteile des Einsatzes von Dexamethason zur Geburtseinleitung. Er hält das Medikament für wenig wirksam und zudem für gefährlich. Daher lehnt er den Einsatz ab.

Die Pharmaindustrie warnt, dass der induzierte Partus mit einer erhöhten Gefahr des Auftretens von Retentio secundinarum und fetaler Sterblichkeit einhergeht. Dexamethason erreicht das Fetalgewebe schnell, die Plasmakonzentration im Fetus liegt aber niedriger als im Muttertier. Im Beipackzettel von Rapidexon[®], Albrecht wird darauf hingewiesen, dass nach einer Verabreichung des Medikaments am Ende der Trächtigkeit innerhalb von 72 bis 96 Stunden bei Versuchstieren und Hunden fetale Anomalien festgestellt worden sind. Im Beipackzettel von Dexadreson forte[®] (Intervet), Dexamethason-Injektionslösung ad us. vet.[®] (CP-Pharma, MEDISTAR, Pharma-Partner-Vertriebs GmbH), Dexasel[®] (Selectavet),

Dexat[®] (aniMedica) und Dexamethason in DMSO[®] (CP-Pharma) ist zu lesen, dass trächtige Tieren, aufgrund der nicht hinreichend geklärten, möglichen teratogenen Wirkung von Dexamethason, nur nach strenger Indikationsstellung behandelt werden dürfen. In der frühen Phase der Trächtigkeit sollte eine Dexamethason-Behandlung möglichst vermieden werden. Hexadreson[®] (Intervet), Rapidexon[®] (Albrecht) und Voren[®] (Boehringer Ingelheim) sollen hingegen während der Trächtigkeit nicht angewendet werden.

Dexamethason darf bei der Stute nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

6.1.4. Flumethason

Flumethason ist ein entzündungshemmender und antiallergischer Wirkstoff aus der Gruppe der Glucocorticoide.

Flumethason wirkt palliativ bei der Therapie von nicht-infektiösen Erkrankungen der Gelenke und Sehnen (traumatische, degenerative, sterile entzündliche Prozesse) sowie bei allergischen Reaktionen.

Flumethason ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Flumethason bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Flumethason als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Flumethason haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist. Bei Pferden, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ist die Umwidmung gem. § 56a Abs. 2 und 2a AMG (1976) ausgeschlossen.

Van Niekerk und Morgenthal (1976) (148) leiteten die Geburt von Stuten mit einer Kombination aus Flumethason, Stilbestrol und Prostaglandin ein. Sie bildeten aus drei Percheron-, zwei Percheron-Warmblut- und neun Vollblutstuten zwei Gruppen. Gruppe A bestand aus drei Stuten, die 14-15 Tage vor dem Geburtstermin standen, sowie aus zwei Stuten, die fünf Tage überfällig waren. Gruppe B

setzte sich aus drei Stuten die 5-14 Tage vor dem Geburtstermin standen und sechs Stuten, die 5-14 Tage darüber lagen, zusammen. Die leichteren Mix- und Vollblutstuten erhielten je 10 mg Flumethason und die Percherons 15 mg, jeweils in Kombination mit Stilbestrol. Beide Gruppen wurden nach vierundzwanzig Stunden mit Prostaglandin behandelt. Die Stuten der Gruppe B wurden 12 Stunden nach der ersten Flumethason-Behandlung mit weiteren 5 mg Flumethason behandelt. Vierundzwanzig Stunden nach der ersten Flumethason/Stilbestrol-Behandlung konnten deutliche Veränderungen beobachtet werden. Die Schleimhäute wurden hyperämisch und feucht, die Cervix war aber noch nicht dilatiert. Bei allen Stuten lief die Geburt ohne Komplikationen ab. Es ereigneten sich keinerlei Rupturen der Geburtskanäle und eine Stunde post partum waren die Nachgeburten abgegangen. Alle Stuten kamen 6-15 Tage später in die Fohlenrosse.

In der Produktinformation von Acutol[®], Intervet, das nicht mehr im Handel ist, wird dazu geraten, aufgrund der nicht hinreichenden Untersuchungen auf Teratogenität eine Anwendung während der Trächtigkeit nur bei strenger Indikationsstellung durchzuführen.

Flumethason darf bei der Stute nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

6.1.5. Prednisolon

Prednisolon ist ein synthetisches Glucocorticoid, das gegenüber Cortisol um den Faktor vier bis fünf wirksamer ist.

Prednisolon wirkt palliativ bei der Therapie von Allergien, bei nicht infektiösen, traumatischen oder degenerativen Entzündungen, bei sterilen entzündlichen Prozessen und wird zur Begleittherapie bei nicht infektiösen Hauterkrankungen eingesetzt. Außerdem wird es intraartikulär bei akuter, nicht infektiöser Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis angewendet.

Das Glukokortikoid ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Bei Pferden, die zur Schlachtung bestimmt sind, ist nach der letztmaligen Behandlung ei-

ne Wartezeit von sechs Monaten für essbare Gewebe und Milch einzuhalten. Für die Arzneimittelbehandlung besteht eine Dokumentationspflicht im Equidenpass (Teil III B). Bei Pferden, die nicht zur Schlachtung bestimmt sind, entfallen die Angaben zur Wartezeit und die Eintragung der Arzneimittelbehandlung im Equidenpass (Teil III B) kann fakultativ erfolgen.

Van Niekerk und Morgenthal (1982) (149) injizierten zwei tragenden Stuten je 150 mg Prednisolon, um dessen Wirkung auf den Plasma-Progesteron-Spiegel bei der tragenden Stute zu untersuchen. Die Stuten reagierten auf das exogene Glucocorticoid in gleicher Weise mit einem starken aber kurzen Abfall des Plasmaprogestérons. Nach Ansicht der Autoren untermauert dieser Befund die Hypothese, dass das Plasmaprogesteron bei tragenden Stuten empfindlich auf Stress reagiert.

Aufgrund der nicht hinreichend geklärten möglichen teratogenen Wirkung von Prednisolon, sollte eine Anwendung während der Trächtigkeit nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen (Prednisolon ad us. vet.[®], Albrecht, aniMedica, Veyx-Pharma; Prednisolonacetat-Injektionssuspension ad us. vet. 10 mg[®], CP-Pharma, Kon-Pharma, MEDISTAR, Pharma-Partner-Vertriebs GmbH).

Prednisolon darf bei der Stute nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

6.2. Nicht Steroidale Antiphlogistika

NSAIDs sind Hemmstoffe der Cyclooxygenase. Durch diese Enzymhemmung wird die Synthese von Prostaglandinen reduziert, woraus eine Schmerzreduktion und eine Verringerung des Entzündungsprozesses resultiert.

6.2.1. Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure ist ein viel verwendetes Analgetikum und Antiphlogistikum. Außerdem wirkt es antipyretisch und hemmt die Thrombozytenaggregation.

Acetylsalicylsäure kommt häufig bei der Behandlung der Arthritis zum Einsatz.

Acetylsalicylsäure ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Bei der schwangeren Frau wird Aspirin als Tokolytikum angewendet (102 Macpherson 2005).

Da die Bedeutung der Prostaglandine bei der fetalen Entwicklung noch nicht völlig geklärt ist, ist der Wirkstoff als potentiell gefährlich einzustufen (61 Harris 1977).

KLAT-Chemie und Veyx-Pharma machen in den Produktinformationen von Acetylsalicylsäure rein100%[®] und Pyrinagil100%[®] darauf aufmerksam, dass Acetylsalicylsäure nicht bei tragenden Tieren angewendet werden darf, da der Einfluss einer Prostaglandinsynthesehemmung auf die Trächtigkeit ungeklärt ist. Im letzten Trächtigkeitsdrittel ist die Behandlung kontraindiziert. Aufgrund des Wirkungsmechanismus könnte es zu einer Hemmung der Wehentätigkeit, vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli beim Fetus und verstärkter Blutungsneigung bei Mutter und Kind kommen. Das embryo- und fetotoxische Potential von Acetylsalicylsäure ist bei Hunden, Mäusen und Ratten untersucht worden. Die Tiere reagierten mit hohen Totgeburtenraten und einer hohen Resorptionsrate von Embryonen. Nach hohen Dosierungen kommt es bei Ratten zu teratogenen Wirkungen. Acetylsalicylsäure kann zur Dystokie führen.

Acetylsalicylsäure kann bei der Stute nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

6.2.2. Flunixin und Meclofenaminsäure

Flunixin ist ein ausschließlich in der Tiermedizin zugelassenes Analgetikum. Es wird bei allen Schmerzzuständen eingesetzt, vor allem bei Skeletterkrankungen und Schmerzzuständen der Eingeweide (Kolik). Es besitzt eine antiphlogistische und antipyretische Wirkung. Auch das sehr potente Meclofenamin wirkt analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch.

Der Flunixin-Meglumin-Komplex kommt zum Einsatz bei akuten schmerzhaften Entzündungsprozessen, vor allem am Bewegungsapparat, sowie bei durch Endotoxine ausgelösten Krankheitsbildern. Außerdem hat sich Flunixin-Meglumin zur Behandlung entzündlicher muskuloskeletaler Erkrankungen des Pferdes, wie z.B. bei Arthritiden, Myalgien und Erkrankungen des Bänderapparates bewährt.

Flunixin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Meclofenaminsäure ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Meclofenaminsäure bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt.

Pashen und Allen (1979) (104) empfehlen der tragenden Stute vor einer Operation 500 mg Meclofenaminsäure zwei Tage lang zu verabreichen, und noch einmal 1000 mg prä- und postoperativ sowie 500 mg in den folgenden drei Tagen. Ginther (1992) (150) berichtet, dass eine tragende Stute mit Flunixin Meglumin behandelt wurde. Es bestand der Verdacht auf Endometritis und habituellen Abort. Die Trächtigkeit der Stute konnte aufrechterhalten werden. In einer Studie von Roberts (1982) (154) wurde Meclofenaminsäure während der manuellen Reduktion von Zwillingsschwangerschaften gegeben. Die Überlebensrate der verbleibenden Konzepte lag dabei bei 75%. Leider ist nicht bekannt, wie alt die Konzepte zum Zeitpunkt der Behandlung waren. Die Stuten wurden 36-48 Stunden vor und nach der Reduktion zweimal täglich oral mit 1000 mg Meclofenaminsäure behandelt. Zusätzlich erhielten sie 1-2 Stunden vor der Reduktion weitere 1500 mg per os. In einer Studie von Santschi et al. (1991) (26) erhielten 19 trächtige Stuten, die an einer milden Kolik litten, Flunixin Meglumin. Siebzehn Stuten überlebten und 15 Fohlen wurden gesund geboren. Der Einsatz von Flunixin Meglumin schien keinen negativen Einfluss auf den Ausgang der Schwangerschaften zu haben. Eine Studie von Daels et al. (1991) (157) zeigte an 21 bis 44 Tage tragenden Stuten, dass Flunixin Meglumin die durch Endotoxin hervorgerufene PGF₂α-Freisetzung verhindert. Dadurch wurden die Lutealfunktion und nachfolgend die Trächtigkeit aufrechterhalten. Aufgrund des raschen Einsetzens der PGF₂α-Sekretion nach Endotoxin-Injektion, führte der einstündige Aufschub der Flunixin Meglumin-Gabe zum Abort bei einer von drei Stuten. Ein Aufschub um zwei Stunden führte zum Abort bei allen drei Stuten. Die Autoren stellten fest, dass eine ein bis zweistündige PGF₂α-Sekretion zu einer partiellen oder vollständigen Rückbildung

des Corpus luteum und einem nachfolgenden Trächtigkeitsverlust führt. Bracher et al. (1993) (46) behandelten zwölf holländische Warmblutstuten, die mit Zwillingen im Embryonalstadium tragend waren, mit 350 mg Flunixin Meglumin. Zwanzig Minuten später führten sie an ihnen eine durch Ultraschall kontrollierte transvaginale Punktion durch. Ziel war es, einen der Zwillinge zu entfernen. Bei sechs Stuten gelang dies. Die anderen sieben verloren beide Konzepte. Dies ist allerdings auf den Versuch zurückzuführen, und nicht auf den Einsatz von Flunixin Meglumin. Parke Davis führte 1980 eine Studie an acht Stuten durch, die mindestens 31 Tage tragend waren. Es wurde der Einsatz von Meclofenaminsäure bei der Reduktion von Zwillingsträchtigkeiten erprobt. Die Stuten erhielten das Medikament 36-48 und 1-2 Stunden vor der durchzuführenden Reduktion. Trotz der geringen Erfolgswahrscheinlichkeit bei einer Reduktion zu diesem Trächtigkeitzeitpunkt, wurde bei sechs der Stuten später festgestellt, dass sie mit einem Konzeptus tragend war. Die siebte Stute wurde nur 36-48 Stunden vor der Manipulation mit Meclofenaminsäure behandelt, sie resorbierte beide Embryonen. Die achte Stute war über 40 Tage tragend, sie abortierte beide Konzepte im 10. Monat. Parke Davis gibt an, dass 2 mg/kg Meclofenaminsäure zweimal täglich per os vor einer Operation bei der tragenden Stute gegeben werden kann. Sie schlagen vor, diese Dosierung während der Operation und auch bis zu drei Tage postoperativ aufrecht zu erhalten. Eine Studie von Pascoe (1983) (155) zeigte, dass bei einer Reduktion von Zwillingsträchtigkeiten, die länger als 35 Tage bestehen, der Einsatz von Meclofenaminsäure zu keiner größeren Überlebenschance des verbleibenden Konzeptus führt. In der Studie wurden 28 Stuten zweimal täglich mit 1 g Meclofenaminsäure behandelt. Hyland et al. (1985) (156) setzten Flunixin Meglumin bei der operativen Reduktion von Zwillingsträchtigkeiten ein. Eine Stute erhielt am 42. Trächtigkeitstag, direkt vor der Narkoseeinleitung, 500 mg Flunixin Meglumin. Die andere Stute wurde am 39. Trächtigkeitstag mit 500 mg Flunixin Meglumin behandelt und am darauf folgenden Tag operiert. Beide wurden postoperativ zweimal täglich mit 500 mg Flunixin Meglumin behandelt. Die erste Stute gebar am Tag 330 der Trächtigkeit ein gesundes Fohlen. Die zweite Stute verlor sechs Tage nach dem Eingriff den verbliebenen Konzeptus. Der Grund dafür ist für die Autoren nicht ersichtlich. Pascoe und Stover (1989) (25) führten eine Studie an tragenden Stuten durch. Drei Vollblutstuten, die 45, 50 und 55 Tage mit einem Konzeptus tragend waren, wurden in einer Operation 250 ml sterile Plazentaflüssigkeit in das nicht tragende Uterushorn injiziert. Sie wurden einen Tag vor

der Operation bis einschließlich zwei Tage danach alle 12 Stunden mit 1 mg/kg Flunixin Meglumin behandelt. Alle Konzepte starben zwei bis drei Stunden nach dem Eingriff. Bei zehn Stuten, die 41 bis 65 Tage mit Zwillingen tragend waren, wurde via Hysterotomie ein Konzeptus entfernt. Auch sie erhielten alle 12 Stunden 1 mg/kg Flunixin Meglumin. Die Behandlung wurde einen Tag vor der Operation begonnen und endete fünf Tage nach dem Eingriff. Sieben Tage nach dem Eingriff waren vier Konzepte tot. Eine Stute wurde aufgrund einer Femurfraktur am Tag vier nach der Operation euthanasiert, ihr Fetus war zum Zeitpunkt der Euthanasie am Leben. Fünf Stuten gebaren gesunde Fohlen. In einer Studie von Daels et al. (1995) (158) wurde die Wirkung von Flunixin Meglumin auf die PGF₂alpha-Sekretion und den Ausgang der Trächtigkeit bei Stuten, die mit Cloprostenol und Flunixin Meglumin behandelt wurden, untersucht. Die fünf tragenden Stuten (96., 105., 110., 110. und 150. Trächtigkeitstag) erhielten 15 Minuten vor der Cloprostenol-Gabe 500 mg Flunixin Meglumin i.v. Alle acht Stunden erhielten die Stuten weitere Gaben von Flunixin Meglumin. Die Zeit bis zur Austreibung der Feten unterschied sich nicht wesentlich von sechs Stuten die nur mit Cloprostenol behandelt wurden. Die Autoren schlossen darauf, dass Flunixin Meglumin in der Dosis von 500 mg i.v. nicht in der Lage ist, die uterine PGF₂alpha-Sekretion während des durch Cloprostenol induzierten Abortes zu hemmen. Sie halten Flunixin Meglumin daher für ungeeignet, einen Abort bei systemisch erkrankten Stuten zu verhindern. Bei einer 700 kg schweren 18-jährigen belgischen Warmblutstute, die 130 Tage tragend war, wurde eine Reduktion der Zwillingss gravidität vorgenommen. Die Stute erhielt am Tag des Eingriffs und weitere zwei Tage lang 1,1 mg/kg Flunixin Meglumin i.v. verabreicht. Zwanzig Tage vor dem errechneten Geburtstermin wurde die Stute aufgrund frühzeitiger Laktation wieder vorgestellt. Zwei Tage später gebar sie ein kleines kachektisches Fohlen mit 27 kg. Das Fohlen konnte weder stehen noch saufen und wurde noch am selben Tag euthanasiert. Die Autoren Govaere et al. (2008) (109) sehen als Grund hierfür die sehr spät erfolgte Reduktion der Zwillingss gravidität an. Roby (1986) (58) berichtet von einer 15-jährigen Warmblutstute, die im fünften Monat tragend war und an Kolikschmerzen litt. Sie erhielt unter anderem 500 mg Flunixin Meglumin i.v. gegen den Schmerz. Nach acht Tagen Behandlung wurde sie aufgrund ihrer heftigen therapieresistenten Schmerzen euthanasiert. Bei der Sektion der Stute zeigte sich, dass zwei gleichweit entwickelte Feten im Uterus der Stute waren, die dem Entwicklungsstand einer typischen fünf monatigen

Trächtigkeit entsprachen. Taylor et al. (1990) (30) verabreichten zehn Ponystuten, die zwischen dem 223. und 300. Tag tragend waren 0,1 mg/kg Flunixin und zweimal täglich über zwei Tage hinweg Meclofenaminsäure. Sie waren mit dem Resultat zufrieden. Zwölf Ponystuten wurden zwischen dem 230. und dem 300. Trächtigkeitstag operiert und erhielten in der Nacht vor der Operation sowie die folgenden beiden Tage 2 mg/kg Meclofenaminsäure um die endogene Prostaglandinsekretion, die mit einer Operation einhergeht, zu vermindern. Am zweiten Tag nach der Operation wurde die Dosis dabei auf 1 mg/kg reduziert. Alle Fohlen wurden lebend geboren. Taylor et al. (1992) (14) sind sich der Möglichkeit bewusst, dass Meclofenaminsäure die Plazenta passieren kann, halten es aber für unwahrscheinlich, dass das Medikament größere Veränderungen in der Plazentadurchblutung verursacht, da sie die fetale Sauerstoffversorgung postoperativ intensiv überwacht haben. Im unmittelbar postoperativen Zeitraum ist es manchmal schwierig, die Stuten wieder zum Fressen zu bewegen. Da das Hungern nach dem 250. Trächtigkeitstag zu einer erhöhten maternalen Prostaglandinproduktion führt (152 Silver et al. 1979), kann der Einsatz von Meclofenaminsäure bei der hochtragenden Stute postoperativ von großem Vorteil sein. Es konnten bei einer Behandlung mit Meclofenaminsäure zum Zeitpunkt des Geburtstermins keine schädigenden Wirkungen festgestellt werden. Nach einer Laparatomie wurde tragenden Stuten Meclofenaminsäure injiziert. Dies reduzierte den physiologisch stattfindenden Anstieg von PGFM und erhöhte, im Vergleich zu den unbehandelten Stuten, die Chance der Feten zu überleben. Christensen et al. (2006) (105) berichten von einer 19-jährigen Vollblutstute, die am 265. Trächtigkeitstag mit einem Hydrops des Amnions in der Klinik vorgestellt wurde. Sie wurde im 24 Stunden Abstand mit 0,7 mg/kg Flunixin Meglumin behandelt. Als sie aus der Klinik entlassen wurde, entwickelte sie ein ventrales Bauchödem. Da sie Schmerzen zeigte, wurde sie wiederum alle 24 Stunden mit 0,7 mg/kg Flunixin Meglumin behandelt. Die Stute gebar am 321. Tag der Gravidität ihr Fohlen. Es war klein und hatte verformte Gliedmaßen, die einer Therapie bedurften. Ansonsten war das Fohlen gesund. Die Gliedmaßenfehlstellung besserte sich als das Fohlen zehn Monate alt war; das Fohlen war aber noch immer kleiner als seine Altersgenossen. Ein Jahr später waren Stute und Fohlen wohl auf. Murchie et al. (2003) (101) untersuchten, ob Flunixin Meglumin bei 269 bis 271 Tage tragenden gesunden und experimentell infizierten Stuten die Plazenta passiert. Sie benutzten dazu die Mikrodialyse. Weder in der Allantoisflüssigkeit noch in den Blutproben war Flunixin Meglumin

nachweisbar. Die Autoren führten das Unvermögen Flunixin Meglumin zu messen auf die hohe Proteinbindung des Medikaments zurück. Große Proteine sind nicht in der Lage durch die Membranporen der Mikrodialyse zu gelangen. Dadurch wurde der Übertritt des Medikaments in die Allantoishöhle verhindert. Eine der fünf Stuten abortierte nachdem an ihr an einem Tag drei Allantois-Punktionen durchgeführt wurden. Sieben Stuten mit Uterustorsion (225 bis 355 Tage tragend) wurden konservativ behandelt. Nachdem die Torsionen behoben wurden waren, erhielten die Stuten gegen die Schmerzen Flunixin Meglumin. Sechs Fohlen wurden zum Termin lebend geboren. Bei der siebten Stute ereignete sich eine Uterusruptur. Ihr Fohlen war tot. Fünf der lebenden Fohlen entwickelten sich normal. Das sechste, das am 330. Trächtigkeitstag 24 Stunden nach der Korrektur der Torsion geboren wurde, war zur Geburt unauffällig und wurde nach 24 Stunden immer schwächer. Trotz dreitägiger Intensivbehandlung wurde es schließlich aufgrund von Septikämie und Pneumonie euthanasiert. Scarratt et al. (1991) (6) berichten von einer zehn Monate tragenden 13-jährigen Fallabella-Pony Stute mit Hepathoencephalopathie. Sie erhielt zwei Tage lang eine Infusion mit 0,25 mg/kg Flunixin Meglumin. Einen Monat später wurde ihr gesundes Fohlen geboren. Davis et al. (2007) (13) berichten von einem Fall, bei dem eine 320 Tage tragende belgische Kaltblutstute mit Kolik in einer Klinik vorgestellt wurde. Vor und nach der durchgeführten Operation wurde sie mit 1,1 mg/kg Flunixin Meglumin i.v. behandelt. Postoperativ wurden die Injektionen fünf Tage lang im zwölf Stunden Abstand wiederholt. Das Fohlen wurde gesund geboren. Wong et al. (2008) (77) berichten von einer 336 Tage tragenden siebenjährigen Vollblutstute, die seit drei Wochen laktierte und unter Hufrehe litt. Sie wurde zweimal täglich mit 1 mg/kg Flunixin Meglumin per os behandelt. Drei Tage nach Ankunft in der Klinik wurde ihr 43 kg schweres Fohlen ohne Komplikationen geboren. Der Versuch, die Geburt bei Stuten zum Geburtstermin mit einer zweimaligen Injektion 1,1 mg/kg Flunixin Meglumin zu verhindern oder auch nur hinauszuschieben scheiterte, nachdem diese zuvor durch Oxytocin ausgelöst worden war. Obwohl die Plasmakonzentration von PGF₂alpha bei den behandelten Stuten deutlich reduziert war, unterschieden sich die Konzentrationen von Oxytocin oder Arginin-Vasopressin nicht von denen der Kontrollgruppe (153 Vivrette et al. 1995).

Im Beipackzettel von Equibos[®] (Serumwerk Bernburg), Finadyne[®] (Intervet), Flumeg[®] (Intervet, Selectavet), Flunidol[®] (CP-Pharma) und Flunixin[®] (ME-

DISTAR, Serumwerk Bernburg) ist der Einsatz bei der tragenden Stute als kontraindiziert angegeben, da bislang keine reproduktionstoxikologischen Untersuchungen beim Pferd vorliegen. Da bislang noch nicht endgültig geklärt ist, welche Rolle COX1 und COX2 in der Trächtigkeit spielen, sollte, laut Pharmaindustrie, Meclofenaminsäure im ersten Drittel der Trächtigkeit nicht angewendet werden. Durch Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika am Ende der Trächtigkeit kann es zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus botalli kommen. Meclofenaminsäure hemmt die Wehentätigkeit und kann so zur Dystokie führen, weshalb es im letzten Trächtigkeitst Drittel nicht angewendet werden sollte.

Der Wirkstoffkomplex ist nur nach strenger Indikationsstellung einzusetzen.

6.2.3. Propionsäurederivate

Auch die Propionsäurederivate hemmen die Cyclooxygenase. Auch sie besitzen analgetische, antiphlogistische und antipyretische Eigenschaften.

6.2.3.1. Ketoprofen

Ketoprofen ist ein Analgetikum aus der Gruppe der nicht-opioiden Analgetika. Seine Wirkung und Potenz sind der Acetylsalicylsäure vergleichbar.

Ketoprofen wird eingesetzt zur Behandlung von akuten, schmerzhaften Entzündungszuständen des Bewegungsapparates sowie zur Unterstützung der Behandlung von Koliken.

Ketoprofen ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Die Pharmaindustrie ist der Auffassung, dass Ketoprofen in der Trächtigkeit nicht angewendet werden sollte, da bislang noch nicht endgültig geklärt ist, welche Rolle COX1 und COX2 in der Trächtigkeit spielen. Durch Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika am Ende der Trächtigkeit kann es zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus botalli kommen.

Ketoprofen hemmt die Wehentätigkeit und kann so zur Dystokie führen, daher soll es im letzten Trächtigkeitsdrittel bei keiner Tierart angewendet werden. Rifen[®], Vetoquinol, und Romefen[®], Merial, dürfen, laut Produktinformation, während der gesamten Trächtigkeit des Pferdes nicht angewendet werden.

Der Einsatz von Ketoprofen in der Trächtigkeit wird nicht empfohlen.

6.2.3.2. Naproxen

Naproxen wirkt analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Es ist 20-fach wirksamer als Ketoprofen.

Naproxen ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung ist bei Lebensmittel liefernden Tieren nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Naproxen als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Naproxen haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Daten aus epidemiologischen humanmedizinischen Studien der Hersteller weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung in der Frühschwangerschaft hin. Das Risiko scheint mit Dosis und Therapiedauer zu steigen. Während des letzten Schwangerschaftsdrittels bestehen folgende Risiken für den Fetus: kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie), Nierenfunktionsstörung (bis zu Nierenversagen mit Oligohydramniose). Die Risiken für Mutter und Kind am Ende der Schwangerschaft sind: Verlängerung der Blutungszeit, thrombozytenaggregationshemmender Effekt (auch bei sehr geringen Dosen), Hemmung der Uteruskontraktionen mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges. Deshalb sieht die Pharmaindustrie während der ersten beiden Trächtigkeitsdritteln eine strenge Indikationsstellung bei einem Einsatz von Naproxen als notwendig an. Der Einsatz im letzten Drittel der Gravidität wird als kontraindiziert angesehen.

Der Einsatz von Naproxen in der Trächtigkeit wird nicht empfohlen.

6.2.3.3. Vedaprofen

Vedaprofen ist ein starker Hemmstoff der Cyclooxygenase. Es besitzt starke analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirkung.

Vedaprofen wird bei schmerzhaften akuten und chronisch entzündlichen Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie bei Gewebstraumen und zur Schmerzlinderung bei Koliken eingesetzt.

Das Antiphlogistikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Da bislang noch nicht endgültig geklärt ist, welche Rolle COX1 und COX2 in der Trächtigkeit spielen, sollten NSAIDs im ersten Drittel der Trächtigkeit nicht angewendet werden. Durch Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika am Ende der Trächtigkeit kann es zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus botalli kommen. NSAIDs hemmen die Wehentätigkeit und können so zur Dystokie führen, daher sollen sie im letzten Trächtigkeitstritt nicht angewendet werden.

Da Erfahrungen beim Einsatz von Vedaprofen bei der tragenden Stute fehlen, rät die Pharmaindustrie allgemein dazu, es gerade im ersten und letzten Trächtigkeitstritt nicht einzusetzen.

Im Beipackzettel von Quadrisol[®], Pfizer ist angeführt, dass das Medikament während der Trächtigkeit eingesetzt werden kann.

Vedaprofen kann nach strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute eingesetzt werden.

6.2.4. Saure Enole

Zu den sauren Enolen zählen die Wirkstoffe Metamizol und Phenylbutazon.

6.2.4.1. Metamizol

Metamizol gehört zur Gruppe der Pyrazolone. Es besitzt unter diesen die höchste analgetische und antipyretische Wirkung. Außerdem verfügt es über eine schwache spasmolytische Wirkung.

Metamizol wird bei Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes, der Blase, des Harnleiters und des Uterus angewendet, außerdem zur Spasmolyse bei Schlundverstopfungen und zur Behandlung von schmerzhaften Erkrankungen der Muskeln und Gelenke.

Das Antiphlogistikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Scarratt et al. (1991) (6) berichten von einer zehn Monate tragenden 13-jährigen Fallabella-Pony Stute mit Hepathoencephalopathie. Sie wurde mit Metamizol behandelt. Anschließend wurde sie in die Klinik eingeliefert und nach neun Tagen Behandlung wieder entlassen. Einen Monat später wurde ihr gesundes Fohlen geboren.

Ogleich, laut CEVA, dem Hersteller von Metamizol-Natrium[®], in Laboruntersuchungen keine teratogenen Effekte an Ratten und Kaninchen gefunden wurden, sollte die Anwendung von Metamizol bei der Trächtigkeit nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen, da Metamizol auch auf die glatte Muskulatur des Geburtsweges wirkt. Die Metaboliten von Metamizol überwinden die Plazentarschranke. Wie bei anderen Prostaglandinsynthesehemmern auch, ist mit einer Wehenhemmung bei Gabe zum Geburtszeitpunkt zu rechnen. Es sollte deshalb nicht in der Spätphase der Gravidität eingesetzt werden.

Die Anwendung von Metamizol bei trächtigen Stuten ist nur nach strenger Indikationsstellung zu erwägen.

6.2.4.2. Phenylbutazon

Phenylbutazon ist ein Pyrazolon-Derivat und wird als Arzneistoff aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika mit analgetischer, antiphlogistischer und antipyretischer Wirkung verwendet.

Phenylbutazon wird bei akuten entzündlichen Erkrankungen des Bewegungsapparates, z.B. bei Arthritiden, Periostitis, Myositis, Myalgien, Hufrehe, Tendovaginitis und Bursitis angewendet. Phenylbutazon ist weniger zur Fiebersenkung und nicht zur Behandlung kolikartiger Schmerzen geeignet.

Phenylbutazon ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Phenylbutazon bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt.

Archbald et al. (1983) (161) stellten fest, dass Phenylbutazon nicht in der Lage ist, die uterine PGF₂α-Synthese zu hemmen. Die tägliche Gabe von 2 g Phenylbutazon konnte die spontane Luteolyse bei nicht trächtigen Stuten nicht verhindern. Hinrichs und Riera (1990) (160) behandelten in einer Studie eine Stute aufgrund eines Hufabszesses am Tag der Ovulation sowie zwei Tage später mit je 2 g Phenylbutazon (i.v.). Von dieser Stute konnten sie am Tag fünf nach der Ovulation via Uterusspülung einen Embryo (Morula) gewinnen. Bei den anderen zehn Stuten der Studie, welche nicht mit Phenylbutazon behandelt wurden, konnte kein einziger Embryo gewonnen werden. Die Autoren schlossen darauf, dass Phenylbutazon möglicherweise den Transport des Embryos im Eileiter verbessert. Hinrichs und Watson (1991) (159) untersuchten die Wirkung von Phenylbutazon auf die Eileitermotilität, die sich in der Embryonalentwicklung im Uterus am Tag fünf post ovulationem widerspiegelt. Die Stuten wurden am dritten Tag post ovulationem mit 2 g Phenylbutazon i.v. behandelt und am Tag fünf wurde eine Uterusspülung vorgenommen. Bei vier der elf Stuten befand sich ein Embryo im Uterus, während bei der Kontrollgruppe bei zwölf von 13 Stuten ein entwickelter Embryo gefunden werden konnte. Pascoe und Stover (1989) (25) führten eine Studie an tragenden Stuten durch. Vier Stuten, die 41 bis 65 Tage mit Zwillingen tragend waren, wurde ein Konzeptus via Hysterotomie entfernt. Alle vier Stuten wurden mit 4 mg/kg Phenylbutazon i.v. an den ersten fünf Tagen nach der Operation behandelt. Die verbliebenen Konzepti waren zwei Tage nach dem Eingriff tot und wurden innerhalb von 14 Tagen abortiert. Wong et al. (2008) (77) berichten von

einer siebenjährigen Vollblutstute, die 336 Tage tragend war. Sie wurde wegen des Verdachts auf Plazentitis und Mastitis für drei Tage im Abstand von zwölf Stunden mit 3 mg/kg Phenylbutazon per os behandelt. Anschließend wurde die Dosis für weitere drei Tage auf 1,5 mg/kg alle 12 Stunden gesenkt. Drei Tage nach Ankunft in der Klinik wurde ihr 43 kg schweres Fohlen ohne Komplikationen geboren. Das Fohlen war 45 Minuten postnatal lethargisch und hypothermisch, hatte einen schwachen Puls und wies eine Bradycardie auf. Herzfrequenz und Körpertemperatur normalisierten sich während der folgenden 90 Minuten. Da die Bedeutung von Prostaglandin bei der fetalen Entwicklung nicht geklärt ist, ist Phenylbutazon in der Trächtigkeit als potentiell gefährlich einzustufen (61 Harris 1977).

Kon-Pharma und Riemser warnen davor, Phenylbutarium[®] in der Endphase der Trächtigkeit einzusetzen, da es zu einer Geburtsverzögerung durch herabgesetzte Wehentätigkeit kommen kann. Zudem ist es möglich, dass durch den Medikamenteinsatz der Ductus arteriosus botalli beim Fetus vorzeitig verschlossen wird. Die Hersteller von Equipalazone[®], Selectavet; Phenylbutazon-Gel[®], Pharma-Partner-Vertriebs-GmbH, CP-Pharma und Phenylbutazon-Injektion[®], CP-Pharma, MEDISTAR, Selectavet, Vetoquinol fordern eine strenge Indikationsstellung bei der Anwendung während der Trächtigkeit. Sie weisen darauf hin, dass Phenylbutazon die Plazentarschranke überwindet.

Die Anwendung von Phenylbutazon während der Trächtigkeit erfordert eine strenge Indikationsstellung.

6.3. Diphenhydramin

Diphenhydramin ist ein Antihistaminikum, das Histamin-Rezeptoren im peripheren Nervensystem blockiert und so eine lokalanästhetische Wirkung entfaltet. Zudem wirkt es zentral dämpfend.

Diphenhydramin kann zur kurzfristigen unterstützenden Behandlung von gering- und mittelgradigem Juckreiz bei atopischer und allergischer Dermatitis angewendet werden.

Diphenhydramin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Diphenhydramin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Diphenhydramin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Diphenhydramin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Inropharm und WdT, die Hersteller des sich nicht im Handel befindlichen Präparates Ancemin[®], machen keine Angaben zur Anwendung während der Trächtigkeit.

Da Diphenhydramin die Plazentarschranke überwindet ist eine strenge Indikationsstellung anzuraten.

6.4. Lokal wirksame Entzündungshemmer

Zu dieser Gruppe der Arzneimittel zählen die Wirkstoffe Dimethylsulfoxid und Orgotein.

6.4.1. Dimethylsulfoxid (DMSO)

DMSO ist ein organisches Lösungsmittel mit antiinflammatorischer, lokalanaesthetischer, antithrombotischer, vasodilatatorischer und antibakterieller Wirkung.

DMSO wird nur äußerlich angewendet. Es wird bei Stauchungen, Distorsionen, Hämatomen, Tendovaginitis, Bursitis, chronischen Arthritiden, Neuralgien, Euterödemen und Mastitis unterstützend angewendet.

DMSO ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Davis et al. (2007) (13) berichten von einem Fall, bei dem eine 320 Tage tragende belgische Kaltblutstute mit Kolik in einer Klinik vorgestellt wurde. Nach der Operation bekam sie, obwohl der Wirkstoff nur äußerlich angewendet werden darf,

einmalig eine 5%ige DMSO-Lösung in der Dosierung 1 g/kg i.v. Das Fohlen wurde gesund geboren.

Die Anwendung von DMSO bei der tragenden Stute bedarf einer strengen Indikationsstellung.

6.4.2. Orgotein

Orgotein ist ein Enzym, das aus Rinderleber gewonnen wird. Es wirkt nicht analgetisch, jedoch antiphlogistisch. Am Wirkort verbessert es in hohen Konzentrationen längerfristig die Symptomatik degenerativer Entzündungsprozesse.

Orgotein kann bei akuten und chronischen degenerativen Entzündungsprozessen am Bewegungsapparat intraartikulär eingesetzt werden.

Orgotein ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Orgotein als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Orgotein haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Pfizer, der Hersteller des seit 7.9.2008 nicht mehr verkehrsfähigen Präparates Pallosein[®], macht keine Angaben zur Anwendung während der Trächtigkeit.

Aufgrund fehlender Erfahrungswerten darf Orgotein bei der tragenden Stute nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

7. Heparin

Heparin ist ein Antithrombotikum.

Es wird zur Behandlung von lokalen, entzündlichen Schwellungen und Prellungen, inklusive Tendinitis, Tendosynovitis, Bursitis, Piephacke, Satteldruck, Zerrung, Distorsionen, Kontusionen, Rupturen und anderen akuten, entzündlichen Zuständen des Bewegungsapparates beim Pferd eingesetzt. Heparin fördert darüber hinaus die frühzeitige Resorption von Blutergüssen und ödematösen Schwellungen in Zusammenhang mit den vorgenannten Erkrankungen.

Heparin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Zwölf Ponystuten wurden am 230. – 300. Trächtigkeitstag operiert. Stuten und Fohlen wurden intravenös katheterisiert. Alle Katheter wurden mit 200 IU Heparin/ml 0,9% NaCl gefüllt. Die Durchgängigkeit der fetalen Katheter wurde sichergestellt indem sie kontinuierlich mit 4 ml/24 Std. gespült wurden. Alle Fohlen wurden lebend geboren (14 Taylor et al. 1992).

Da den Herstellern zur Anwendung von Heparin während der Trächtigkeit kaum Erfahrungen vorliegen, können sie eine Anwendung während der Trächtigkeit der Stute nicht empfehlen (Compagel[®], Boehringer Ingelheim Vetmedica; Tendo[®], WdT; Tensolv[®], Albrecht).

Nach strenger Indikationsstellung kann Heparin bei der graviden Stute eingesetzt werden.

8. Antimykotika

Antimykotika dienen der oberflächlichen oder systemischen Behandlung von Mykosen.

8.1. Polyen-Antibiotika

Zu den von *Streptomyces*-Arten gebildeten Polyen-Antibiotika zählen Amphotericin B und Natamycin.

8.1.1. Amphotericin B

Amphotericin B ist ein Polyen-Antibiotikum aus *Streptomyces nodosum*, einem Actinobacterium aus der Gattung der Streptomyceten. Es wird als Antimykotikum zur Behandlung von Pilzinfektionen eingesetzt.

Amphotericin B kann sowohl systemisch als auch lokal zur Bekämpfung von Hefen und Schimmelpilzen eingesetzt werden.

Amphotericin B ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Amphotericin B bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Amphotericin B als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Amphotericin B haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Hoberman et al. (1994) (162) führten eine Studie an graviden Ratten und Kaninchen durch. Sie verabreichten ihnen eine bis zu zehnfache Dosis Amphotericin. Es konnten dabei keine Hinweise auf teratogene Effekte gesehen werden.

Da der Pharmaindustrie keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung von Amphotericin B bei der trächtigen Stute vorliegen, fordert sie für einen solchen Einsatz eine strenge Indikationsstellung.

Nach strenger Indikationsstellung kann Amphotericin B bei der graviden Stute eingesetzt werden.

8.1.2. Natamycin

Natamycin ist ein Antimykotikum aus *Streptomyces natalensis*, einem Actinobacterium der Gattung *Streptomyces*. Natamycin wirkt ausschließlich lokal. Es wird nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Natamycin wird äußerlich zur Behandlung und Bekämpfung der Glatzflechte beim Pferd eingesetzt (Trichophytie).

Natamycin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Natamycin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Natamycin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Laut Roter Liste zeigten reproduktionstoxikologische Untersuchungen kein teratogenes Potential bei Ratte oder Kaninchen.

Der Hersteller des sich nicht im Handel befindlichen Präparates Mycophyt® (Intervet) macht keine Angabe zu einer Anwendung während der Trächtigkeit.

Da ausreichende Erfahrungen über die Anwendung von Natamycin bei der trächtigen Stute fehlen, erfordert ein solcher Einsatz eine strenge Indikationsstellung.

8.2. Azole

Zu den Azolen zählen die Gruppen der Imidazole, Triazole und Benzimidazole. Azole sind Breitspektrum-Antimykotika.

8.2.1. Clotrimazol

Clotrimazol wirkt gegen eine Vielzahl unterschiedlicher Pilze.

Clotrimazol wird eingesetzt zur Behandlung von Entzündungen des äußeren Ohres, die durch Pilze hervorgerufen werden. Ein besonderes Einsatzgebiet ist die gegenüber Clotrimazol empfindliche *Malassezia pachydermatis*.

Clotrimazol ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Clotrimazol bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt.

Bei den Nachkommen von Ratten zeigten sich nach subkutaner Applikation der 25-fachen therapeutischen Dosis von Clotrimazol vermehrt Aborte, Skelettvariationen und Wachstumsretardierungen (163 Hasegawa et al. 1984). Tettenborn (1974) (164) führte Versuche an Mäusen, Ratten und Kaninchen durch. Er verabreichte ihnen die 200-fache therapeutische Dosis Clotrimazol. Es wurden keine teratogenen Effekte beschrieben. Frey und Löscher (2001) (120) hingegen beschreiben, dass sich Azole im Tierexperiment als teratogen erwiesen haben.

Aurizon[®] (Selectavet, Vetoquinol) darf bei tragenden Hündinnen nicht angewendet werden.

Die Anwendung von Clotrimazol bei der tragenden Stute wird nicht empfohlen.

8.2.2. Enilconazol

Enilconazol ist ein systemisches Fungizid aus der Gruppe der Imidazole.

Enilconazol wird äußerlich bei Dermatomykosen, die durch pathogene Pilze verursacht werden wie *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes* und *Trichophyton equinum*, angewendet.

Enilconazol ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Frey und Löscher (2001) (120) beschreiben, dass sich Azole im Tierexperiment als teratogen erwiesen haben.

Aus diesem Grund ist die Anwendung von Enilconazol bei der tragenden Stute als kontraindiziert anzusehen.

Janssen Animal Health macht in der Produktinformation von Imaverol[®] keine Angaben zu einer Anwendung während der Trächtigkeit.

8.2.3. Itraconazol

Itraconazol ist ein Antimykotikum, das auch bei oraler Verabreichung in der Lage ist, vom Darm in den Blutkreislauf zu gelangen. Es eignet sich deshalb nicht für die Behandlung von Pilzinfekten im Darm, sondern für systemische Pilzinfekte, die größere Teile des Körpers betreffen.

Itraconazol ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Itraconazol bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt.

Itraconazol zeigte in Versuchen bei Ratten und Mäusen in hoher Dosis (bis 110-fache therapeutische Dosis) Skelettdefekte, bei Kaninchen in 56-facher Dosis keine teratogenen Effekte (165 van Cauteren et al. 1990).

Im Beipackzettel von Itrafungol[®], Janssen Animal Health wird davor gewarnt, das Präparat bei tragenden Katzen anzuwenden, da im Rahmen von Studien mit Überdosierungen an Labortieren Fehlbildungen und fetale Resorptionen beobachtet wurden.

Eine Anwendung von Itraconazol bei der graviden Stute wird nicht empfohlen.

8.2.4. Ketoconazol

Ketoconazol ist ein systemisches antimykotisches Mittel.

Ketoconazol wird zur Behandlung der Pilzpneumonie und der Luftsackmykose verwendet.

Ketoconazol ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Ketoconazol bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit, mit Ausnahme der

Schlachtequiden (Positivliste), nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Ketoconazol als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Ketoconazol haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Bei Mäusen, Ratten und Kaninchen traten unter 2- bis 4-facher therapeutischer Ketoconazol-Dosis gehäuft Aborte und Fehlbildungen auf, insbesondere Ventrikelseptumdefekte und Gaumenspalten (166 Nishikawa et al. 1984).

Die Hersteller machen keine Angaben zu einer Anwendung während der Trächtigkeit.

Eine Anwendung von Ketoconazol bei der graviden Stute wird nicht empfohlen.

8.2.5. Miconazol

Miconazol ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Imidazole.

Miconazol wird zur örtlichen Behandlung von Pilzinfektionen des Auges eingesetzt.

Miconazol ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Miconazol bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit, mit Ausnahme der Schlachtequiden (Positivliste), nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten.

Im Tierversuch mit Ratten und Kaninchen verhielt sich Miconazol nicht teratogen (167 Sawyer 1975).

Im Beipackzettel von Easotic[®], Virbac, wird darauf hingewiesen, dass die systemische Resorption von Miconazol vernachlässigbar ist. Daher ist bei empfohlener Dosierung das Auftreten von teratogenen, fetotoxischen oder maternotoxischen

Wirkungen unwahrscheinlich. Die Anwendung sollte aber nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abschätzung durch den behandelnden Tierarzt erfolgen.

Frey und Löscher (2001) (120) beschreiben, dass sich Azole im Tierexperiment als teratogen erwiesen haben. Aus diesem Grund ist die Anwendung von Enilconazol bei der tragenden Stute als kontraindiziert anzusehen.

8.3. Flucytosin

Flucytosin ist ein systemisches Antimykotikum. Es wirkt fungistatisch bis fungizid und wird gegen Hefe- und Schimmelpilzinfektionen eingesetzt.

Flucytosin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Flucytosin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Flucytosin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Flucytosin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Pharmahersteller sehen den Einsatz von Flucytosin während des ersten Drittels der Gravidität als kontraindiziert an. In der übrigen Tragezeit fordern sie vor einer Behandlung mit Flucytosin eine strenge Indikationsstellung.

Der Einsatz von Flucytosin bei der tragenden Stute wird nicht empfohlen.

8.4. Griseofulvin

Griseofulvin ist ein natürlich vorkommendes Mykotoxin, das oral eingesetzt wird. Das Benzofuranderivat und Schimmelpilzgift wird von *Penicillium griseofulvum* abgesondert und besitzt eine antibiotische Wirkung auf Dermatophyten. Oral verabreichtes Griseofulvin wirkt gut gegen Trichophyton, Microsporum und Epidermophyton.

Griseofulvin wird zur Behandlung von Borken- und Glatzflechte eingesetzt.

Griseofulvin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von

Griseofulvin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit, mit Ausnahme der Schlachtequiden (Positivliste) nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Griseofulvin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Griseofulvin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Schutte und van den Ingh (1997) (169) berichten von einer 18-jährigen Stute im zweiten Trächtigkeitmonat, die aufgrund einer Dermatomykose an fünf aufeinander folgenden Tagen mit je 100 g Griseofulvin behandelt wurde. Die Trächtigkeit verlief ohne Besonderheiten. Am 331. Trächtigkeitstag kam das Fohlen zur Welt. Es hatte eine bilaterale Microphthalmie, eine hochgradige Brachygnathie des Oberkiefers und Palatocheiloschisis. Da das Fohlen aufgrund der Missbildungen nicht lebensfähig war, wurde es euthanasiert. Da im zweiten Trächtigkeitmonat die Entwicklung von Augen und Angesichtsknochen stattfindet, führen die Autoren die Missbildungen auf den Einsatz von Griseofulvin zurück. Sie berichten über einen weiteren Fall bei dem eine Stute wegen Dermatomykose in der frühen Trächtigkeit mit Griseofulvin behandelt wurde. Auch ihr Fohlen wies eine Microphthalmie auf. Hiddleston (1970) (171) stellte bei einem Einsatz von Griseofulvin bei zwei tragenden Stuten keine negativen Auswirkungen auf deren Fohlen zur Geburt fest. Die Stuten wurden ab der Befruchtung 30 Tage lang täglich mit 10 mg/kg behandelt.

Einstein et al. (1994) (170) fanden heraus, dass sich Griseofulvin auf die Mitose von Säugetierzellen auswirkt. Griseofulvin führte bei Tierversuchen (168 Klein und Beal 1972) mit Ratten, Mäusen, Hunden und Katzen bei Überdosierung zu diversen Skelettdefekten und Gaumenspalten. Bei Ratten und Mäusen trat eine erhöhte Abortrate auf und bei Ratten konnte zudem eine Wachstumsretardierung beobachtet werden.

Likuden M[®], Intervet, das derzeit nicht im Handel verfügbar ist, darf nicht bei tragenden Tieren angewendet werden.

Der Einsatz von Griseofulvin bei der tragenden Stute ist kontraindiziert.

9. Antiparasitika

Antiparasitika werden gegen Endo- und Ektoparasiten eingesetzt. Zu den Endoparasitika zählen die Anthelminthika und die Antiprotozoika, während sich die Ektoparasitika aus Akarizida, Insektizida und Repellentien zusammensetzen.

9.1. Anthelminthika

Anthelminthika werden gegen die Wurmklassen der Nematelminthes (Nematoden) und der Plathelminthes (Cestoden und Trematoden) eingesetzt. Die Stoffe greifen als spezifisches Gift in den Stoffwechsel der Würmer ein.

9.1.1. Nematocida

9.1.1.1. Dichlorvos

Dichlorvos ist ein Organophosphat. Diese Gruppe der Anthelminthika ist heute weitgehend durch andere Wirkstoffe ersetzt.

Dichlorvos kann zur enteralen Nematodenbekämpfung verwendet werden. Es ist gegen Hakenwürmer, Ascariden und Peitschenwürmer gut wirksam, jedoch unwirksam gegen unreife Formen sowie Cestoden und Trematoden.

Dichlorvos ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Dichlorvos bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. In Deutschland sind keine Präparate mehr registriert oder zugelassen.

Eine Behandlung mit Dichlorvos im acht-wöchentlichen Intervall hat bei Stuten keine negativen Auswirkungen auf Trächtigkeit und Fertilität ergeben (173 Drudge und Lyons 1972). Organophosphate sind im Allgemeinen nicht teratogen. Mu-

tagenitätsuntersuchungen weisen jedoch bei Mikroorganismen, Pflanzenzellen und in-vivo-Test bei Labortieren positive Testergebnisse auf (172 Kühnert 1991).

Selectavet und Vetoquinol machen in der Produktinformation des seit 1.7.2003 nicht mehr verkehrsfähigen Präparates Tiquanis[®] keine Angaben zur Anwendung während der Trächtigkeit.

Die Behandlung der trächtigen Stute mit Dichlorvos darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

9.1.1.2. Benzimidazole

Zu dieser Gruppe der Anthelminthika zählen Febantel, Fenbendazol, Mebendazol, Oxfendazol und Thiabendazol.

9.1.1.2.1. Febantel

Febantel ist hoch wirksam gegen adulte und larvale Stadien der meisten intestinalen Nematoden und Lungenwürmer.

Das Endoparasitikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Die tägliche Verabreichung von 40 mg/kg Febantel von der Konzeption bis zum 48. Trächtigkeitstag hatte keine Auswirkungen auf Entwicklung, Gewicht und Gesundheit der Fohlen (174 Shmidl et al. 1978). Wurde Febantel mehrfach Stuten in einer Dosis von 30 mg/kg während des letzten Drittels der Trächtigkeit gegeben, so hatte dies keine Geburtskomplikationen und keine Schädigung der Fohlen zur Folge.

Frey und Löscher (2001) (120) warnen davor, dass bei einer Anwendung von Febantel in der Trächtigkeit mit teratogenen und embryotoxischen Wirkungen gerechnet werden muss.

Bayer Vital führte eine Untersuchung auf mögliche teratogene Wirkungen von Rintal[®] während der ersten 30 Tage der Trächtigkeit durch. Die Pferde wurden täglich mit 12 mg/kg KGW, der doppelten empfohlenen Einzeldosis, über 188 Tage, beginnend mit dem 40. Tag vor der Belegung behandelt: Die Zahl der Jungtiere wurde durch die Behandlung nicht beeinflusst; Missbildungen traten nicht auf.

Die Behandlung der trächtigen Stute mit Febantel bedarf einer strengen Indikationsstellung.

9.1.1.2.2. Fenbendazol

Das Breitband-Anthelminthikum Fenbendazol hat eine große therapeutische Breite.

Fenbendazol wird eingesetzt zur Behandlung von Infektionen mit adulten Stadien von Magen-Darm-Nematoden der großen Strongyliden (*Strongylus vulgaris*, *St. edentatus*, *St. equinus*), der kleinen Strongyliden (*Triodontophorus* spp., *Poteriostomum* spp., *Gyalocephalus capitatus*, *Oesophagodontus robustus*, *Craterostomum acuticaudatum*, *Cyathostomum* spp., *Cylicocyclus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Cyclicodontophorus* spp.), *Probstmayria vivipara* sowie zur Behandlung von Infektionen mit adulten und larvalen Darmstadien von *Parascaris equorum* und *Oxyuris equi*. Gegen Larven kleiner Strongyliden sowie Wanderstadien von *Strongylus vulgaris* und *Strongylus edentatus* besteht eine weniger ausgeprägte Wirkung. Aufgrund der Benzimidazolresistenzsituation bei kleinen Strongyliden der Pferde ist die Überprüfung der anthelminthischen Wirksamkeit (z. B. mit dem Eizahlreduktionstest) zu empfehlen. Außerdem wird Fenbendazol zur Behandlung eines Befalls von Saugfohlen mit *Strongyloides westeri* angewendet.

Das Endoparasitikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Bei Kühen, die am zwölften und 21. Tag der Trächtigkeit, dann im Drei-Wochen-Intervall bis zum fünften Trächtigkeitsmonat und danach im Zwei-Monats-Intervall bis zur Geburt 50 mg/kg Fenbendazol verabreicht bekamen, konnten

keinerlei Abnormalitäten festgestellt werden (175 Muser und Paul 1984).

Zur Anwendung von Panacur[®] in der Trächtigkeit macht Intervet keine Angaben.

Die Behandlung der trächtigen Stute mit Fenbendazol darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

9.1.1.2.3. Mebendazol

Mebendazol ist gegen zahlreiche Rundwürmer und teilweise deren Larven wirksam.

Mit Mebendazol können Infektionen mit adulten Stadien von großen Strongylyden (*Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus*, *Strongylus equinus*), kleinen Strongylyden (*Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Poteriostomum* spp.) sowie Infektionen mit adulten Stadien und larvalen Darmlumenstadien von *Parascaris equorum* und *Oxyuris equi* behandelt werden. Aufgrund der Benzimidazolresistenzsituation bei verschiedenen kleinen Strongylydenarten beim Pferd ist die Überprüfung der anthelminthischen Wirksamkeit (z. B. mit dem Eizahlreduktionstest) zu empfehlen.

Das Endoparasitikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Es konnten bei Pferden nach Gabe von Mebendazol während der Organogenese keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte beobachtet werden (176 van den Bossche 1982).

Bei der Anwendung von Telmin-Paste[®], Janssen Animal Health während der Trächtigkeit muss die angegebene Dosierung genau beachtet werden.

Die Anwendung von Mebendazol während der Trächtigkeit der Stute sollte nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

9.1.1.2.4. Oxfendazol

Oxfendazol ist aktiv gegen Rundwürmer, ihre inhierten Larven und gegen Bandwürmer. Es wirkt auch ovid.

Das Endoparasitikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

In hohen Dosen wirkt Oxfendazol embryotoxisch und teratogen (177 Prichard 1987).

Da bei der Anwendung eines mehrfachen der empfohlenen Dosis teratogene und embryotoxische Wirkungen beobachtet worden sind, darf Systamex Intervall-Bolus forte[®], Pfizer nicht bei tragenden Tieren angewendet werden.

Die Anwendung von Oxfendazol während der Trächtigkeit der Stute kann nicht empfohlen werden.

9.1.1.2.5. Thiabendazol

Thiabendazol wird bei der Behandlung eines Befalls mit intestinalen Nematoden eingesetzt. Seine hohe nematocide Wirksamkeit bezieht sich auf die adulten Formen und die Entwicklungsstadien im Darmlumen. Es wird oral eingesetzt.

Das Endoparasitikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Thiabendazol (E 233) als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Thiabendazol (E 233) haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Roberts (1971) (178) gibt Thiabendazol als Abortursache beim Pferd im fortgeschrittenen Trächtigkeitsstadium an. DiPietro und Todd (1987) (179) hingegen beschreiben den Einsatz von Thiabendazol beim Pferd als sehr sicher. Sie vertreten die Meinung, dass es auch an die trächtige Stute verabreicht werden kann.

CEVA macht in der Produktinformation des seit 14.9.2008 nicht mehr verkehrsfähigen Präparates Tiabendazol-Paste[®] keine Angaben zur Anwendung während der Trächtigkeit.

Der Einsatz von Thiabendazol bei der tragenden Stute kann nicht empfohlen werden.

9.1.1.3. Piperazin

Piperazin führt zu einer schlaffen Paralyse und anschließenden Austreibung gelähmter, aber noch lebensfähiger Parasiten.

Piperazin wird beim Befall mit Magen-Darm-Würmern eingesetzt. Das Wirkungsspektrum umfasst beim Pferd folgende Wurmartarten: adulte *Parascaris equorum*, *Trichonema* spp., *Oxyurus equi*, *Strongylus vulgaris*, *Triodontophorus* spp.

Das Endoparasitikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Bei Pferden, die zur Schlachtung bestimmt sind, ist nach der letztmaligen Behandlung eine Wartezeit von sechs Monaten für essbare Gewebe und Milch einzuhalten. Für die Arzneimittelbehandlung besteht eine Dokumentationspflicht im Equidenpass (Teil III B). Bei Pferden, die nicht zur Schlachtung bestimmt sind, entfallen die Angaben zur Wartezeit und die Eintragung der Arzneimittelbehandlung im Equidenpass (Teil III B) kann fakultativ erfolgen.

Piperazin kann auch an tragende Stuten verabreicht werden (180 Manger 1991). Auch Frey und Löscher (2001) (120) sind der Ansicht, dass das Mittel unter normalen Bedingungen und in therapeutischen Dosen bei tragenden Tieren risikoarm angewendet werden kann.

Zur Anwendung von Piperazincitrat[®] in der Trächtigkeit macht Bela-Pharm in der Produktinformation keine Angaben.

Der Einsatz von Piperazin bei der tragenden Stute kann nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

9.1.1.4. Pyrantel

Das Pyrimidin Pyrantel wirkt nach oraler Verabreichung gegen intestinale Nematoden.

Pyrantel ist ein Präparat zur Behandlung des Befalles mit adulten Stadien von großen Strongyliden (*Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus*, *Strongylus equinus*), kleinen Strongyliden (*Triodontophorus* spp., *Cyathostomum* spp., *Cylicocyclus* spp., *Cylicostephanus* spp.), *Oxyuris equi*, *Parascaris equorum* und *Anoplocephala perfoliata*. Gegen *Anoplocephala perfoliata* ist die Wirkung variabel. Da Resistenzen gegenüber Pyrantel bei kleinen Strongyliden auftreten können, ist die Überprüfung der anthelminthischen Wirksamkeit (z. B. mit dem Eizahlreduktionstest) zu empfehlen.

Pyrantel ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Bentley et al. (1978) (181) sowie Courtney und Roberson (1995) (182) stellten fest, dass tragende Stuten mit Pyrantel behandelt werden können. Bei einer 20-fachen Überdosierung traten in keinem Fall Nebenwirkungen auf.

Auch in der Produktinformation von Banminth[®], Pfizer, und Jernadex[®], Virbac, wird darauf hingewiesen, dass das Medikament ohne Bedenken an tragende Stuten verabreicht werden kann.

Banminth[®], Pfizer, sowie Jernadex[®], Virbac, können, laut Produktinformationen, an tragende Stuten verabreicht werden.

Pyrantel kann bei der tragenden Stute frei eingesetzt werden.

9.1.1.5. Diethylcarbamazin

Diethylcarbamazin ist ein Piperazinderivat welches oral oder intramuskulär appliziert werden kann. Weil es nur in hohen Dosen und bei adulten Formen auch nur fragwürdig wirksam ist, ist der Wirkstoff in der Veterinärmedizin in den Hintergrund getreten.

Diethylcarbamazin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwen-

Die Anwendung von Diethylcarbamazin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Diethylcarbamazin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapie-notstand ein Diethylcarbamazin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Laut Ungemach (1994) (183) scheint der Wirkstoff keine mutagenen und teratogenen Eigenschaften zu besitzen.

Die Hersteller machen zur Anwendung in der Trächtigkeit keine Angaben.

Die Behandlung der trächtigen Stute mit Diethylcarbamazin darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

9.1.2. Praziquantel

Praziquantel ist ein spezielles Cestodenmittel. Es ist das Mittel der Wahl bei einem Cestodenbefall. Es wirkt taeniacid indem es das Tegument schädigt, in den Stoffwechsel der Parasiten eingreift und auch zum Absterben des Scolex führt.

Praziquantel kommt bei der Behandlung von Mischinfektionen mit Cestoden, Nematoden und Arthropoden zum Einsatz, die durch adulte und immature Stadien von Rund-, Lungen- und Bandwürmern hervorgerufen werden. Außerdem werden Dassellarven erfasst.

Praziquantel ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Praziquantel ist weder embryotoxisch, noch fetotoxisch oder teratogen (184 Froberg 1984). Praziquantel kann in jedem Stadium der Trächtigkeit angewendet werden (180 Manger 1991).

Im Beipackzettel von Equest[®], Pfizer, wird angegeben, dass das Medikament nicht bei der tragenden Stute angewendet werden soll. Equimax[®], Virbac, hingegen kann, laut Beipackzettel, sicher während der Trächtigkeit angewendet werden.

In der Produktinformation von Droncit[®], Bayer Vital, ist zu lesen, dass Studien an Ratten und Kaninchen keine Hinweise auf teratogene, embryo- oder maternotoxische Effekte nach der Anwendung von Praziquantel in der therapeutischen Dosis ergaben. Es wird darauf hingewiesen, dass die Sicherheit dieses Tierarzneimittels nach der Behandlung von trächtigen Stuten nicht untersucht worden ist. Aus diesem Grund raten Bayer Vital sowie Pfizer und Virbac dazu, ihre Produkte, Droncit[®], Equest[®] sowie Equimax[®], bei trächtigen Stuten nur nach vorheriger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einzusetzen.

Die Behandlung der trächtigen Stute mit Praziquantel darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

9.1.3. Triclabendazol

Das Benzimidazol Triclabendazol ist das Mittel der Wahl bei der Behandlung des Trematodenbefalls. Es wirkt bereits bei geringer Dosierung gegen alle Altersstufen der Leberegel.

Das Endoparasitikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Triclabendazol erwies sich in Ratten weder teratogen noch embryotoxisch (180 Manger 1991).

Novartis gibt in der Produktionformation von Fasinex[®] an, dass Triclabendazol in den zwei Monaten vor dem Geburtstermin nicht angewendet werden darf.

Die Behandlung der trächtigen Stute mit Triclabendazol darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

9.2. Haemoprotozoika

Haemoprotozoika zählen zu den Antiprotozoika und werden zur Therapie, Pro- und Metaphylaxe von Infektionen durch Haemoprotozoen eingesetzt.

9.2.1. Isometamidium

Dieser gegen Trypanosomen eingesetzte Wirkstoff gehört zur Gruppe der Amino-phenanthridine.

Isometamidium wird zur Behandlung der equinen protozoären Myeloenzephalitis (EPM) eingesetzt.

Isometamidium ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Isometamidium bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit, mit Ausnahme der Schlachtequiden (Positivliste) nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Isometamidium als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Isometamidium haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Trächtigkeit.

Aufgrund fehlender Erfahrungen sollte Isometamidium nur nach strengster Indikationsstellung bei der tragenden Stute angewendet werden.

9.2.2. Imidocarb

Imidocarb gehört zur Gruppe der Carbanilide und wird zur Therapie und Prophylaxe der Babesiose eingesetzt.

Das Protozoikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Imidocarb als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Imidocarb haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung in der Trächtigkeit.

Die Wirkung und Sicherheit von Imidocarb bei trächtigen Tieren ist nicht untersucht. Daher darf eine Anwendung in diesem Fall nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

9.2.3. Phenamidin

Das Benzamidin wird zur Bekämpfung von Babesien eingesetzt.

Phenamidin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Phenamidin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Phenamidin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Phenamidin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung während der Trächtigkeit.

Aufgrund fehlender Erfahrungen sollte Phenamidin nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

9.2.4. Suramin

Die Naphthylaminosulfonsäure Suramin wird gegen Trypanosomen eingesetzt.

Suramin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Suramin als wirksamer Bestandteil enthalten ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung während der Trächtigkeit.

Aufgrund fehlender Erfahrungen sollte Suramin nur nach strengster Indikations-

stellung angewendet werden.

9.3. Macrolide

Macrolide kommen als Endectocide, also gegen Endo- und Ektoparasiten, zum Einsatz. Zu dieser Gruppe zählen die Avermectine und Milbemycine.

9.3.1. Ivermectin

Ivermectin ist ein makrozyklisches Lacton oder Makrolid aus der Gruppe der Avermectine, die Stoffwechselprodukte der *Streptomyces avermitilis* darstellen.

Ivermectin wird eingesetzt zur Behandlung von Nematoden- oder Arthropodeninfestationen, die durch große Strongyliden, kleine Strongyliden, Ascariden, Pfliemenschwänzen, Nacken- und Fadenwürmer und Magen-Dassellarven verursacht werden.

Das Endo- und Ektoparasitikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Scarratt et al. (1991) (6) berichten von einer 13-jährigen Fallabella-Ponystute, die im achten Trächtigkeitsmonat mit Ivermectin behandelt wurde. Drei Monate später wurde ihr gesundes Fohlen geboren. Ivermectin ist weder embryotoxisch noch teratogen (180 Manger 1991). Die sechsmalige orale Gabe von 0,6 mg/kg im Abstand von jeweils zwei Wochen während der Organogenese und frühen Trächtigkeit hatte keinen negativen Einfluss auf Stute und Fohlen. Die intramuskuläre Gabe von 0,6 mg/kg sechs- bis siebenmal in zweimonatigen Intervallen während den letzten zwei Trimestern der Trächtigkeit hatte ebenfalls keine negativen Auswirkungen auf Stute und Fohlen.

In der Packungsbeilage von Animec[®] (MEDISTAR) ist zu lesen, dass das Präparat Stuten in allen Phasen der Trächtigkeit verabreicht werden kann. Auch bei der Anwendung von Diapec[®] (Albrecht) bei tragenden Stuten sind keine Nebenwirkungen aufgetreten. Die Präparate Equimax[®] (Virbac), Eraquell[®] (Virbac), Hip-

pomectin[®] (aniMedica) und Vectin[®] (Intervet) können laut Herstellerangaben ebenfalls während der Trächtigkeit eingesetzt werden. Für Eqvalan[®] (Merial) und Furexel[®] (Janssen Animal Health) erbrachten Untersuchungen an Labortieren für Ivermectin in der empfohlenen therapeutischen Dosierung keine Anhaltspunkte für teratogene oder embryotoxische Wirkungen. Die Unbedenklichkeit der Präparate während der Trächtigkeit ist jedoch nicht belegt. Die Medikamente sollten daher bei trächtigen Stuten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse durch den Tierarzt eingesetzt werden. Merial rät aufgrund nicht ausreichender Untersuchungen davon ab, Ivomec P[®] bis zum 46. Trächtigkeitstag anzuwenden.

Ivermectin kann bei der trächtigen Stute, insbesondere ab dem Fetalstadium, frei eingesetzt werden.

9.3.2. Moxidectin

Moxidectin ist ein makrozyklisches Lacton aus der Gruppe der Milbemycine. Es ist ein Breitspektrum-Antiparasitikum das gegen eine Vielzahl von Endo- und Ektoparasiten wirkt.

Moxidectin ist indiziert zur Behandlung von Infektionen mit großen Strongyliden und kleinen Strongyliden (adulte Formen und larvale Darmlumenstadien). Gegen sich entwickelnde enzystierte Larven von kleinen Strongyliden zeigt der Wirkstoff eine moderate Wirkung von ca. 80%. Außerdem wirkt er gegen Spulwürmer (*Parascaris equorum*), *Oxyuris equi*, *Habronema auscae* und *Gasterophilus*.

Das Endo- und Ektoparasitikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Die subkutane Applikation von Moxidectin in dreifacher Überdosierung (0,6 mg/kg) an Kühe nach der Ovulation hatte keinen negativen Einfluss auf die Entwicklung in der frühen Embryonalphase (185 Rae et al. 1994).

Fort Dodge Veterinär gibt in der Produktinformation an, dass sich Equest Orales Gel[®] als sicher in der Anwendung bei der trächtigen Stute erwiesen hat, während

Equest Pramox[®] (Pfizer) hingegen nicht bei der tragenden Stute angewendet werden darf.

Moxidectin kann nach strenger Indikationsstellung bei der trächtigen Stute angewendet werden.

9.4. Permethrin

Das Ektoparasitikum Permethrin ist ein Insektizid und Akarizid aus der Gruppe der Pyrethroide. Das Kontakt- und Fraßgift hat ein sehr breites Wirkungsspektrum.

Permethrin wird eingesetzt zur Abwehr und Vernichtung von Fliegen (Gesichtsfiegen oder Augenfliegen, *Musca autumnalis*; Kopffliege, *Hydrotaea* spp.) und Regenbremsen (*Haematopota* spp.) auf der Weide und während des Reitens.

Das Ektoparasitikum ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Bei Pferden, die zur Schlachtung bestimmt sind, ist nach der letztmaligen Behandlung eine Wartezeit von sechs Monaten für essbare Gewebe und Milch einzuhalten. Für die Arzneimittelbehandlung besteht eine Dokumentationspflicht im Equidenpass (Teil III B). Bei Pferden, die nicht zur Schlachtung bestimmt sind, entfallen die Angaben zur Wartezeit und die Eintragung der Arzneimittelbehandlung im Equidenpass (Teil III B) kann fakultativ erfolgen.

Das Committee for veterinary medical products gibt an, dass Permethrin keine teratogenen oder embryotoxischen Eigenschaften besitzt. Nach Ungemach (1994) (183) kann der Wirkstoff bei tragenden Tieren angewendet werden.

Wellcare Emulsion[®], Intervet kann laut Produktinformation, auch während der Gravidität angewendet werden.

Permethrin ist bei der tragenden Stute frei einsetzbar.

10. Bronchial wirksame Medikamente

Bronchial wirksame Medikamente beseitigen Bronchospasmen, Schleim und andere Atemhindernisse, andere stellen die tracheobronchiale Clearance wieder her. Bei einer Atemdepression aktivieren sie die Atmung. Zu ihnen zählen die Expektorantien, die Analeptika und die Bronchospasmolytika.

10.1. Mucolytika

Mucolytika zählen zu den Expektorantien. Sie fördern den Auswurf von Bronchialsekret indem sie die Transportfähigkeit des Schleims fördern. Mucolytika kommen als Acetylcystein, Bromhexin und Dembrexin zum Einsatz.

10.1.1. Acetylcystein

Acetylcystein fördert bei Atemwegserkrankungen mit feststehendem Auswurf die Schleimlösung.

Acetylcystein wird eingesetzt zur sekretolytischen Behandlung bronchopulmonaler Erkrankungen (z.B. chronisch-obstruktive Bronchitis), die mit abnormer Sekretbildung und Mukostase einhergehen.

Acetylcystein ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Studien mit 17-facher therapeutischer Dosierung haben bei Kaninchen und Ratten keine teratogenen oder embryotoxischen Effekte bewirkt (187 Plumb 1999).

CP-Pharma berichtet in der Produktinformation von Equimucin[®] auch davon, dass Laborstudien an Ratten und Kaninchen keinen Hinweis auf teratogene Effekte erbracht haben. Die Sicherheit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit bei Pferden wurde bisher jedoch nicht untersucht. Die Anwendung sollte in diesem Fall daher nur nach einer Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses durch den verantwortlichen Tierarzt erfolgen.

Acetylcystein kann nach strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute eingesetzt werden.

10.1.2. Bromhexin

Bromhexin ist ein Expektorans, das gegen festsitzenden Husten eingesetzt wird.

Bromhexin wird eingesetzt bei der Behandlung von Erkrankungen der oberen Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten Schleimbildung einhergehen.

Bromhexin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Laut Bioptivet und Boehringer Ingelheim (Bisolvon[®]) wurden Studien mit Bromhexin an trächtigen Labortieren durchgeführt. Dabei ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Bromhexin. Es wurde auch kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit festgestellt.

Wegen bisher unzureichender Erfahrungen sollte die Anwendung während der Trächtigkeit der Stute nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

10.1.3. Dembrexin

Das Expektorans Dembrexin weist eine sekretomotorisch wirksame Komponente auf.

Dembrexin wird angewendet zur sekretolytischen Therapie bei Erkrankungen der Atemwege, die mit einer vermehrten Sekretion hyperviskösen Schleims einhergehen, wie katarrhalische Entzündungen der oberen Luftwege, akute, subakute und chronische Bronchitis.

Dembrexin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Laut Pharmaindustrie ergaben Teratogenitätsstudien an Ratten und Kaninchen keine Hinweise auf teratogene Effekte. Im Beipackzettel von Venti Plus[®], Boehringer Ingelheim, ist zu lesen, dass die Behandlung bei tragenden Stuten ein bis zwei Tage vor dem errechneten Geburtstermin oder bei Anzeichen der nahenden

Geburt abgebrochen werden sollte.

Wegen bisher unzureichender Erfahrungen sollte die Anwendung während der Trächtigkeit der Stute nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

10.2. Analeptika

Analeptika haben eine stimulierende Wirkung auf das medulläre Atemzentrum und führen so zu einer verstärkten Atmung. Sie kommen zum Einsatz bei der Neugeborenenasphyxie und bei Vergiftungen mit atemlähmenden Stoffen.

10.2.1. Lobelin

Lobelin ist ein nikotinähnlich wirkendes Alkaloid mit abgeschwächter zentraler und peripherer Wirkung. Es kommt in Kraut und Samen des Indianertabaks (*Lobelia inflata*) vor. Seine Wirkung beruht auf der Beschleunigung und Vertiefung der Atmung.

Lobelin wird angewendet bei der Neugeborenenasphyxie, sowie bei einer temporären Lähmung des Atemzentrums durch Narkotika (Narkosezwischenfälle), Hypnotika, Vergiftungen und als diagnostisches Hilfsmittel bei der Auskultation der Atmungsorgane des Pferdes.

Lobelin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Lobelin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Lobelin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Boehringer Ingelheim macht keine Angaben zur Anwendung des seit 7.2.2004 nicht mehr verkehrsfähigen Produktes Lobelin Ingelheim[®] während der Gravidität.

Wegen bisher unzureichender Erfahrungen sollte die Anwendung während der Trächtigkeit der Stute nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

10.2.2. Theophyllin

Das Methylxanthin Theophyllin stimuliert erst in höheren Dosen das Stammhirn mit entsprechender Wirkung auf Atmung und Kreislauf. Die schwache Wirkung der Substanz reicht nicht aus, um eine Atem- und Kreislaufdepression bei Narkosezwischenfällen aufzuheben. Theophyllin ist somit als Atemanaleptikum nicht geeignet.

Theophyllin ist in der Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Theophyllin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Theophyllin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Georges und Deneff (1968) (188) beobachteten bei Mäusen und Ratten unter sechs- bis 25-facher therapeutischer Dosis vermehrt Fehlbildungen, v.a. Gaumenspaltbildungen und Skelettanomalien. Dabei ließ sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachweisen. Theophyllin passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut annähernd 100% der maternalen Serumkonzentration. In Tierversuchen hat sich Theophyllin bei der Ratte als nicht teratogen erwiesen. Bei der Maus induzierte es sowohl Gaumenspalten als auch Missbildungen der Extremitäten und Zehen. Es gibt weiterhin Hinweise, dass Theophyllin möglicherweise bei Individuen mit einer erhöhten Suszeptibilität kardiovaskulär teratogen ist. Sympathomimetische Effekte beim Feten können auftreten. Beim Menschen sind bisher keine Fehlbildungen bekannt geworden, die mit einer Theophyllin-Exposition in Zusammenhang stehen könnten. Es liegen jedoch keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung während der Gravidität vor. Aufgrund der diaplazentaren Übertragung müssen Neugeborene sorgfältig auf Theophyllinwirkung überwacht werden. Die Wehentätigkeit kann durch Minderung der Uteruskontraktilität gehemmt werden.

Die Pharmaindustrie empfiehlt eine strenge Indikationsstellung.

Wegen bisher unzureichender Erfahrungen sollte die Anwendung während der Trächtigkeit der Stute nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

10.3. Clenbuterol

Clenbuterol ist das Bronchospasmolytikum, das beim Pferd am häufigsten angewendet wird. Clenbuterol gehört zu den beta₂-selektiven Sympathomimetika. Diese erhöhen den mukoziliären Schleimbildungsumsatz und bewirken zudem auch eine Bronchodilatation, die in der Folge auch ein erleichtertes Husten ermöglicht.

Clenbuterol wird angewendet bei Atemwegserkrankungen, die mit Bronchospasmen einhergehen, wie subakute und chronische Bronchitis und Bronchiolitis, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und unterstützend bei akuter Bronchitis und Bronchopneumonie. Clenbuterol darf nur bei Equiden zur Behandlung von Atemwegserkrankungen angewendet werden.

Das auf das autonome Nervensystem wirkende Clenbuterol ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Bei Equiden, die zur Schlachtung vorgesehen sind, ist ein Abgabebeleg gemäß § 13 Abs. 1 der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) auszustellen.

Card und Wood (1995) (47) untersuchten die Wirkung von Clenbuterol auf den Uterustonius und die maternale und fetale Herzfrequenz. Sie verabreichten vier tragenden Stuten an den Trächtigkeitstagen 30, 40, 50 und 60 und anschließend bis zur Geburt einmal monatlich 300µg Clenbuterol intravenös. Die letzte Applikation erhielten sie kurz vor der Geburt. Dies wurde daran festgemacht, dass die Calcium- und Magnesiumkonzentration (120ppm) im Milchdrüsensekret mit Teststreifen gemessen wurde. Die fetale und maternale Herzfrequenz und der Uterustonius wurden nach der Applikation palpirt und die Werte aufgezeichnet. Bei Stute und Fohlen wurde immer eine kurzzeitige Tachycardie nach der Medikamentengabe verzeichnet. Der Uterustonius in Ruhe veränderte sich in der Frühträchtigkeit nach der Medikamentengabe rasant. Die Uterusrelaxation nach der Clenbuterolgabe war in der weiter fortgeschrittenen Trächtigkeit, wenn der Uterustonius physiologischer Weise abnimmt, weniger signifikant. Die Uteruser-schlaffung fand innerhalb von drei Minuten nach der Medikamentengabe statt und dauerte bis zu 120 Minuten an. Die Autoren schlossen daraus, dass Clenbuterol während der gesamten Trächtigkeit geeignet ist, eine Erschlaffung des Uterus auszulösen. Alle Stuten gebaren zum Geburtstermin gesunde, lebende Fohlen. In ei-

ner Studie von McGladdery und Rossdale (1991) (87) erhielten vier Stuten insgesamt 30 mg Clenbuterol. Sie waren zwischen dem 294. und 296. Tag tragend. Per transabdominalem Ultraschall oder Elektrokardiographie wurde die fetale Herzfrequenz vor und nach der Medikamentengabe gemessen. Dabei zeigten sich nur minimale Veränderungen. Die Autoren schlossen darauf, dass Clenbuterol nur eine geringe Wirkung auf die fetale Herzfrequenz hat. Die Herzfrequenz entsprach der der Kontrollgruppe. Vandeplassche (1987) (91) berichtet von Stuten mit uteriner Dorsoretroflexion, die sich in der Zeit zwischen dem siebten und elften Trächtigtkeitsmonat ereignete. Er behandelte sie mit 200 µg Clenbuterol langsam intravenös oder intramuskulär. Die Kolikanzeichen verschwanden daraufhin innerhalb von 15 Minuten und die Feten wurden per rectum in eine anteroventrale Lage zurückverlagert. In manchen Fällen reichte dazu bereits die erste Injektion aus, in anderen Fällen mussten Injektionen für ein bis zwei Tage im Abstand von drei bis sechs Stunden wiederholt werden. Die physiologische Geburtsposition der Feten wurde dabei in allen Fällen wiederhergestellt. Er empfiehlt weiterhin innerhalb von 24 Stunden nach einer durchgeführten Uterustorsionskorrektur die Behandlung mit Clenbuterol, falls der Fetus am Leben ist. Palmer et al. (2002) (189) berichten von der Wirkung von Clenbuterol in der späten Trächtigkeit. Dreißig trächtige Ponystuten, die zeitgleich besamt worden waren, nahmen an dieser Studie teil. Ab dem 320. Trächtigkeitstag wurden Elektrolytveränderungen des Euters mithilfe eines Calcium-Teststreifens gemessen. Mit der Behandlung wurde begonnen sobald die Calciumkonzentration den maximalen Wert von 13 mMol erreicht hatte. Die Stuten wurden mit verschiedenen Dosen Clenbuterol intravenös behandelt. Sechs Stuten erhielten eine Dosis von 0,6 mg, fünf Stuten 1 mg, und vier weitere Stuten wurden mit 1,5 mg behandelt. Fünfzehn Kontrollstuten wurden mit Kochsalzlösung behandelt. Alle Stuten erhielten bis zur Geburt einmal täglich um 22.00 Uhr eine Injektion. Es wurde zwischen den verschiedenen Gruppen kein Unterschied in der Länge der Tragezeit, Häufigkeit der Behandlung oder in der Zeit bis zur Geburt nach der letzten Injektion gesehen. Die Behandlungsdosis hatte in dieser Hinsicht keinen Einfluss. Es war jedoch auffällig, dass die Stuten mit den geringeren Dosierungen (0,6 und 1 mg) keine Nebenwirkungen zeigten, während die Stuten die mit 1,5 mg behandelt wurden vorübergehend Bauchschmerzen zeigten und schwitzten. Alle Fohlen, bis auf eines, das nach einer Dystokie verstarb, waren klinisch unauffällig. Die Autoren schlossen darauf, dass Clenbuterol bei physiologisch fohlenden Stuten zum Geburtstermin nicht in der Lage ist, das

Einsetzen der Myometriumskontraktionen zu verhindern. Die behandelten Stuten fohten in dieser Studie früher am Abend als die Stuten der Kontrollgruppe. Die Autoren vermuteten, dass der relaxierende Effekt von Clenbuterol die Cervixrelaxation und daraufhin die Geburt gefördert haben könnte. Sie sind der Ansicht dass die Substanz beim Pferd, wegen seiner mangelnden Fähigkeit die Geburt zu verschieben und der aufgetretenen Nebenwirkungen, nur von geringem Nutzen ist. De Nooij (1984) (190) führte an einer Shetlandponystute eine Fetotomie durch, nachdem diese mit Clenbuterol behandelt worden war. Durch die hervorgerufene Uterusrelaxation wurde die Manipulation am Fetus erleichtert. Nach der Injektion wurden keine negativen Auswirkungen bei der Stute beobachtet. Bostedt (1988) (57) untersuchte, ob mit Clenbuterol eine für die Praxis akzeptable Tokolyse erzielt werden kann. Dazu verabreichte er 21 tragenden Stuten zur Relaxation des Uterus bei auftretenden Geburtsstörungen in der fortgeschrittenen Gravidität oder im peripartalen Zeitraum 0,3 mg Clenbuterol. Neun Stuten litten unter einer Dorsoflexio uteri ante partum. Bei sechs von ihnen wurde durch die einmalige Gabe eine sofortige Wirkung erzielt. Eine weitere Stute erlitt zusätzlich eine Darmperforation, die sich erst nach der Relaxation zeigte. Wieder eine andere Stute verstarb aufgrund schwerer Stoffwechselstörungen und eine dritte hatte 14 Tage nach der Dorsoflexio einen Streptokokkenabort. Der Autor empfiehlt bei einer Dorsoflexio uteri ante partum den Einsatz von Clenbuterol. Durch die folgende Relaxation des Myometriums kann der Zustand anschließend behoben werden und der Uterus sinkt wieder in seine tief abdominale Position zurück. Drei weitere Stuten hatten vorzeitige Wehen bei geschlossener Cervix. Nach erfolgter Clenbuterolgabe legte sich sofort die äußere Unruhe und der zuvor kontrahierte Uterus entspannte sich. Alle drei Stuten gebaren zu späteren Zeitpunkten lebende Fohlen. Von fünf Stuten mit Abortus imminens brachten nur zwei lebende Fohlen zur Welt. Die anderen drei erlitten Aborte, zwei waren mit Zwillingen tragend und die dritte erlitt einen Streptokokkenabort. Vier weitere Stuten wurden wegen einer Torsio uteri operiert. Bei allen vier Stuten konnte der Uterus mit Clenbuterol postoperativ ruhiggestellt werden. Alle vier Stuten gebaren zum errechneten Termin gesunde Fohlen. Riepe (1981) (191) berichtet von der Anwendung von Clenbuterol bei einer Stute deren Fohlen eine Kopfseitenhaltung aufwies. Nach Injektion von 0,45 mg Clenbuterol intravenös kam es zur vollständigen Tokolyse, die die Berichtigung der Haltungsanomalie erleichterte. Boening und Leendertse (1993) (21) behandelten neun hochträchtige Stuten mit Uterusverlagerung, Abor-

tus imminens und Uterustorsion postoperativ mindestens zehn Tage lang mit 0,3 mg Clenbuterol. Drei Stuten abortierten. Die Autoren empfanden den Einsatz von Clenbuterol bei Stuten mit verlagertem Uterus und daraus resultierenden Schmerzen als hilfreich. Zusätzlich erleichterte ihnen der Wirkstoff in einigen Fällen mit fortgeschrittener Trächtigkeit die rektale Untersuchung. Clenbuterol kann als potentes Uterusrelaxans eingesetzt werden, um die Wehen zu reduzieren oder zu verhindern. Legt man eine Stute zum Kaiserschnitt nach einer Clenbuterolbehandlung in Narkose kann dies zu Schwierigkeiten führen. In Kombination mit einer Halothan-Narkose kann es zu erhöhtem Blutverlust während der Operation kommen, sowie zu einer ventrikulären Arrhythmie. Außerdem führt Clenbuterol zu einer peripheren Vasodilatation, was einen verminderten Blutdruck und eine reduzierte Uterusdurchblutung nach sich ziehen kann (12 Wilson 1994).

In den Produktinformationen von Equipulmin[®], CP-Pharma und Ventipulmin[®], Boehringer Ingelheim ist angeführt, dass die Behandlung bei tragenden Stuten ein bis zwei Tage vor dem errechneten Geburtstermin oder bei Anzeichen der nahenden Geburt abgebrochen werden sollte, da der Wirkstoff wegen seiner wehenhemmenden Eigenschaft den Geburtsverlauf beeinflussen könnte.

Clenbuterol ist bei der tragenden Stute frei einsetzbar.

11. Pharmaka der Niere

Diuretika und Antidiuretika zählen zu den Pharmaka mit Wirkung auf die Nieren.

11.1. Diuretika

Diuretika fördern die Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten aus dem Organismus.

11.1.1. Benzothiadiazine

Benzothiadiazine sind harntreibende Substanzen. Es werden dabei mehr Elektro-

lyte als Wasser, also hypertoner Urin, ausgeschieden.

Benzothiadiazine haben bei einer schwangeren Frau zu Elektrolytimbalancen des Neugeborenen geführt (62 Mirkin 1973).

11.1.1.1. Bendroflumethiazid

Bendroflumethiazid ist bereits in sehr geringen Dosen wirksam.

Bendroflumethiazid kann bei Herz- und Nierenerkrankungen angewendet werden, außerdem bei portalen Stauungen und präpartalen Ödemen an Euter und Gesäuge.

Bendroflumethiazid ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Bendroflumethiazid bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Bendroflumethiazid als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapie-notstand ein Bendroflumethiazid haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Der Einsatz von Bendroflumethiazid bei der schwangeren Frau kann beim Neugeborenen zu Bradykardie, Hypotonie, Hypoglykämie und Atemdepression (neonatale Asphyxie) führen. Deshalb sollte eine Therapie 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Andernfalls müssen die Neugeborenen bis 72 Stunden nach der Entbindung sorgfältig überwacht werden. Bendroflumethiazid ist plazentagängig. In der Amnionflüssigkeit sind erhöhte Harnsäure- und Kreatininkonzentrationen nachweisbar. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushaltes der Schwangeren auf den Feten sowie eine verminderte Plazentadurchblutung sind möglich. Bei Exposition in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen, laut Hersteller, eine Thrombozytopenie durch Thiazide ausgelöst werden. Deshalb sieht die Pharmaindustrie bei der Anwendung von Bendroflumethiazid in der Gravidität eine Kontraindikation.

Die Anwendung von Bendroflumethiazid bei der tragenden Stute kann nicht empfohlen werden.

11.1.1.2. Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist eine harntreibende Substanz aus der Gruppe der Thiazid-Diuretika, als deren Prototyp es gilt.

Hydrochlorothiazid wird bei Herz- und Nierenerkrankungen angewendet. Außerdem bei portalen Stauungen und präpartalen Ödemen an Euter und Gesäuge.

Hydrochlorothiazid ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Hydrochlorothiazid als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Hydrochlorothiazid haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Substanz ist plazentagängig. In der Amnionflüssigkeit sind erhöhte Harnsäure- und Kreatininkonzentrationen nachweisbar. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushaltes der Schwangeren auf den humanen Feten sowie eine verminderte Plazentadurchblutung sind möglich. Bei Exposition in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie durch Thiazide ausgelöst werden. Eine längere Exposition im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kann, laut Hersteller, Toxizitäten beim Fötus (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnie, verzögerte Ossifikation des Schädels) und beim Neugeborenen (neonatales Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) herbeiführen. Die Pharmaindustrie fordert während des ersten Trimenons eine strenge Indikationsstellung und spricht für das zweite und dritte Trimenon eine Kontraindikation aus.

Selectavet und Vetoquinol machen in der Produktinformation von Diurisel® keine Angaben zur Anwendung des Präparates in der Trächtigkeit. Das Produkt ist seit dem 1.7.2003 nicht mehr verkehrsfähig.

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid bei der tragenden Stute kann nicht empfohlen werden.

11.1.2. Schleifendiuretika

Schleifendiuretika führen, durch ihre Wirkung auf die Henlesche Schleife, zur Ausscheidung von isoosmotischem Urin. Sie sind harnfördernd.

11.1.2.1. Bumetanid

Bumetanid gehört zur Gruppe der Schleifendiuretika. Der Wirkstoff ist ein extrem potentes Diuretikum.

Bumetanid hat in der Veterinärmedizin bisher keine große Bedeutung erlangt.

Bumetanid ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Bumetanid bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Bumetanid als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Bumetanid haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung bei der tragenden Stute liegen nicht vor, weswegen die Pharmaindustrie die Anwendung des Wirkstoffes als kontraindiziert ansieht.

Der Einsatz von Bumetanid darf bei der graviden Stute nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

11.1.2.2. Furosemid

Furosemid gehört zur Gruppe der Schleifendiuretika. Es ist ein extrem starkes Diuretikum mit einer schnell einsetzenden aber relativ kurzen Wirkung.

Furosemid wird unterstützend eingesetzt in Fällen, in denen durch erhöhte Diurese/Salurese Flüssigkeitsansammlungen infolge Erkrankungen des Herzens, der Leber, der Niere oder sonstiger Ursachen aus Geweben, Leibeshöhlen, Gelenken, Sehnenscheiden usw. schneller resorbiert werden sollen.

Furosemid ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Roby et al. (1986) (58) berichten von einer 15-jährigen Warmblutstute, im fünften Monat tragend, die aufgrund des Verdachts auf Lungenödem einmalig mit 500 mg Furosemid intravenös behandelt wurde. Acht Tage später wurde sie euthanasiert. Bei der Sektion befanden sich im Uterus zwei normal entwickelte Feten.

Im Beipackzettel von Dimazon[®], Intervet, ist zu lesen, dass das Präparat bei trächtigen Tieren angewendet werden kann.

Furosemid kann bei der tragenden Stute frei eingesetzt werden.

11.2. ADH (Antidiuretisches Hormon)

Das im Hypothalamus gebildete und im Hypophysenhinterlappen gespeicherte Hormon hat eine antidiuretische Wirkung. Wegen seiner in höheren Dosen gefäßverengenden Wirkung wird es auch Vasopressin genannt.

Vasopressin wird bei einer Unterfunktion des Hypophysenhinterlappens zur Behandlung des daraus resultierenden Diabetes insipidus eingesetzt.

Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH) ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen ADH als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Mög-

lichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Vasopressin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

In einer Diskussionsrunde (192 Purvis 1972) berichtet Purvis, dass er zur Geburtseinleitung ADH verwendet. Britton ergänzt, man dürfe den Wirkstoff erst anwenden, wenn die Cervix dilatiert ist, da man andernfalls eine Uterusruptur provozieren könne. Kroker hingegen führt an, dass er den Einsatz von ADH bei trächtigen Tieren als kontraindiziert empfindet.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von Vasopressin in der Trächtigkeit.

Der Einsatz von Vasopressin bei der tragenden Stute wird nicht empfohlen.

12. Endokrin wirksame Medikamente

Hormone kommen therapeutisch dann zum Einsatz, wenn die endogene Hormonsekretion nicht ausreichend ist. Ohne Therapie würden die Zielzellen in eine Unterfunktion rutschen.

12.1. Hypophysenhormone

Die Hypophysenhormone werden entweder im Hypophysenhinterlappen oder dem Hypophysenvorderlappen gebildet.

12.1.1. ACTH (Adenocorticotrophes Hormon)

ACTH, ein Hormon aus dem Hypophysenhinterlappen, stimuliert die Nebennierenrinde (Zona fasciculata) und somit die Synthese und die Ausschüttung endogener Glukokortikoide.

ACTH wird zur Funktionsprüfung der Nebennierenrinde bei Verdacht auf Hypo- sowie Hyperadrenokortizismus verwendet.

ACTH ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Corticotropin (adenocorticotrophes Hormon, ACTH) als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Corticotropin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtMG 1981) untersagt ist.

Ousey et al. (1998) (195) injizierten equinen Feten transabdominal ab dem 300. Trächtigkeitstag über drei Tage hinweg täglich ein Depot-Corticotropin von 1 mg. Die Stuten gebaren voll entwickelte lebende Fohlen. Allerdings abortierten auch 33% der Stuten. In einer anderen Studie (196 Ousey et al. 2000) wurde Stuten ab dem 300. Trächtigkeitstag 4-5 mg Depot-Corticotropin intramuskulär verabreicht. Dies führte zur frühzeitigen Ausreifung der Feten, war jedoch nicht 100% effektiv. Silver et al. (1991) (194) infundierten, bevor der deutliche Anstieg der fetalen Cortisonkonzentration physiologisch stattfinden konnte, einem katheterisierten Ponyfetus am 315. Trächtigkeitstag ACTH. Vier Tage darauf wurde das gesunde Fohlen geboren. Ousey (2006) (197) berichtet von drei hochtragenden Vollblutstuten, bei deren Feten ohne Behandlung nur eine geringe Überlebenschance bestanden hätte. Es wurde eine intrafetale Depot-Corticotropin-Behandlung mit je 1 mg durchgeführt. Alle drei Stuten wurden aufgrund schwerer Erkrankungen bei der Geburt oder kurz darauf euthanasiert. Die erste Stute litt unter chronischer Hufrehe. Ihr Fohlen wurde am 337. – 339. Trächtigkeitstag mit 1 mg Depot-Corticotropin behandelt, am 341. Tag wurde die Geburt eingeleitet. Das Fohlen hatte einen sehr hohen Cortisolspiegel. Es überlebte dank intensiver Pflege. Die zweite Stute litt an eosinophiler granulomatöser Enteritis. Ihr Fohlen wurde am 368. und 370. Tag behandelt und am 372. Tag aufgrund einer frühzeitigen Plazentaablösung tot geboren. Die dritte Stute hatte eine Beinverletzung. Ihr Fohlen wurde vom 314. – 316. Tag behandelt. Es wurde am 331. Tag per Sectio geboren, entwickelte aber eine Gelenksepsis und wurde nach zehn Tagen euthanasiert. Christiansen et al. (2005) (129) berichten, dass intrafetale Injektionen mit ACTH

die fetale Reifung beim Pferdefetus verbessern, allerdings mit einem hohen Abortrisiko behaftet sind.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von ACTH[®] in der Trächtigkeit. Das Präparat ist seit dem 1.7.2003 nicht mehr verkehrsfähig.

Während der Trächtigkeit der Stute sollte ACTH nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

12.1.2. TSH (Thyreotropin)

Thyreotropin ist ein Hormon, das im Hypophysenvorderlappen produziert wird und stimulierend auf das Wachstum, die Jodaufnahme und die Schilddrüsenhormonproduktion der Schilddrüse wirkt.

TSH kann bei Schilddrüsenunterfunktion oder nach einer operativen Entfernung der Schilddrüse angewendet werden.

Thyreotropin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Thyreotropin, TSH, bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Thyreotropin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein TSH haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von TSH in der Trächtigkeit.

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung bei der tragenden Stute liegen nicht vor, daher sollte Thyreotropin nur nach strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute zum Einsatz kommen.

12.1.3. TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon)

TRH wird als Freisetzungshormon im Hypothalamus gebildet. Im Vorderlappen stimuliert es die Bildung und die Ausschüttung von Prolaktin und TSH, dem

Schilddrüsen-stimulierenden Hormon. Über TSH stimuliert das TRH damit auch die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone T₄ und T₃ in der Schilddrüse.

TRH wird als Diagnostikum zur Bestätigung von Störungen der Schilddrüse und der Hypophyse angewendet.

Thyreotropin-Releasing-Hormon ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Thyreotropin-Releasing-Hormon bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit, mit Ausnahme der Schlachtequiden (Positivliste), nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Thyreotropin-Releasing-Hormon als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Thyreotropin-Releasing-Hormon haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von TRH in der Trächtigkeit.

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung bei der tragenden Stute liegen nicht vor, daher sollte TRH nur nach strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute zum Einsatz kommen.

12.2. Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone Triiodthyronin und Thyroxin werden in den Follikelzellen der Schilddrüse gebildet. Die Schilddrüsenhormone spielen eine wichtige Rolle für den Energiestoffwechsel und das Wachstum einzelner Zellen und des Gesamtorganismus und sind somit zwingend lebensnotwendig.

Schilddrüsenhormone kommen zum Einsatz bei nachgewiesener Hypothyreose oder als Behandlungsversuch bei Verdacht auf Vorliegen einer Unterfunktion.

Thyroxin und Triiodthyronin sind nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Thyroxin und Triiodthyronin bei Lebensmittel liefernden

Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Thyroxin oder Triiodthyronin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Thyroxin bzw. Triiodthyronin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Schilddrüsenhormone passieren beim Menschen die Plazenta nur in geringem Umfang. Es wird empfohlen bei einer Dauermedikation diese in der Schwangerschaft unbedingt fortzuführen (69 Paulus und Lauritzen 2005).

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von Schilddrüsenhormonen in der Trächtigkeit.

Aufgrund fehlender Erfahrungen in der Tiermedizin bedarf die Anwendung von Schilddrüsenhormonen bei der tragenden Stute einer strengen Indikationsstellung.

12.3. Steroide

Das wichtigste Steroid ist Cholesterin. Aus ihm werden die Steroidhormone aufgebaut, z.B. die Hormone der Nebennierenrinde (Corticosteroide) oder die Sexualsteroiden.

12.3.1. Trilostan

Trilostan ist ein synthetisches, hormonell inaktives Steroidanalogon. Es inhibiert die Produktion einer Vielzahl von Steroiden.

Trilostan wird beim Hund zur Behandlung eines hypophysären- oder adrenalen Hyperadrenokortizismus (Morbus Cushing und Cushing-Syndrom) angewendet.

Trilostan ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Trilostan bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt.

Schutzer et al. (1996) (198) verabreichten drei Stuten (277 – 282 Tage tragend) Trilostan, um dessen Wirkung auf Progesterin zu untersuchen. Dazu wurde nach erfolgter Trilostan-Infusion in regelmäßigen Abständen über 48 Stunden hinweg aus einem Venenverweilkatheter Blut entnommen. Die Infusion von Trilostan beein-

flusste die Gestagenspiegel ohne einen Abort auszulösen. Alle drei Stuten gebaren nach adäquaten Tragezeiten gesunde Fohlen.

Selectavet gibt an, dass Vetoryl[®] nicht bei trächtigen Hündinnen angewendet werden darf.

Während der Trächtigkeit der Stute sollte Trilostan nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

12.3.2. Gestagene

Als Gestagene werden Wirkstoffe bezeichnet, welche im Endometrium die Voraussetzung für die Plazentation und Erhaltung der Trächtigkeit schaffen. Zu den Gestagenen gehören das natürlich vorkommende Progesteron sowie verschiedene synthetische Gestagene. Die synthetischen Gestagene unterscheiden sich deutlich in ihrer Wirkung bei den verschiedenen Spezies. Gestagene werden sowohl zur Unterdrückung des Sexualzyklus als auch zur Unterstützung der Trächtigkeit eingesetzt.

12.3.2.1. Altrenogest

Altrenogest ist ein synthetisches Progestagen und gehört zu den Steroidhormonen.

Altrenogest wird zur Zyklusregulierung, Brunstsynchronisation und Östrusunterdrückung angewendet.

Altrenogest ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

McKinnon et al. (2000) (204) untersuchten, ob Altrenogest in der Lage ist, die Trächtigkeit bei Stuten nach einer PGF2alpha-Behandlung und nachfolgender Luteolyse, aufrechtzuerhalten. Fünf Stuten wurden ab dem 16. Trächtigkeitstag zehn Tage lang mit 0,044 mg/kg Altrenogest behandelt. Am 18. Tag erhielten sie eine einmalige Injektion PGF2alpha um die Luteolyse einzuleiten. Alle fünf Stuten blieben tragend, wohingegen alle Kontrollstuten abortierten. Zwei der fünf behandelten Stuten bekamen ein geringgradiges Endometriumsödem, blieben jedoch tragend. Shoemaker et al. (1989) (203) untersuchten die Sicherheit von Altreno-

gest an 51 tragenden Stuten, indem sie Ihnen vom 20. bis zum 320. Trächtigkeitstag täglich den Wirkstoff fütterten. Sie achteten dabei auf die Trächtigkeitsdauer, auf embryonale und fetale Verluste, den Geburtsverlauf, die Gesundheit und Entwicklung der Fohlen und auf die weitere Zuchttauglichkeit der Stuten. Zwischen den behandelten Stuten und der Kontrollgruppe wurden in Hinsicht auf Trächtigkeitsdauer, Plazentagewicht, Zeitspanne bis zum Abgang der Nachgeburt und Nachgeburtverhaltung keine merklichen Unterschiede festgestellt. Auch die Zeiten bis sich die Fohlen in Brustlage oder zum Stehen gebracht hatten, sowie die Zeitspanne bis sie zum ersten Saugakt war in beiden Gruppen gleich. In keiner der untersuchten Parameter unterschieden sich die Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen. Altrenogest zeigte keine Wirkung auf den Geburtsverlauf, die Lebendigkeit und das Wachstum der Fohlen oder auf die weitere Zuchttauglichkeit der Stuten. Jackson et al. (1986) (208) führten eine Studie durch, in der sie untersuchten, ob Altrenogest die Serumkonzentration von Progesteron bei tragenden Stuten verändert. Acht Stuten wurden dazu ab dem 40. Tag ihrer Trächtigkeit bis zum 105. Tag täglich oral mit 22 mg Altrenogest behandelt. Die Altrenogestgabe unterdrückte die endogene Progesteronkonzentration nicht. Die Autoren empfanden Altrenogest als stressfrei und praktisch in der Anwendung um tragenden Stuten Progestin zu verabreichen ohne deren endogene Progesteronsekretion zu beeinflussen. In einer Studie von Voller et al. (1991) (202) wurde vier Ponystuten an den Trächtigkeitstagen 65 und 75 eine luteolytische Dosis PGF₂alpha verabreicht. Sie erhielten ab dem vierten Tag postovulationem bis zum 85. Trächtigkeitstag täglich 0,044mg/kg Altrenogest. Die Stuten blieben trächtig. Im Rahmen dieser Studie erhielten fünf Stuten täglich Altrenogest und alle fünf Tage eine luteolytische Dosis PGF₂alpha. Bei diesen Stuten bildete sich das primäre Corpus luteum nach der ersten PGF₂alpha -Applikation, die am 10. Graviditätstag stattfand, zurück. In einer Studie von Daels et al. (1991) (201) bildeten sich die Corpora lutea bei vier tragenden Stuten zurück, nachdem bei ihnen experimentell eine Endotoxämie ausgelöst wurde. Die Stuten wurden bis zum 70. Trächtigkeitstag mit Altrenogest behandelt und blieben tragend. Daels et al. (1996) (200) untersuchten die Wirkung von Altrenogest auf den Fortbestand der Trächtigkeit bei Stuten die mit dem Prostaglandinanalogen Cloprostenol behandelt worden waren. An der Studie nahmen acht Stuten teil, die 93 – 115 Tage lang tragend waren. Alle Stuten erhielten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen Cloprostenol. Beginnend zwölf Stunden nach der ersten Cloprostenol-Gabe bis zwölf Stunden nach der letzten wurden

sie alle 24 Stunden oral mit 44 mg Altrenogest behandelt. Alle acht Stuten trugen ihre Trächtigkeiten planmäßig aus. Die Kontrollgruppe abortierte geschlossen nach der Cloprostenol-Behandlung. Bei einer 700 kg schweren 18-jährigen belgischen Warmblutstute, die 130 Tage tragend war, wurde eine Reduktion der Zwillinggravidität vorgenommen. Die Stute erhielt täglich bis zum errechneten Geburtstermin 0,044 mg/kg Altrenogest. Zwanzig Tage vor dem errechneten Geburtstermin wurde die Stute aufgrund frühzeitiger Laktation in eine Klinik gebracht. Zwei Tage später gebar sie ein kleines kachektisches Fohlen mit 27 kg. Das Fohlen konnte weder stehen noch saufen und wurde noch am selben Tag euthanasiert. Die Autoren (109 Govaere et al. 2008) sehen als Grund hierfür die sehr spät erfolgte Reduktion der Zwillinggravidität an. Christensen et al. (2006) (105) berichten von einer 19-jährigen Vollblutstute, die am 265. Trächtigkeitstag mit einem Hydrops Amnion in der Klinik vorgestellt wurde. Sie wurde u.a. im 24 Stunden Abstand mit 0,08 mg/kg Altrenogest per os behandelt. Als sie aus der Klinik entlassen wurde, führte der Besitzer die tägliche Behandlung mit Altrenogest in der Dosierung von 0,08 mg/kg fort. Die Stute gebar am 321. Tag der Gravidität ihr Fohlen. Es war klein und hatte verformte Gliedmaßen, die einer Therapie bedurften. Ansonsten war das Fohlen gesund. Die Gliedmaßenfehlstellung besserte sich als das Fohlen zehn Monate alt war; das Fohlen war aber noch immer kleiner als seine Altersgenossen. Ein Jahr später waren Stute und Fohlen wohl auf. Macpherson (2005) (102) berichtet über eine klinische Studie, in der interessante Beobachtungen bei der Behandlung von Stuten mit Placentitis gemacht wurden. Bei 15 Stuten wurde eine Placentitis diagnostiziert. Die Stuten wurden behandelt, wenn sich sonographisch eine Dickenzunahme der uteroplazentaren Einheit oder eine Plazentaablösung nachweisen ließ, oder Vaginalausfluss bestand und sich das Euter angebildet hatte. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das durchschnittliche Gestationsalter 8,6 Monate. Die Stuten wurden, neben Antibiotika, mit Altrenogest bis zur Geburt oder zum Abort behandelt. Zwölf der Stuten trugen ihre Fohlen aus und elf gebaren lebende Fohlen. Ihr Geburtsgewicht unterschied sich nicht von dem von Fohlen gesunder Stuten. Durch den Einsatz von Altrenogest war die Abortrate gering. Neuhauser et al. (2008) (210) untersuchten an hochtragenden Stuten, die bis zur Geburt mit Altrenogest behandelt wurden, dessen Auswirkungen auf die Geburt, die neonatale Anpassung und die postnatale Entwicklung der Fohlen. Sie behandelten dazu ab dem 280. Trächtigkeitstag bis zur Geburt einmal täglich sechs Shetlandponystuten oral mit 0,088

mg/kg Altrenogest. Sieben Stuten bildeten die Kontrollgruppe. Die Trächtigkeitsdauer bei den behandelten Stuten war etwas geringer als die der Kontrollgruppe. Das Austreibungsstadium war bei den behandelten Stuten verlängert. Die Fohlen der behandelten Stuten hatten während der ersten sechzig Minuten postnatal eine niedrigere Atemfrequenz als die der Kontrollstuten. Die Fohlen der behandelten Stuten entwickelten während der ersten Lebensstunde eine Alkalose, die etwa zwölf Stunden lang anhielt. Die Autoren halten es für möglich, dass Altrenogest atemdepressiv ist und zu einer herabgesetzten Atemfrequenz bei Fohlen führt. In der peripartalen Zeit gab es bei den Altrenogest-Fohlen (3/6) deutlich mehr Probleme als bei den Kontrollfohlen (0/7). Die Autoren schlussfolgern, dass Altrenogest in der Hochträchtigkeit nicht in der Lage ist, die Geburt zu verhindern, sondern vielmehr die Geburt etwas früher eintreten lässt. Sie bezweifeln die Effektivität des Wirkstoffes Aborte oder Frühgeburten zu verhindern. Neuhauser et al. (2009) (212) behandelten sechs Shetlandponystuten ab dem 280. Trächtigkeitstag bis zur Geburt mit 0,088 mg/kg Altrenogest. Sieben Stuten bildeten die Kontrollgruppe. In der Studie wurden die Reife und Gesundheit der Fohlen untersucht, nachdem ihre Mütter zuvor mit Altrenogest behandelt worden waren. Dazu wurden das Verhältnis von Neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten (N/L), die adrenocorticale Funktion und die Elektrolyte im Blut herangezogen. Das N/L-Verhältnis war am Tag nach der Geburt bei den Altrenogest-Fohlen deutlich niedriger als bei der Kontrollgruppe. Der Grund hierfür könnte in der bei der Altrenogestgruppe durchschnittlich acht Tage kürzeren Tragezeit liegen, was impliziert, dass Altrenogest möglicherweise die Geburt ungeachtet von der fetalen Reife vorantreibt. Später konnte kein nennenswerter Unterschied mehr zwischen den Gruppen festgestellt werden. Direkt nach der Geburt war die Plasmacortisolkonzentration bei den Altrenogest-Fohlen deutlich höher als bei den Kontrollfohlen. Altrenogest hatte keine nennenswerten Auswirkungen auf die adrenocorticale Funktion. Bei den Altrenogest-Fohlen war die Kaliumkonzentration im Plasma direkt nach der Geburt deutlich niedriger als bei den Kontrollfohlen und drei Stunden nach der Geburt war die Plasmakonzentration von ionisiertem Calcium deutlich niedriger als bei den Kontrollfohlen, ansonsten hatte Altrenogest keinen Einfluss auf die Blutelektrolyte. Palm et al. (2010) (211) untersuchten zur Geburt die Altrenogestkonzentration im Plasma von Stuten und Fohlen als auch im Fruchtwasser und in der Allantoisflüssigkeit. Zusätzlich wurde bei den neugeborenen Fohlen dreimal das Blut auf die Altrenogestkonzentration hin untersucht. Sieben

Shetlandponystuten wurden täglich ab dem 280. Trächtigkeitstag bis zur Geburt mit 0,088 mg/kg Altrenogest behandelt. Acht unbehandelte Stuten bildeten die Kontrollgruppe. Die Plasma-Altrenogestkonzentration der behandelten Stuten war deutlich niedriger als die ihrer Fohlen direkt nach der Geburt, jedoch war sie deutlich höher als in den fetalen Flüssigkeiten. Die Plasmakonzentration von Altrenogest bei den Fohlen war eng an die Altrenogestkonzentration im Plasma der Stuten, im Fruchtwasser und in der Allantoisflüssigkeit gekoppelt. Nach der Geburt nahm die Altrenogestkonzentration des Plasmas der Fohlen wieder deutlich ab. Die Studie beweist eindrucksvoll, dass Altrenogest die equine Plazenta passiert. Es kann in den fetalen Flüssigkeiten und auch in hohen Konzentrationen im Fetus nachgewiesen werden. Die Autoren empfehlen aufgrund der Akkumulation von Altrenogest in den fetalen Flüssigkeiten und dem Plasma und der möglichen Auswirkungen auf das neugeborene Fohlen, die Gabe einige Tage vor der erwarteten Geburt zu beenden. In einer anderen Studie (124 Ryan et al. 2005) wurden 18 im Mittel 295 Tage trächtige Ponys intracervical mit *S. equi* infiziert, um anschließend alle 12 Stunden mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol alleine oder alle 24 Stunden in Kombination mit 0,04 mg/kg Altrenogest behandelt zu werden. Die Behandlung wurde bis zur Geburt fortgesetzt. Sechs Stuten zeigten innerhalb von 36 Stunden nach der Impfung vaginalen Ausfluss und placentare Veränderungen. Drei von ihnen abortierten elf, zwölf und 14 Tage nach der Impfung. Zwei der Stuten hatten Altrenogest erhalten. In der Pathologie wurde eine Placentitis und Bronchopneumonie der abortierten Feten festgestellt. Aus den Mägen der abortierten Feten wurden in großer Anzahl *S. equi* nachgewiesen. Vierzehn Stuten trugen ihre Fohlen fast termingerecht aus und gebaren lebensfähige Fohlen. Ein Fohlen wurde aufgrund seiner schlechten Überlebenschancen euthanasiert. Die Fohlen aus der Altrenogestgruppe waren geringgradig leichter als die der reinen Antibiotika-Gruppe. Ousey et al. (2002) (207) behandelten sechs Welshponystuten ab dem 300. Graviditätstag für die Dauer von zehn Tagen mit 22 mg Altrenogest per os. Fünf Tage vor Behandlungsbeginn wurde damit begonnen ihnen täglich Blut abzunehmen. Die Progestagenkonzentration stieg bei den behandelten Stuten wie auch bei den Stuten der Kontrollgruppe nicht an. Alle Stuten gebaren zum Geburtszeitpunkt gesunde, lebende Fohlen. Ginther (1992) (150) berichtet von einer Stute, die mit Altrenogest behandelt wurde. Es bestand der Verdacht auf Endometritis und sie hatte schon mehrere Aborte gehabt. Sie trug daraufhin ihr Fohlen

aus. Allen (1982) (206) zeigte in einer Studie, dass hohe Gaben Altrenogest nicht zu einer höheren fetalen Überlebensrate führen.

Intervet gibt in der Produktionformation von Regumate[®] an, dass das Präparat bei einer versehentlichen Verabreichung in der Trächtigkeit nicht schädlich ist. Bei Studien an Stuten wurden keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternaltoxische Effekte gefunden.

Altrenogest ist bei der trächtigen Stute frei einsetzbar, wobei die Gabe einige Tage vor der Geburt beendet werden sollte.

12.3.2.2. Medroxyprogesteron

Medroxyprogesteron ist ein synthetisches Progestagen.

Medroxyprogesteron wird bei der Hündin und bei Zootieren intravaginal zur Zyklusunterdrückung zur Kontrazeptions- und Populationskontrolle angewendet.

Medroxyprogesteron ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

McKinnon et al. (2000) (204) untersuchten ob Medroxyprogesteron in der Lage ist, die Trächtigkeit aufrechtzuerhalten, nachdem die Stuten mit Prostaglandin F2alpha behandelt worden waren, wodurch die Luteolyse eingeleitet und somit die endogene Progesteronquelle ausgeschaltet wurde. Fünf Stuten wurden dazu ab dem 16. Trächtigkeitstag alle sieben Tage mit 1000 mg Medroxyprogesteron i.m. behandelt. Am 18. Tag erhielten sie eine einmalige Dosis Prostaglandin. Alle Stuten abortierten daraufhin. Medroxyprogesteron war nicht in der Lage, in der frühen Trächtigkeit diese aufrechtzuerhalten. Auch Ball und Daels (1997) (205) berichten, dass Medroxyprogesteron ihrer Erfahrung nach nicht in der Lage ist die Trächtigkeit aufrechtzuerhalten. Aus diesem Grund und wegen der mangelnden Erfahrung in der Anwendung bei der tragenden Stute empfehlen die Autoren den Wirkstoff bei der Stute nicht zum Erhalt der Trächtigkeit anzuwenden.

Albrecht rät dazu, Sedometril[®], das für Hunde und Katzen zugelassen ist, nicht während der Trächtigkeit anzuwenden.

Der Einsatz von Medroxyprogesteron bei der tragenden Stute wird nicht empfoh-

len.

12.3.2.3. Progesteron

Das Steroidhormon Progesteron ist das natürlich vorkommende Gelbkörperhormon. Beim Pferd werden Progesteronähnlich wirksame Gestagene in der Plazenta gebildet.

Progesteron wird zur Kontrolle des Brunstzyklus bei Kühen und Färsen eingesetzt.

Progesteron ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Hinrichs und Watson (1991) (159) untersuchten die Wirkung von Progesteron auf die Eileitermotilität, die sich in der Embryonalentwicklung im Uterus am Tag fünf post ovulationem widerspiegelt. Die Stuten wurden an den Tagen null, eins und zwei post ovulationem mit 250 mg Progesteron i.m. behandelt und am Tag fünf wurde eine Uterusspülung vorgenommen. Bei einer dieser elf Stuten befand sich ein Embryo im Uterus, während bei der Kontrollgruppe bei zwölf von 13 Stuten ein entwickelter Embryo gefunden werden konnte. Kastelic et al. (1987) (215) verabreichten tragenden Ponystuten, bei denen die luteale Progesteronsekretion durch Prostaglandininjektionen unterbunden wurde, ab dem 12. Tag der Trächtigkeit täglich Progesteron. Alle fünf Stuten blieben daraufhin bis zum 40. Tag trächtig. Drei Kontrollstuten wurden nicht mit Progesteron behandelt. Am Tag 14 wurde die Embryonalbeweglichkeit überprüft. Die Embryonen bewegten sich unter Progesteroneinfluss mehr und vermehrt in den Uterushörnern als die Embryonen der Kontrollgruppe, die vornehmlich im Uteruskörper zu finden waren. Bei allen behandelten Stuten fand am Tag 17 die Fixation statt, während dies bei keiner der Kontrollstuten der Fall war. McKinnon et al. (2000) (204) untersuchten ob Progesteron in der Lage ist, die Trächtigkeit aufrechtzuerhalten, nachdem die Stuten mit Prostaglandin F₂alpha behandelt worden waren, wodurch die Luteolyse eingeleitet und somit die endogene Progesteronquelle ausgeschaltet wurde. Fünf Stuten wurden dazu ab dem 16. Trächtigkeitstag alle vier Tage mit 500 mg Progesteron i.m. behandelt. Am 18. Tag erhielten sie eine einmalige Dosis Prostaglandin. Alle Stuten abortierten daraufhin. Progesteron war nicht in der Lage, in der frühen

Trächtigkeit diese aufrechtzuerhalten. Pascoe und Stover (1989) (25) führten eine Studie an 21 Ponystuten durch. Diese waren 41 bis 65 Tage tragend. Es wurden an ihnen chirurgische Eingriffe im Bauchraum vorgenommen. Anschließend wurden sie prophylaktisch, bis zum 100. Trächtigkeitstag oder bis der Fetus gestorben war, täglich mit Progesteron behandelt. Nur fünf Stuten gebaren gesunde Fohlen. Allen (1975) (213) verabreichte neun Welsh-Pony-Stuten am 27. Trächtigkeitstag Prostaglandin um die Luteolyse auszulösen. Bereits ab dem 21. Trächtigkeitstag wurden sie in Dosen von 50, 100 oder 150 mg mit Progesteron behandelt. Sieben Stuten resorbierten ihre Embryonen trotz der Progesteronsubstitution. Ganjam und Kenney (1975) (216) sammelten in Intervallen von 30 Tagen das Blut von 91 Stuten. Das erste Intervall dauerte vom 30. bis zum 60. Trächtigkeitstag und das letzte vom 300. bis zum 330. Tag. Zwei weiteren Stuten wurde einmal wöchentlich über die gesamte Dauer der Trächtigkeit hinweg Blut genommen. Von wieder anderen 20 Stuten wurde am Tag vor der Geburt, zur Geburt, direkt nach der Geburt und 24 Stunden später Blut genommen. Bei der Studie wurde den Tieren täglich um 8.00 Uhr 150 bzw. 300 mg Progesteron injiziert. Bei zwei der Stuten wurde die Behandlung am 28. Trächtigkeitstag beendet, bei allen anderen am 40. Tag. Die Wirkung des exogenen Progesterons dauerte bei der Dosierung von 150 mg 21 Tage lang an, während die Wirkungsdauer bei einer Dosierung von 300 mg weniger als zwei Wochen betrug. Eine Studie von Pascoe (1983) (155) zeigte, dass bei einer Reduktion von Zwillingsgraviditäten die länger als 35 Tage bestehen der Einsatz von Progesteron zu keiner größeren Überlebenswahrscheinlichkeit des verbleibenden Konzeptus führt. In der Studie wurden 28 Stuten am Tag der Reduktion mit 1 g Progesteron behandelt. Die Behandlung wurde fünfmal im Abstand von je sieben Tagen wiederholt. Jackson et al. (1986) (208) führten eine Studie durch, in der sie untersuchten, ob exogenes Progesteron die Serumkonzentration von Progesteron bei tragenden Stuten verändert. Acht Stuten wurden dazu ab dem 40. Tag ihrer Trächtigkeit bis zum 105. Tag täglich mit 250 mg Progesteron behandelt. Die Progesteroninjektionen waren nicht im Stande die Serumprogesteronkonzentration über 24 Stunden hinweg über der der Kontrollgruppe zu halten. Stolla und Leidl (1979) (214) untersuchten die Wirksamkeit von Progesteron nachdem die Luteolyse zwischen dem 42. und 45. Tag der Trächtigkeit eingeleitet wurde. Sie führten die Studie an zehn Warmblut- und Traberstuten durch. Fünf Stuten wurden am 41. Tag mit 500 mg Progesteron intramuskulär behandelt. Weitere vier Injektionen erfolgten im Abstand von je zwei Tagen. Die übrigen

fünf der insgesamt zehn Stuten dienten als Kontrollgruppe und wurden nur mit Prostaglandin behandelt. Bei allen Kontrollstuten trat eine Fruchtresorption ein. Bei den Progesteron-Stuten fiel der endogene Progesteronspiegel schneller ab als bei den Stuten der Kontrollgruppe. Trotz der Progesteronsubstitution konnte bei keiner der Stuten die Unterbrechung der Gravidität verhindert werden. Aufgrund ihrer Ergebnisse halten es die Autoren für zweifelhaft, ob die prophylaktische Gabe von Progesteron zur Verhütung der embryonalen Fruchtresorption geeignet ist. Daels et al. (1996) (200) untersuchten, ob Progesteron in der Lage ist die Trächtigkeit aufrechtzuerhalten, nachdem die Stuten mit dem Prostaglandinanalogen Cloprostenol behandelt worden sind. Die Studie wurde an acht Stuten, die 98 bis 153 Tage tragend waren, durchgeführt. Sie erhielten an fünf aufeinander folgenden Tagen Cloprostenol injiziert. Beginnend 18 Stunden nach der ersten Cloprostenol-Gabe bis 18 Stunden nach der letzten wurden sie täglich intramuskulär mit 300 mg Progesteron behandelt. Fünf der acht Stuten trugen ihre Trächtigkeiten trotz der Cloprostenol-Behandlung planmäßig aus. Die Kontrollgruppe abortierte geschlossen nach der Cloprostenol-Behandlung. Ball und Daels (1997) (205) berichten, dass der negative Einfluss von Prostaglandin auf den graviden Uterus durch erhöhte Progesteronwerte gehemmt werden kann. Verabreicht man vier Monate tragenden Stuten 300 mg Progesteron täglich, so reduziert sich die Abortrate nach fünfmaligen Prostaglandininjektionen deutlich. Die Autoren halten Progesteron daher für sinnvoll in der Anwendung zur Verhinderung des Trächtigkeitsverlustes bei systemisch kranken Stuten. Geringere Dosen als 150 mg Progesteron oder eine seltenere Anwendung reichen, nach Ansicht der Autoren, nicht aus, um die Trächtigkeit aufrechtzuerhalten. Kaufman (111 DeMeyer 1971) berichtet davon, dass er Progesteron bei vielen Stuten einsetzt. Er ist der Auffassung, dass viele der habituell abortierenden Stuten in der fortgeschrittenen Trächtigkeit (im siebten oder achten Monat) Probleme bekommen, da das Gewicht des Uterus Rektum und Vagina nach vorne zieht und so Luft eintritt, woraus Infektionen resultieren. Er ist daher der Meinung, dass Stuten, die immer wieder abortieren mit Progesteron behandelt werden sollten. Brawner (111 DeMeyer 1971) berichtet von einer Farm bei der sechs Stuten mit Progesteron behandelt worden sind. Zwei der Stuten abortierten im Januar ohne ersichtlichen Grund. Die abortierten Feten wurden in die Pathologie gesandt, jedoch ohne Ergebnis. Brawner ist der Ansicht, dass das Progesteron bei den Stuten aus dem Gleichgewicht geraten ist und nachfolgend zu diesen Problemen geführt hat. Er gibt zu bedenken, dass

nicht bekannt ist, wie hoch der Progesteronspiegel der Stute sein muss oder darf. Er berichtet, dass er bei drohenden Aborten Progesteron einsetzt, da er nicht erwartet, aus der Behandlung einen Schaden zu nehmen. Ousey et al. (2002) (207) verabreichten sechs hochtragenden Welsh-Pony-Stuten 1mg/kg Progesteron und überprüften dessen Wirkungen auf den Progestagenmetabolismus und die Trächtigkeitsdauer. Die Behandlung wurde am 300. Trächtigkeitstag begonnen und dauerte zehn Tage an. Sechs unbehandelte Stuten bildeten die Kontrollgruppe. Während der Behandlung stieg die Gesamtprogesteronkonzentration bei den behandelten Stuten im Vergleich zu den Kontrollstuten deutlich an. Nach Beendigung der Behandlung ging die Progesteronkonzentration der behandelten Stuten zurück und unterschied sich nicht von denen der Kontrollgruppe. Alle Stuten gebären gesunde, lebenskräftige Fohlen, die vollständig ausgetragen wurden. Pascoe et al. (1981) (59) empfehlen bei cervikalen Pilzbelägen eine Progesterontherapie mit 1000 mg i.m. wöchentlich, später zweiwöchentlich, zu beginnen. Er gibt jedoch zu bedenken, dass die Prognose trotzdem fraglich bleibt. Vandeplassche et al. (1976) (92) bezweifeln dass die Behandlung mit Progesteron eine beruhigende Wirkung auf den Uterus hat. Sie führen dazu an, dass anöstrische Stuten 20 Minuten nach einer Behandlung mit 200 mg Progesteron einen Blutspiegel von 8 ng/ml und nach 24 Stunden nur noch 3 ng/ml erreichen. Sie behandelten abortgefährdete Stuten trotzdem für drei Tage mit 200 mg Progesteron. Vier der fünf Stuten trugen ihre Fohlen normal aus. Vandeplassche et al. empfehlen bei einer anstehenden Operation bereits vor dieser mit der Progesteronbehandlung zu beginnen und diese bis zur Geburt fortzusetzen, wenn der Blutprogesterongehalt unter 2 ng/ml gefallen ist.

Laut Roter Liste wurden Laborstudien mit hohen Progesteron-Dosen an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Diese ergaben bei wiederholter intramuskulärer und subkutaner Injektion Hinweise auf fetotoxische Wirkungen. CEVA gibt in der Produktinformation von Prid alpha[®] an, dass die für Rinder zugelassene Vaginalspirale nicht bei trächtigen Tieren angewendet werden darf. Es wird jedoch auch darauf verwiesen, dass Progesteron während der Trächtigkeit eine bedeutende Rolle spielt, so dass die Verabreichung der Spirale bei einem trächtigen Tier keine schädlichen Auswirkungen habe.

Nach strenger Indikationsstellung kann Progesteron bei der tragenden Stute an-

gewendet werden.

12.3.3. Östrogene

Die Östrogene werden in den Ovarien, Follikeln, Gelbkörpern und in geringen Mengen auch in der Nebennierenrinde produziert. Durch Verabreichung von Östrogenen an weibliche Tiere können Brunstsymptome hervorgerufen werden. Östrogene finden fast ausschließlich beim Kleintier Anwendung.

12.3.3.1. Östradiol

Östradiol ist ein natürlich vorkommendes Östrogen, es kann aber auch synthetisch hergestellt werden. Es ist fast viermal so wirksam wie Stilbestrol.

Östradiol wird verwendet zur Verhinderung der Trächtigkeit nach einer vom Besitzer nicht gewünschten Bedeckung der Hündin. Damit soll der Transport des Embryos im Eileiter beeinflusst sowie eine Implantation verhindert werden.

Estradiolbenzoat ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Estradiolbenzoat bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Östradiol-17-beta ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Lofstedt (1986) (117) beschreibt Möglichkeiten zur Trächtigkeitsunterbrechung. Er empfiehlt dabei bei bereits angebildeten endometrial cups eine Uterusspülung. 24 Stunden zuvor verabreicht er 10 mg Östradiol um den Abort durch eine Cervixrelaxation zu erleichtern und zu beschleunigen. Madej et al. (1987) (217) behandelten zwei Stuten, die 152 und 159 Tage tragend waren, mit einer Kombination aus 5 mg Östradiol und Oxytocin. Sie abortierten 25 und 39 Stunden nach der ersten Östradiolinjektion. Carleton und Threlfall (1986) (132) beschreiben die Möglichkeit des Einsatzes von 4-6 mg Östradiol zur Cervixdilatation 12 bis 24 Stunden vor der Oxytocingabe zur Geburtseinleitung bei der Stute. Bennett (1988) (136) beschreibt ebenfalls den Einsatz von 10 mg Östradiol um die Cervix bei der Geburt zu relaxieren.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von Östradiol in der

Trächtigkeit.

Nach strenger Indikationsstellung kann Östradiol bei der tragenden Stute zur Aborteinleitung angewendet werden.

12.3.3.2. Stilbestrol

Stilbestrol ist ein synthetisches, nichtsteroidales Östrogen.

Stilbestrol ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt und darf daher nicht beim Lebensmittel liefernden Tier angewendet werden.

Mahaffey (1968) (38) berichtet von einer Studie bei der Stuten Stilbestrolimplantate eingesetzt wurden, was zu einer Abnahme der Abortrate geführt hat. Grundlage dieser Forschungsarbeit war die Erkenntnis dass die Östrogenproduktion der Stute in der Trächtigkeit ansteigt. Wohanka (1961) (219) berichtet von drei Stuten die mit 50 bis 150 mg Stilbestrol behandelt wurden. Eine der drei Stuten abortierte. Nishikawa (1959) (218) empfiehlt während des vierten und fünften Trächtigkeitsmonats wiederholte Injektionen von 2 – 10 mg Stilbestrol alle zwei bis vier Tage über einen Zeitraum von etwa 60 Tagen zu geben, um die Funktionalität des Corpus luteum zu verlängern und so einen hormonell bedingten Abort zu verhindern. Es wurden 576 Stuten von denen 57 % bereits einen bis fünf Aborte hatten entweder auf diese Weise oder durch orale Stilbestrolgabe behandelt. Nur 3% abortierten, während das bei den unbehandelten Stuten bei 13% der Fall war. Alm et al. (1975) (138) stellten bei der Gabe von 50 mg Stilbestrol täglich ab dem 318. Trächtigkeitstag keinen merklichen Rückgang der Tragezeit fest. Keine der Stuten zeigte prä- oder postpartale Probleme. Alle Fohlen wurden gesund und lebendig geboren. Carleton und Threlfall (1986) (132) beschreiben die Möglichkeit des Einsatzes von Stilbestrol zur Cervixdilatation 12 bis 24 Stunden vor der Oxytocingabe zur Geburtseinleitung bei der Stute. Hillman (1987) (134) beschreibt, dass in früheren Zeiten 10 bis 30 mg Stilbestrol acht bis zwölf Stunden vor der Oxytocingabe verwendet wurde, um die Cervix zu relaxieren. Hillman ist der Ansicht, dass der Einsatz von Östrogenen nicht nötig ist, da die natürliche Relaxation genau den richtigen Zeitpunkt für die Geburtseinleitung vorgibt. Bennett (1988) (136) beschreibt den Einsatz von 12 bis 30 mg Stilbestrol um die Cervix bei der Geburt zu relaxieren. Van Niekerk und Morgenthal (1976) (148) leiteten die Ge-

burt von Stuten mit einer Kombination aus Flumethason, Stilbestrol und Prostaglandin ein. Sie bildeten aus drei Percheron-, zwei Percheron-Warmblut- und neun Vollblutstuten zwei Gruppen. Gruppe A bestand aus drei Stuten, die 14-15 Tage vor dem Geburtstermin standen, sowie aus zwei Stuten, die fünf Tage überfällig waren. Gruppe B setzte sich zusammen aus drei Stuten die 5-14 Tage vor dem Geburtstermin standen und sechs Stuten, die 5-14 Tage darüber lagen. Alle erhielten 30 mg Stilbestrol sowie Flumethason und nach 24 Stunden. Es konnten 24 Stunden nach der ersten Stilbestrol/Flumethason-Behandlung deutliche Veränderungen beobachtet werden. Die Schleimhäute wurden hyperämisch und feucht, die Cervix war aber noch nicht dilatiert. Bei allen Stuten lief die Geburt ohne Komplikationen ab. Es ereigneten sich keinerlei Rupturen der Geburtskanäle und eine Stunde post partum waren die Nachgeburten abgegangen. Alle Stuten kamen 6-15 Tage später in die Fohlenrosse. Hillman (1975) (220) untersuchte die Wirkung von Stilbestrol bei der Geburtseinleitung bei der Stute. Sieben Stuten fehlte die spontane Cervixerweichung und -relaxation. Sie erhielten fünf bis acht Stunden vor der Einleitung mit Oxytocin 15 bis 20 mg Stilbestrol. Bei der Untersuchung fünf Stunden nach der Stilbestrolgabe war die Cervix bei allen Stuten weicher und dilatierter. Er stellte fest, dass Stilbestrol die Cervix aufweichte und relaxierte, wenn sie nicht durchgängig war. Dies war jedoch nicht nötig in Fällen in denen die Cervix bereits weich und dilatiert war. Purvis (1972) (192) berichtet von 42 Geburtseinleitungen bei 40 Stuten während der Zeitspanne von zwei Jahren. Er behandelte verzögerte Geburten die durch Uterusatonie verursacht wurden. Er verabreichte den Stuten Oxytocin und, wenn die Vaginaluntersuchung eine geschlossene Cervix ergab – was bei elf Stuten der Fall war – 30 mg Stilbestrol 12 Stunden vor der Oxytocingabe. Stilbestrol ist bei Routineeingriffen nicht indiziert (221 Purvis 1978).

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von Stilbestrol in der Trächtigkeit.

Stilbestrol kann bei der tragenden Stute nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

12.4. Insulin

Insulin ist ein essentielles Hormon, das in den beta-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas gebildet wird.

Insulin wird verwendet zur Behandlung von Hyperlipämie, in Kombination mit einer Glucosetherapie. Außerdem wird es zur Diagnose von Stoffwechselstörungen eingesetzt.

Insulin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Insulin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Eine Ausnahme besteht allerdings für Schlachtequiden, da es in der Positivliste für Equiden (VO EG Nr. 1950/2006) aufgeführt ist. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten.

Rambags et al. (2008) (222) untersuchten, ob die Insulingabe während der Zeit der maternalen Erkennung in irgendeiner Weise die Reproduktion der Stute beeinflusst. An der Studie nahmen sechs holländische Warmblutstuten teil. Drei dienten als Kontrollgruppe und drei wurden an den Tagen sieben bis 17 post ovulationem (an den Tagen an denen der Embryo im Uterus frei beweglich ist) mit 0,01 IU/kg kurzwirksamen Insulin i.v. und mit 0,2 IU/kg Intermediärinsulin i.m. behandelt. Diese Kombination von den beiden Insulintypen wurde gewählt, um eine kontinuierliche Hyperinsulinämie während der gesamten Behandlungszeit zu produzieren. Insulin konnte im Dottersack von zehn, 12 und 14 Tage alten Embryonen durch Radioimmunoassay nicht nachgewiesen werden. Die Autoren schließen daraus, dass Insulin, das täglich vom Trächtigkeitstag sieben bis 17 gegeben wird, nur einen geringen oder gar keinen Einfluss auf die Trächtigkeit hat.

Bei der Maus hat die Insulinsupplementation zu einer verbesserten embryonalen Entwicklung und zu einer erhöhten Trächtigkeitsrate bei diabetischen Tieren geführt (223 Diamond et al. 1989).

Intervet, als Hersteller von Caninsulin[®], rät bei der tragenden Hündin und Katze dazu, aufgrund der geänderten Stoffwechsellaage eine genaue Überwachung des Patienten und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorzunehmen.

Insulin ist bei der tragenden Stute frei einsetzbar.

12.5. Melatonin

Melatonin wird lichtabhängig in der Epiphyse produziert und steuert den Tag-Nacht-Rhythmus.

Es wird v.a. bei Schafen zur vorzeitigen Induktion der Zuchtsaison eingesetzt.

Melatonin ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. In Deutschland sind derzeit keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Melatonin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapienotstand ein Melatonin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Laut Pharmaindustrie erbrachte der Tierversuch keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Ausreichende Erfahrungen liegen jedoch nicht vor. Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von Melatonin in der Trächtigkeit.

Melatonin kann bei der tragenden Stute nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

12.6. Buserelin

Buserelin ist ein synthetisch hergestelltes GnRH-Analogon. Das Gonadotropin-Releasing-Hormon stimuliert die Synthese und Sekretion der Gonadotropine FSH und LH des Hypophysenvorderlappens.

Buserelin wird eingesetzt bei zentralbedingter LH-defizitärer Insuffizienz des Sexualzyklus (Anöstrie, Azyklie).

Buserelin ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Newcombe und Pycock (1997) (224) beschreiben bei einer großen Stutengruppe (n=578) an Jagdpferden verschiedenster Rassen einen acht bis zehn prozentigen

Anstieg der Konzeptionsrate nachdem diese eine einmalige Injektion mit 40 µg Buserelin am Tag zehn oder elf nach der Besamung erhalten haben. Der Grund für die routinemäßige Behandlung lag darin, dass eine mögliche folliculäre Östrogensynthese in den Ovarien der Stuten unterdrückt werden sollte um so den luteolytischen Angriff zu reduzieren.

Während Intervet keine Angaben zur Anwendung von Receptal[®] während der Trächtigkeit macht, ist in der Produktinformation von Buserelin aniMedica[®] (aniMedica) zu lesen, dass die Sicherheit dieses Tierarzneimittels nicht für mittlere und späte Stadien der Trächtigkeit belegt ist.

Buserelin kann während der Trächtigkeit der Stute frei eingesetzt werden.

12.7. Prostaglandine

Bei Säugetieren sind Prostaglandine, insbesondere das PGF₂alpha in verschiedene reproduktive Prozesse, wie z.B. Luteolyse, Uterusmotilität und Ovulation involviert. In der Veterinärmedizin werden überwiegend synthetische PGF₂alpha-Analoga, aber auch originäres PGF₂alpha als Arzneimittel verwendet. Die Analoga haben eine längere Halbwertszeit, eine höhere Spezifität und damit auch geringere Nebenwirkungen als originäres PGF₂alpha.

12.7.1. Cloprostenol

Cloprostenol ist ein synthetisches Analog des Prostaglandin F_{2α} und besitzt starke luteolytische Eigenschaften.

Cloprostenol wird angewendet zur Steuerung der Fortpflanzung: zur Brunstsynchronisation oder Brunstinduktion sowie zur Geburtseinleitung. Therapeutisch kommt es zur Anwendung bei Funktionsstörungen der Eierstöcke (persistierender Gelbkörper, Luteinsysten bei Rindern), Trächtigkeitsunterbrechungen inklusive mumifizierter Frucht, Endometritis, Pyometra und bei verzögerter Uterusinvolutionsion.

Cloprostenol ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Einer Stute wurden Elektroden in das Myometrium implantiert um dessen Aktivität während der ersten zwanzig Trächtigkeitstage zu messen. Am 20. Tag erhielt sie 125 mcg Cloprostenol i.m. um einen Abort einzuleiten. Innerhalb von 24 Stunden wurden im Myometrium Parameter gemessen, die für den Diöstrus typisch sind. Nach 48 Stunden entwickelte die Stute Östruszeichen und die Elektroden im Myometrium zeichneten entsprechende Muster auf (226 Jones et al. 1991). Cloprostenol wird von Lofstedt (1986) (117) routinemäßig in einer Dosierung von 100 µg i.m. eingesetzt um die Luteolyse bei einer ungewollten Trächtigkeit der Stute auszulösen. Lofstedt beschreibt, dass die Behandlungsmethode in dieser Dosierung kostengünstig ist und er bei den behandelten Stuten keine Nebenwirkungen feststellen konnte. In einer Studie von Daels et al. (1995) (228) erhielten sechs Stuten (82 bis 102 Tage tragend) an fünf aufeinander folgenden Tagen 250µg Cloprostenol. Alle Stuten abortierten innerhalb von fünf Tagen nach der ersten Cloprostenol-Gabe. Die Zeitspanne von der ersten Verabreichung bis zur Austreibung der Feten reichte von 39 bis 56 Stunden oder zwei bis drei Behandlungen. Nach der Cloprostenol-Gabe nahm die Progesteronkonzentration ab. Dabei schien die Abnahme mit der anfänglichen Progesteronkonzentration in Zusammenhang zu stehen. Alle Progesteronprofile erreichten zum Zeitpunkt der Austreibung der Feten gleich niedrige Werte. Die PGF₂alpha-Sekretion nahm mit jeder Cloprostenol-Gabe weiter zu. In einer weiteren Studie von Daels et al. (1996) (200) bekamen 16 trächtige Stuten (93 bis 153 Tage tragend) fünf Tage lang täglich luteolytische Dosen Cloprostenol (250 µg). Sie wurden anschließend mit Progesteron oder Altrenogest behandelt. Daraufhin abortierten nur drei der Stuten. Bei den Stuten die nicht abortiert hatten, blieb die Östrogenkonzentration unverändert. Daels et al. (1995) (158) behandelten in einer weiteren Studie fünf trächtige Stuten ab den Trächtigkeitstagen 96, 105, 110, 110 und 150 täglich mit 250 µg Cloprostenol i.m. Gleichzeitig erhielten sie Flunixin Meglumin. Ziel der Studie war es, die Bedeutung der endogenen PGF₂alpha-Sekretion bei durch Cloprostenol hervorgerufenen Aborten bei der Stute zu untersuchen. Daels et al. nahmen an, dass Cloprostenol Auslöser für eine deutliche und anhaltende PGF₂alpha-Sekretion des Uterus ist, durch die die Myometriumsaktivität stimuliert und der Fetus ausgetrieben wird. Die Stuten trieben die Feten nach durch-

schnittlich 56 Stunden, bzw. 3 Behandlungen aus. Nach der Cloprostenol-Gabe nahm das Progesteron/Östrogen-Verhältnis ab. Cloprostenol ist eines der wirksamsten synthetischen Prostaglandinanaloga, das die Geburt zum Geburtstermin einleitet. Es wirkt über die direkte Stimulation der endogenen Prostaglandinausschüttung, die eine wichtige Rolle bei der Cervixdilatation, den rhythmischen Myometriumskontraktionen und der Geburt spielt (229 Pashen 1982). Rosdale et al. (1979) (227) fanden heraus, dass Cloprostenol eine stärkere uterusstimulierende Wirkung aufweist als PGF₂alpha.

In den Beipackzetteln von Dalmazin[®], Selectavet, und Gonadovet[®], aniMedica, ist zu lesen, dass die Anwendung des Präparates bei trächtigen Tieren kontraindiziert ist, soweit keine Geburtseinleitung oder Trächtigkeitsunterbrechung erwünscht ist.

Der Einsatz von Cloprostenol bei tragenden Stuten ist kontraindiziert, bei denen die Einleitung eines Abortes oder einer Geburt nicht gewünscht wird.

12.7.2. Prostaglandin F₂alpha und Dinoprost

Prostaglandin F₂alpha ist wichtig für Vorgänge der Reproduktion. Es regt das Myometrium zu Kontraktionen an und sensibilisiert es für Oxytocin. PGF₂alpha beendet die Progesteronbildung im Gelbkörper und bewirkt die Luteolyse. Dinoprost ist das synthetische Analogon von PGF₂alpha.

Dinoprost wird angewendet zur Verlegung des Brunst- und Ovulationszeitpunktes. Während des Diöstrus wird es eingesetzt zur Behandlung der Brunstlosigkeit bei progesteronbedingten Zyklusblockaden. Außerdem wird es angewendet zur Aborteinleitung bis zum Tag 50 der Trächtigkeit.

Prostaglandin F₂alpha ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Prostaglandin F₂alpha bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Prostaglandin F₂alpha als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG im Therapie-notstand ein Prostaglandin F₂alpha haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG

1981) untersagt ist. Erlaubt ist die Anwendung des synthetischen Analogons Dinoprost beim Lebensmittel liefernden Tier. Dinoprost ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt.

Lofstedt (1986) (117) beschreibt, dass Prostaglandin vor der maternalen Erkennung der Trächtigkeit eingesetzt werden kann. Die Prostaglandinanwendung ist laut Autor, sehr effektiv, nicht invasiv, schnell und kostengünstig. Er schlägt als Dosierung für eine 500 kg schwere Stute 5 mg PGF i.m. vor. Eine normale luteolytische Dosis PGF zwischen dem zwölften und 35. Tag unterbricht die Trächtigkeit und lässt die Stute innerhalb von vier bis fünf Tagen nach der Behandlung wieder in den Östrus kommen. Die Dosis an PGF sollte nach der maternalen Erkennung etwa 20-30% erhöht werden. Sind bereits endometrial cups vorhanden (zwischen dem 35. und 120. Tag), ist es schwierig die Stute mit einer einzigen Dosis PGF zum Abort zu bringen. Drei bis fünf tägliche Injektionen PGF in luteolytischer Dosierung rufen normalerweise eine Luteolyse mit anschließendem Abort hervor. Dieser findet für gewöhnlich vor dem fünften Therapietag statt. Es ist selten nötig mehr als fünf Prostaglandinbehandlungen durchzuführen. Prostaglandin scheint keinen Einfluss auf die Funktion der endometrial cups zu haben. PGF in wiederholten täglichen Dosen (etwa die doppelte luteolytische Dosis) beendet die Trächtigkeit auch dann, wenn sie schon länger als vier Monate besteht. Etwa 70% der so behandelten Stuten abortiert während der ersten Behandlungswoche, die restlichen Stuten innerhalb der nächsten 21 Tage. Auch wenn am Tag 18/19 per Ultraschall eine Zwillingsgravidität festgestellt wird, kann diese mit Prostaglandin beendet werden. Die Stute kommt innerhalb von drei bis vier Tagen wieder in den Östrus. Newcombe (2000) (238) fand im Rahmen einer Studie heraus, dass bei der großen Mehrzahl der Stuten die in der Frühgravidität einen Tod des Embryos und eine frühzeitige Resorption erleiden, die Lutealfunktion bestehen bleibt und die mit PGF behandelten Stuten wieder schneller in den Östrus kommen. Daels et al. (1996) (200) fanden heraus, dass Progesteron und Regumate in der Lage sind, einen durch PGF eingeleiteten Abort während des ersten Trächtigkeitstrimesters zu verhindern. Hinrichs und Riera (1990) (160) stellten nach Uterusspülungen am Tag fünf keine bessere Embryonalentwicklung bei Stuten fest, die am Tag drei mit PGF behandelt wurden, verglichen mit Stuten die nicht behandelt worden sind. Kastelic et al. (1987) (215) unterbrachen bei neun Ponystuten die Trächtigkeiten durch eine PGF-Injektion am Tag zwölf. Vier Stuten davon

wurden nur mit PGF behandelt. Ihre Embryonalvesikel blieben bis zum Abbruch an den Tagen 13, 15 und 19 im Uterus beweglich. Ab dem Tag zwölf erhielten die anderen fünf Stuten zusätzlich täglich exogenes Progesteron, was die Trächtigkeit bei allen fünf Stuten bis zum Tag 40 aufrechterhielt. Drei der fünf Stuten bildeten ab dem 16. Tag wieder Progesteron. Der Vesikel entwickelte sich bei allen drei Stuten im Uterus fort, was dafür spricht, dass er auch vier Tage nach der PGFgabe noch lebte. Ginther (1985) (241) behandelte tragende Stuten am Tag zwölf mit Prostaglandin. Dies führte durchschnittlich nach sieben Tagen zu einem vollständigen Verlust der Embryonalvesikel. Die Vesikel konnten sich zum erwarteten Zeitpunkt (Tag 15) nicht anheften und blieben frei beweglich bis sie abgestorben waren. Zehn Stuten wurden am Tag 16 mit einer luteolytischen Dosis Dinoprost (10 mg) behandelt. Anschließend erhielten sie täglich bis zum Tag 80 Altrenogest. Bei allen zehn Stuten fand nach der PGF-Gabe eine vollständige Luteolyse statt. Zwei Tage nach PGF-Verabreichung nahm die Progesteronkonzentration auf Werte unter 0,5 ng/ml ab. Sechs der zehn Stuten verfügten von Tag 16 bis nach Tag 60 über keinen aktiven Gelbkörper. Die übrigen vier Stuten entwickelten ein neues Corpus luteum an den Tagen 32, 40, 43 und 49. Bei den Stuten ohne aktives Corpus luteum war der Östrogengehalt erniedrigt (231 Daels et al. 1991). McKinnon et al. (2000) (204) behandelten 25 Stuten am Tag 18 mit 5 mg PGF i.m. um die Luteolyse einzuleiten und somit die endogene Progesteronproduktion zu unterbinden. Die Stuten wurden mit verschiedenen Progesteronpräparaten behandelt. Von den 25 Stuten abortierten 20 zwei bis acht Tage nach der PGF-Gabe; nur die fünf Stuten die Altrenogest erhalten hatten, blieben tragend. Am Tag nach der PGF-Gabe fiel die Serumprogesteronkonzentration bei allen Stuten auf unter 2 ng/ml ab und blieb auch an den darauf folgenden Tagen sehr niedrig. Die 20 abortierenden Stuten kamen alle innerhalb von elf Tagen nach der Behandlung wieder in den Östrus. Die durchschnittliche Zeitspanne von der PGF-Gabe bis zur Ovulation betrug neun Tage. Allen (1975) (213) verabreichte sieben Welsh-Pony-Stuten in neun Trächtigkeiten am Tag 27 PGF und leitete durch den Abfall des endogenen Progesteronspiegels die Luteolyse ein. Alle Stuten erhielten ab dem 21. Tag eine Progesteronsubstitution. Trotzdem kam es bei sieben der neun Graviditäten zu einer Unterbrechung der Trächtigkeit. Die Behandlung von trächtigen Stuten mit einer Injektion 1,25 mg PGF s.c. am Tag 32 führte bei vier von vier Stuten innerhalb von zwei bis fünf Tagen zum Trächtigkeitsabbruch (237 Kooistra und Ginther 1976). Es ist nicht bekannt, ob die toten

Embryonen abortiert wurden oder ob sie im Uterus resorbiert wurden. Squires et al. (1980) (199) weisen darauf hin, dass die Wirkung von PGF davon abhängt, wie weit die Trächtigkeit bereits fortgeschritten ist. Die Präsenz von sekundären Corpora lutea nach dem Tag 35 bis 40 macht eine Abortauslösung durch PGF schwieriger. Rathwell et al. (1987) (239) verabreichten Stuten ab dem Trächtigkeitstag 42 bis zum Beginn des ersten (Gruppe 1, n=3) oder zweiten (Gruppe 2, n=2) Östruszyklus tägliche Injektionen mit 5 mg PGF. Alle Stuten abortierten drei bis vier Tage nach der ersten Injektion. Dem Abort folgten Östrus und Ovulation. Die endometrial cups blieben durch die Behandlung bestehen. Nach Ansicht der Autoren beeinflussen tägliche PGF-Injektionen die frühe Gelbkörperentwicklung. Pascoe (1983) (155) behandelte 16 Stuten, die weniger als 42 Tage tragend waren, mit 5 mg Dinoprost i.m. Alle 16 Stuten abortierten nach der Behandlung innerhalb von sieben Tagen. Zwölf Stuten abortierten vor dem 35. Tag. Alle kamen wieder in den Zyklus. Bei allen konnten reife Follikel palpiert werden, woraufhin sie gedeckt und sechs von ihnen wieder tragend wurden. Von den vier Stuten die erst nach dem 37. Tag abortierten, reagierte eine wie oben beschrieben, die anderen drei kamen jedoch nicht wieder in den Zyklus. In der darauf folgenden Saison trugen neun von 14 dieser Stuten eine Einlingsträchtigkeit aus, eine von ihnen war mit Zwillingen tragend, die übrigen vier blieben unfruchtbar. Stolla und Leidl (1979) (214) untersuchten die Wirksamkeit von Progesteron nachdem die Luteolyse zwischen dem 42. und 45. Tag der Trächtigkeit mit PGF eingeleitet worden war. Sie führten die Studie an zehn Warmblut- und Traberstuten durch. Fünf Stuten wurden am 41. Tag mit Progesteron behandelt. Weitere vier Injektionen erfolgten im Abstand von je zwei Tagen. Die übrigen fünf der insgesamt zehn Stuten dienten als Kontrollgruppe und wurden nur mit Prostaglandin behandelt. Bei allen Kontrollstuten trat eine Fruchtresorption ein. Trotz der Progesteronsubstitution konnte bei keiner der Stuten die Unterbrechung der Gravidität verhindert werden. Voller et al. (1991) (202) verabreichten im Rahmen einer Studie vier Stuten an den Tagen 65 und 75 eine luteolytische Dosis PGF. Währenddessen erhielten sie täglich zur Supplementation Altrenogest. Die Stuten blieben tragend. PGF verursachte lediglich eine partielle Rückbildung des mütterlichen Lutealgewebes. Dies wurde durch einen vorübergehenden Abfall der Progesteronkonzentration verzeichnet. In derselben Studie erhielten fünf Stuten eine tägliche Altrenogest-Supplementation und alle fünf Tage eine luteolytische Dosis PGF. Bei diesen Stuten bildete sich nach der ersten PGF-Gabe am Tag zehn der Trächtigkeit das pri-

märe Corpus luteum zurück. Die sekundären Corpora lutea bildeten sich nicht bei allen nach PGF zurück. Die Autoren schlossen wegen der anwesenden oder sich entwickelnden unreifen sekundären Corpora lutea, die auf die luteolytische Wirkung des PGF nicht empfänglich reagierten, darauf, dass PGF nicht in der Lage war, eine vollständige Luteolyse auszulösen. Douglas und Ginther (1975) (235) verabreichten 13 Stuten die mindestens 80 Tage trächtig waren, bis der Abort stattfand alle zwölf Stunden 2,5 mg PGF. Alle Stuten abortierten, was durchschnittlich nach 3,7 Injektionen der Fall war. Die durchschnittliche Zeitspanne von der ersten Injektion bis zum Abort betrug 39 Stunden. Je kürzer die Stuten tragend waren, umso eher kamen sie nach dem Abort wieder in den Östrus und ovulierten. Douglas et al. (1974) (236) berichten, dass eine einzige Injektion von 2,5 mg PGF an den Tagen 100 bis 150 nur bei einer von fünf Stuten zu einem Abort geführt hat. Die Hälfte der 40 bis 150 Tage tragenden Ponystuten abortierten nach einer Injektion von 1,25 oder 2,5 mg PGF. Madej et al. (1987) (217) führten eine Studie durch, bei der zwei Warmblutstuten alle zwölf Stunden 10 mg PGF i.m. erhielten, bis sich ein Abort ereignete. Sie waren etwa 150 Tage trächtig. Nach 37 und 61 Stunden abortierten sie die Feten in intakten Eihäuten. Sie erhielten bis zu dem Zeitpunkt vier bzw. sechs Injektionen. Es gab keine Komplikationen. Die Studie zeigt die abortive Wirkung von PGF während der Mitte der Trächtigkeit. Wiederholte hohe Dosen PGF₂alpha (5-10 mg), die trächtigen Ponystuten vor dem 320. Trächtigkeitstag gegeben werden, leiten die Geburt innerhalb von zwei bis sechs Stunden ein (144 Leadon et al. 1982). Alm et al. (1975) (138) leiteten die Geburt bei sieben Stuten am Tag 321 mit 12 mg Prostaglandin ein. Die durchschnittliche Trächtigkeitsdauer wurde durch Prostaglandin kaum beeinflusst (337 Tage). Zwei der sieben Stuten fehlten jedoch innerhalb von zwölf Stunden nach der Behandlung, beide Fohlen starben wenig später. In Kombination mit Dexamethason war jedoch, verglichen mit den neun Kontrollstuten (344 Tage), ein deutlicher Rückgang der Tragezeit zu verzeichnen (328 Tage). Drei Stuten erhielten für diese Versuchsanordnung 12 mg PGF täglich an den Tagen 321 bis 324 und zusätzlich Dexamethason. Alle drei Fohlen starben innerhalb der ersten sechs Lebenstage. Hillman (1987) (134) beschreibt, dass Prostaglandin erfolgreich eingesetzt wird um die Geburt bei Stuten zwischen dem 325. und 367. Trächtigkeitstag vor den ersten Geburtsanzeichen einzuleiten. Die Stuten erhielten, 24 Stunden bevor sie mit 10 mg PGF behandelt wurden, Flumethason und Stilbestrol. Fünf Stuten erhielten eine weitere Flumethasoninjektion. Zwei der

Stuten fohlten innerhalb von drei Stunden nach der Prostaglandingabe und die übrigen drei innerhalb von drei Stunden nach einer weiteren Injektion von 7,5 mg Prostaglandin. Die Geburten verliefen immer komplikationslos und die Nachgeburten gingen innerhalb einer Stunde ab. Weiter beschreibt der Autor die Möglichkeit des Prostaglandineinsatzes zur Einleitung eines Abortes. Eine einzige Prostaglandininjektion nach der Anbildung des mütterlichen Corpus luteum (fünf Tage nach der Ovulation) und vor der Anbildung der endometrial cups (Tag 35) leitet die Lyse des Corpus luteum ein und somit den Abbruch der Trächtigkeit. Die Stute kommt anschließend wieder in den Östrus. Wird Prostaglandin angewendet nachdem die endometrial cups angebildet wurden, so muss es vier Tage lang täglich gegeben werden. Stuten, die nach dem 35. Tag abortieren, kommen nicht wieder in den Östrus bis die endometrial cups ihre Funktion verlieren. Townsend et al. (1983) (234) leiteten die Geburt bei elf Stuten mit 10 mg Prostaglandin ein. Die Stuten waren 330 bis 334 Tage tragend. Acht unbehandelte Stuten bildeten die Kontrollgruppe. Vier Fohlen von den behandelten Stuten starben oder wurden, weil sie lebensschwach waren, während der ersten 24 Stunden nach der Geburt euthanasiert. Alle Fohlen aus der Kontrollgruppe überlebten. Bristol (1982) (240) fand heraus, dass ein bis zwei Injektionen PGF (10 mg) zur Geburtseinleitung bei 17 Stuten, die 330 bis 339 Tage tragend waren, nur teilweise erfolgreich waren. Sieben gebaren nach einer Injektion lebende Fohlen, während vier von fünf, deren Mütter mit zwei Injektionen behandelt worden waren, lebensschwach waren und innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt starben. Eine dieser Stuten hatte eine Dystokie und bei einer anderen ging die Plazenta erst nach über sechs Stunden ab. Bei zehn Stuten wurde die Geburt an den Tagen 332 bis 334 mit 10 mg Dinoprost eingeleitet. Wenn die Geburt daraufhin nicht innerhalb von drei bis fünf Stunden stattfand, so wurde die Behandlung wiederholt. Zehn weitere Stuten fohlten spontan an den Tagen 330 bis 334. Zwischen den beiden Gruppen konnte kein Unterschied festgestellt werden. Auch die folgenden Konzeptionsraten waren gleich (230 Bailey und Bristol 1983). Prostaglandin F2alpha, lokal auf der Cervix angewendet, fördert deren Dilatation (232 Rigby et al. 1998). An der Studie nahmen elf Stuten teil, die 335 bis 347 Tage tragend waren. Sieben von ihnen bekamen 2,0 bis 2,5 mg PGF in steriler Kochsalzlösung in den externen Muttermund infundiert. Sechs Stunden später wurde die Geburt eingeleitet. Die Behandlung schien kürzere Geburten und mehr Lebenskraft der Fohlen nach der Geburt nach sich zu ziehen. Die übrigen vier Stuten bildeten die Kontrollgruppe.

Van Niekerk und Morgenthal (1976) (148) leiteten die Geburt bei 14 Stuten (alle etwa 340 Tage tragend) mit 10/17,5 mg Prostaglandin ein, und beobachteten sowohl bei den behandelten Stuten als auch bei den unbehandelten Kontrollstuten zur Geburt einen jähen Abfall der Progesteron- und Östrogenkonzentrationen. Zwölf Stuten fohlten innerhalb von drei Stunden nach der Injektion von 10 mg PGF, die anderen drei erhielten zwei bis drei Stunden nach der ersten Injektion eine zweite mit 7,5 mg PGF. PGF wird bei Stuten häufig zur Geburtseinleitung verwendet. Dabei sind die Ergebnisse sehr verschieden. Hillman (1980) (131) ist es nicht möglich, eine Dosis anzugeben, die durchwegs wirkungsvoll ist. In manchen Fällen wird die Behandlung sowohl mit einer sehr hohen fetalen Sterblichkeit als auch mit Fohlensterblichkeit in Zusammenhang gebracht. PGF verursacht neben Oxytocin die stärksten Myometriumskontraktionen. Allerdings ist durch die heftigen Muskelkontraktionen und die damit verbundene frühzeitige Plazentaablösung das Überleben der Fohlen gefährdet. Daraus resultieren vermehrt lebensschwache und tote Fohlen (132 Carleton und Threlfall 1986). Die besten Erfolge werden bei der Geburtseinleitung mit Prostaglandin und Oxytocin erzielt (233 Ley 1992). Rossdale und Silver (1982) (242) warnen davor, dass Prostaglandin zur Geburtseinleitung angewendet die physiologischen hormonalen Veränderungen vor der Geburt verhindert und, für den Fall dass diese noch nicht begonnen haben, sowohl Fohlen als auch Stute nicht bereit für die Geburt sind. Es ist bekannt, dass PGF, das per Infusion ins Blut gelangt, zentral wirkt, zu einer Oxytocinausschüttung (243 Gillepsie et al. 1972) und zu einer erhöhten Uterusaktivität führt (244 Mitchell et al. 1976).

In den Produktinformationen von Dinoprost haltigen Arzneimitteln, wird darauf hingewiesen, dass tragende Tiere, bei denen die Einleitung eines Abortes oder einer Geburt nicht gewünscht wird, nicht mit solchen Präparaten behandelt werden dürfen. Da Dinoprost, wenn es in ausreichend hoher Dosierung verabreicht wird, zum Abort oder zur Geburtseinleitung führt, sollte vor der Anwendung der Trächtigkeitsstatus bestimmt werden.

Prostaglandin ist bei tragenden Stuten, bei denen die Einleitung eines Abortes oder einer Geburt nicht gewünscht wird, kontraindiziert.

12.8. HCG

HCG (humanes Choriongonadotropin) wird von trophoblastischen Zellen des Chorions sezerniert. HCG von Primaten induziert eine LH-ähnliche Wirkung in anderen Spezies, aber nur eine geringe FSH-Wirkung. Bei weiblichen Tieren stimuliert hCG den Gelbkörper zur Progesteronproduktion und kann eine Ovulation auslösen.

HCG wird angewendet zur Auslösung der Ovulation ab dem zweiten Tag der Rösse bei Follikeln über 3 cm Durchmesser.

HCG ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Allen (1974) (247) berichtet von einer Studie bei der Welsh-Pony-Stuten während der ersten vier Monate der Trächtigkeit mit hCG behandelt worden sind. Neun Stuten, die 8 bis 112 Tage tragend waren, erhielten eine Dosis von 2000 IU hCG i.v. Fünf weitere Stuten (27, 34, 77, 79 und 97 Tage tragend) wurden an aufeinander folgenden Tagen mit 2000 IU hCG behandelt. Während und nach der Behandlung wurden die Uteri der Stuten per rectum palpirt. Nur bei einer der neun Stuten aus Gruppe 1 wurde der Konzeptus resorbiert. Wurde die Dosis erhöht (Gruppe 2), so resorbierten beide Stuten die vor dem 35. Tag tragend waren ihre Konzepte. Obwohl sie drei Dosen erhalten hatten, waren palpierbare Veränderungen, die auf eine Resorption hingewiesen haben, zum Zeitpunkt der dritten Gabe zu fühlen. Drei Stuten, die länger als 76 Tage tragend waren erhielten vier Dosen hCG ohne merkliche Wirkung auf deren Konzepte. Der Autor ist der Ansicht, dass nach dem 76. Tag die Plazenta ausreichend Progesteron produziert um die Trächtigkeit bei reduzierter Lutealfunktion aufrechtzuerhalten. HCG kann ab und zu vor dem 35. Trächtigkeitstag einen Abort auslösen (117 Lofstedt 1986). Er vermutet, dass in diesen Fällen das zur Follikelreifung angewendete hCG zu einem erhöhten Östradiolspiegel und nachfolgend zum Abort führt. Allen (1975) (246) wies die Anfälligkeit von Corpora lutea auf, die bei der trächtigen Stute weniger als 40 Tage bestehen. Er zeigte, dass eine intravenöse Injektion von 2000 IU hCG, das weit verbreitet und erfolgreich zur Beschleunigung der Ovulation bei der normalzyklischen Stute verwendet wird, bei Stuten, die zwischen dem zehnten und 35. Tag tragend sind, zur Luteolyse führt und so den Abort einleitet. Nach der genannten

Zeit wirkt es nicht mehr abortiv, da dann die eCG-Sekretion einsetzt. Für diese Studie behandelte er zehn Welsh-Pony-Stuten an drei Tagen mit 2000 IU hCG i.v. Vier Stuten behandelte er vor dem 39. Tag woraufhin alle vier ihre Konzepte verloren. Die anderen sechs Stuten wurden erst zwischen dem 40. und 97. Tag behandelt. Obwohl fünf der Stuten eine vierte hCGgabe erhalten haben, blieben alle sechs trächtig.

Intervet, als Hersteller von Ovogest® warnt davor, dass hCG bei Stuten vor dem 35. Trächtigkeitstag einen Abort auslösen kann.

HCG ist bei tragenden Stuten, die kürzer als 35 Tage tragend sind und bei denen die Einleitung eines Abortes nicht gewünscht wird, kontraindiziert.

12.9. Oxytocin

Oxytocin wird im Hypothalamus gebildet. Von hier wird es über Axone zum Hinterlappen (Neurohypophyse) der Hypophyse transportiert, zwischengespeichert und bei Bedarf abgegeben. Oxytocin hat eine wichtige Bedeutung beim Geburtsprozess.

Oxytocin wird angewendet bei der primären und sekundären Wehenschwäche im Austreibungsstadium, bei Uterusatonie post partum, Nachgeburtsblutungen, Retentio secundinarum, Endometritis post partum, Inversio und Prolaps uteri, zur Erleichterung der Reposition, Sectio caesarea und bei Agalaktie post partum, nach Ausschaltung des ätiologischen Faktors.

Oxytocin ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Handler et al. (2006) (251) untersuchten im Rahmen einer Studie die Wirkung von Oxytocin am Tag sieben post ovulationem auf die Progesteronsekretion, Trächtigkeitsrate und das embryonale Wachstum bei acht Haflingerstuten. Jede Stute gehörte einmal folgenden Behandlungsgruppen an: die unbehandelte Kontrollgruppe, die mit 10 IU Oxytocin i.v. behandelte Gruppe, die mit 280 µg Carbetocin i.m. behandelte Gruppe und die Gruppe, bei der eine Cervixdilatation durch-

geführt wurde. Somit waren schließlich in jeder Gruppe acht Stuten vertreten. Alle genannten Maßnahmen wurden am Tag sieben getroffen. Am Tag 13 wurde eine Uterusspülung vorgenommen um die Konzepte zu gewinnen. Fast alle Stuten waren am Tag 13 tragend: alle Kontrollstuten, alle Oxytocinstuten, alle Carbetocinstuten und sechs von acht Dilatationsstuten. Zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen wurden keine Unterschiede hinsichtlich des embryonalen Wachstums festgestellt. Das individuelle Wachstum schwankte stark von 0,1 bis 0,8 cm pro Tag. Am Tag 13 maßen die Embryonen der Kontrollgruppe durchschnittlich 1,4 cm, die der Oxytocingruppe 1,5 cm und die der beiden anderen Gruppen jeweils 1,3 cm. Die Progesteronsekretion wurde durch die verschiedenen Behandlungen nicht beeinflusst. Sowohl die Gabe von Oxytocin als auch von Carbetocin rief maximale Oxytocinplasmakonzentrationen hervor; die Peaks unterschieden sich jedoch in ihrem Beginn und ihrer Dauer. Weder die Progesteronsekretion, noch die Trächtigkeitsrate oder das embryonale Wachstum wurden durch Oxytocin beeinflusst. Madej et al. (1987) (217) behandelten zwei 152 und 159 Tage tragende Stuten mit 50 IU Oxytocin i.v. und Östradiol. Sie abortierten 13 und 27 Stunden nach der ersten Oxytocingabe und zeigten starke Uteruskontraktionen. Die Feten wurden in zerrissenen Eihäuten ausgestoßen. McGladdery und Rossdale (1991) (87) behandelten sechs hochträchtige (285–308 Tage) Ponystuten mit 1 IU Oxytocin i.v. Im Rahmen der Studie sollte untersucht werden, ob maternale Oxytocininjektionen eine messbare Wirkung auf die fetale Herzfrequenz haben. Dreißig Minuten nach der Oxytocininjektion zeigte sich eine zwei- bis dreifache Beschleunigung der fetalen Herzfrequenz. Die gewählte Dosis war willkürlich, jedoch in einer Dosierung die nicht zu einer frühzeitigen Geburt führt (bei Ponystuten zum Geburtstermin werden Dosen von 5-10 IU eingesetzt, um die Geburt einzuleiten). Chavatte-Palmer et al. (2002) (255) testeten die Wirkung von wiederholten sehr niedrig dosierten Gaben Oxytocin auf Stuten die nahe dem Geburtstermin standen, als auch während der Geburt. Sie untersuchten die adrenocorticale Reife der Fohlen und deren klinisches Erscheinungsbild. Die Studie wurde an insgesamt 57 Stuten in zwei aufeinander folgenden Jahren durchgeführt. Im ersten Jahr bildeten zehn Stuten die Kontrollgruppe (Kochsalzlösung), neun wurden mit 0,1 IU Oxytocin behandelt und elf Stuten mit 2 IU. Im zweiten Jahr erhielten fünf Stuten Kochsalzlösung, sieben 0,5 IU, acht 1 IU und sieben 2 IU Oxytocin. Sie wurden je einmal täglich behandelt. Die durchschnittliche Anzahl der Behandlungstage vor der Geburt war bei den 2 IU Gruppen deutlich geringer

als bei den übrigen Gruppen. Es gab bei der Zeit bis zur Geburt nach der Behandlung eine deutliche Differenz zwischen den Gruppen, allerdings wurde zwischen dem Geburtszeitpunkt und der Anzahl der Oxytocinbehandlungen kein Zusammenhang gesehen. In der 2 IU Gruppe waren einige Stuten, die nicht auf das Oxytocin reagierten (Zeit bis zur Geburt mehr als zwei Stunden) und einige, die darauf reagierten (Zeit bis zur Geburt weniger als zwei Stunden). Elf von 18 Stuten fehlten innerhalb von zwei Stunden nach der Behandlung mit 2 IU Oxytocin, wohingegen in jeder der anderen Gruppen innerhalb von zwei Stunden eine Stute ihr Fohlen gebar. Die Plazenta ging, verglichen mit den Kontrollstuten, bei deutlich mehr Stuten, die mit 2 IU Oxytocin behandelt worden waren, nicht innerhalb von zwei Stunden nach der Geburt ab. Die Fohlen der Stuten die mit 2 IU behandelt worden waren, wiesen deutlich geringere Plasmacortisolkonzentrationen auf, als die Kontrollfohlen. Außer einem Fohlen waren alle klinisch unauffällig. Die Mutter des auffälligen Fohlens wurde mit 2 IU behandelt. Das Fohlen wurde unreif geboren und starb nach 24 Stunden. Die Autoren verzeichneten bei allen behandelten Gruppen einen deutlichen Anstieg der Plasma-PGFM-Konzentrationen, unabhängig davon ob die Stute auf die Behandlung reagierte oder nicht. Es gab keinen Bezug zur Oxytocinkonzentration oder zum Geburtszeitpunkt und es gab keinen Unterschied zwischen den Tagen zuvor und dem Tag der Geburt. Die Autoren halten sehr geringe Oxytocininjektionen bei Stuten für ineffektiv zur Geburtseinleitung und/oder Vorhersage der Geburt, obwohl etwa 60% der Stuten die nahe der Geburt mit 2 IU behandelt worden waren, auf die Behandlung ansprachen und durchschnittlich innerhalb von einer halben Stunde ihre Fohlen gebaren. Zudem stieg das Risiko der Nachgeburtsverhaltung an. Macpherson et al. (1996) (248) verglichen drei Methoden der Geburtseinleitung mit Oxytocin hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Fohlen. Dabei wurden Parameter erfasst wie fetaler Stress, neonatale Anpassung sowie die Zeitspanne von der Einleitung bis zur Geburt. An der Studie nahmen 16 tragende Stuten teil, die mindestens 330 Tage tragend waren. Fünf Stuten erhielten einmalig 75 IU i.m. (Gruppe 1), fünf weitere im 15 Minuten Abstand maximal fünf Injektionen mit 15 IU i.m. (Gruppe 2), sechs Stuten erhielten 75 IU verdünnt in einem Liter physiologischer Kochsalzlösung i.v. tropfend infundiert (1 IU/min) bis die Chorioallantois geplatzt war (Gruppe 3). Bei den Stuten der Gruppe 3 dauerte die Zeit von der Oxytocingabe bis zur Ruptur der Chorioallantois kürzer (34 min) als bei Gruppe 2 (70 min). Dauerte es von der Oxytocingabe bis zur Geburt länger als 60 Minuten, so gab es bei fünf von neun

Fohlen Komplikationen. Es gab bei keinem der sieben Fohlen, bei denen diese Zeitspanne kürzer als 60 Minuten war, Komplikationen. Bei den Stuten die eine dilatierte Zervix hatten, dauerte die Zeitspanne kürzer (48 min) als bei denen ohne dilatierter Zervix (72 min). Dauerte es länger von der Oxytocingabe bis zur Ruptur und Geburt, so führte das zu einem erhöhten neonatalen CO₂-Partialdruck. Hinsichtlich frühzeitiger Plazentaablösung oder Dystokie konnten zwischen den Behandlungsgruppen keine Unterschiede festgestellt werden. Eine frühzeitige Plazentaablösung geschah in sechs der 16 Fälle und vier Stuten erlitten eine Dystokie. Die Zeitspanne von der Geburt bis zum Trinken korrelierte positiv mit der Zeit von der Oxytocingabe zur Ruptur und zur Geburt. Die Art der Einleitung wirkte sich nicht auf die gemessenen neonatalen Parameter aus. Die Gabe von Oxytocin entweder als Dauertropf oder in geringer Dosierung hilft die Geburt im Falle eines plazentalen Hydrops einzuleiten und die Flüssigkeiten auszuwerfen (10 Perkins und Frazer 1994). Camillo et al. (2000) (250) behandelten 38 Haflingerstuten, die nahe dem Geburtstermin waren, zwischen 17.00 und 19.00 Uhr, mit einer Injektion von 2,5 IU Oxytocin. Zehn Stuten bildeten die Kontrollgruppe. Die Behandlung führte dazu, dass 36 Stuten innerhalb von 120 Minuten gesunde Fohlen zur Welt brachten. Vierundzwanzig Stuten fohnten bereits nach der ersten Injektion, neun nach der zweiten und drei nach der dritten Injektion. Zwei fohnten ungeachtet der Behandlung in der Nacht, während von den Kontrollstuten 70% in der Nacht fohnten. Die Autoren schlossen daraus, dass tägliche geringe Dosen Oxytocin die Geburt nur bei den Stuten einleiten, die bereits voll ausgereifte Fohlen tragen, die bereit sind für die Geburt. Hillman (1980) (131) rät, zur Geburtseinleitung 40 bis 60 IU Oxytocin intramuskulär zu verabreichen. Der Grad des Unbehagens, der Unruhe und der Kolikanzeichen bei der Stute ist direkt proportional zu der Oxytocindosis. Zu hohe Dosierungen sollten vermieden werden, um ernsthafte Koliken zu umgehen. Die Dosierung von 40 – 60 IU führt in fast jedem Fall dazu, dass das Fohlen in weniger als einer Stunde geboren ist. Höhere Dosierungen sind nicht indiziert. Carleton und Threlfall (1986) (132) empfehlen 40 – 60 IU Oxytocin i.v. zu verabreichen, wenn die relaxierte Cervix mindestens 2 cm geöffnet ist. Die Autoren sind der Ansicht, dass Oxytocin das bei der Geburtseinleitung am meisten eingesetzte und wahrscheinlich effektivste Mittel ist, das mit großer Sicherheit und schneller Wirkung eingesetzt werden kann. Ley (1992) (233) berichtet, dass Oxytocin eingesetzt werden kann, um das Austreibungsstadium schneller einzuleiten. Nach Ansicht des Autors wird durch den Ein-

satz von Oxytocin der größte Erfolg bei der Geburtseinleitung erzielt. Er beschreibt, dass die Dosierung variiert, zwischen 20 und 100 IU i.m., 2,5 bis 10 IU i.v., 120 IU in 1 Liter NaCl als Dauertropfinfusion. Kleinere Dosen von 2,5 bis 5 IU alle 20 Minuten fördern die physiologische Antwort und vermindern Komplikationen wie eine Hyperstimulation der Myometriumskontraktionen, myometrische Spasmen, frühzeitige Plazentaablösung oder Malpresentation. Wird die Geburt um den 300. Tag eingeleitet, so resultieren daraus unreife oder nicht lebensfähige Fohlen. Hillman (1987) (134) beschreibt, dass Oxytocin das zuerst eingesetzte Mittel zur Geburtseinleitung bei der Stute war und sich auch heute noch großer Beliebtheit erfreut. Wird Oxytocin bei ordnungsgemäß untersuchten Stuten angewendet, so ist es für Stute und Fohlen schnell und sicher. In einer Dosierung von 20 IU i.m. bewirkt es ein langsames, ruhiges Abfohlen, wohingegen Dosen von mehr als 100 IU schnell zu Komplikationen und einer schwierigeren Geburt führen. Vierzig bis 60 IU i.m. bewirken eine ruhige, sichere Geburt, die innerhalb einer Stunde abgeschlossen ist. Auch Dosen von 2,5 bis 10 IU Oxytocin sind wirksam. Die klinischen Geburtsanzeichen bei einer durch Oxytocin eingeleiteten Geburt ähneln denen einer natürlichen Geburt. Dass die Nachgeburt nach einer durch Oxytocin eingeleiteten Geburt mehr als drei Stunden nicht abgegangen ist, konnte laut Autor kaum beobachtet werden. Rigby et al. (1998) (232) verabreichten elf trächtigen Stuten (Tag 335–347) alle 15 Minuten 15 IU Oxytocin i.v. bis zum Aufreißen der Chorioallantois. Zuvor erhielten sieben Stuten (Gruppe 1) Prostaglandin zur Cervixdilatation. Die Stuten der Gruppe 1 benötigten bis zur Ruptur durchschnittlich 1,9 Oxytocininjektionen, die Kontrollstuten 2,5. Alle Fohlen kamen gesund zur Welt. Oxytocin ist zur Geburtseinleitung bei der Stute das Mittel der Wahl (249 Ley et al. 1998). Es wirkt sehr schnell. Die Geburt findet für gewöhnlich innerhalb von 15 bis 90 Minuten nach der Medikamentengabe statt. Oxytocin kann subkutan, intramuskulär und intravenös verabreicht werden. Ein möglicher Nachteil von Oxytocin ist der, dass es die physiologischen Vorgänge, die für eine normale Geburt verantwortlich sind, ohne Rücksicht auf die Reife des Fetus, außer Kraft setzen kann. Hohe Oxytocingaben können zu perinealen Rissen, Uterusruptur, Verletzung der cerebralen Gefäße, fetaler Hypoxie und frühzeitiger Plazentaablösung führen. Die Autoren beschreiben, dass sie sechs Jahre lang zur Geburtseinleitung 2,5 IU Oxytocin i.v. alle 20 Minuten gegeben haben bis das Austreibungsstadium erreicht war. Dabei überschritt die totale Dosis an Oxytocin nie 20 IU. Die Zeit von der ersten Gabe bis zum Austreibungsstadium betrug im

Mittel 45 Minuten. Das bedeutet, dass eine Stute durchschnittlich zweimal mit Oxytocin behandelt wurde. Die Häufigkeit einer frühzeitigen Plazentaablösung betrug dabei 10%. Pashen (1980) (252) führte eine Studie an vier Ponystuten und einer Eselin durch, bei der er untersuchte, ob es, um endokrine Veränderungen und die damit verbundenen physiologischen Veränderungen bei der Geburt, hervorzurufen, notwendig ist, Oxytocin hochdosiert (40–120 IU) zu verabreichen. Die Stuten waren zwischen dem 323 und 334 Tag trächtig. Eine Stute erhielt i.v. über 15 Minuten hinweg 10 IU Oxytocin in 200 ml steriler Kochsalzlösung. Die übrigen drei Stuten und die Eselin wurden mit einer i.v. Injektion von 2,5 bis 5 IU Oxytocin behandelt. Eine Stute erhielt 20 Minuten später weitere 5 IU. Den Stuten wurde ab der Oxytocingabe bis 90 Minuten nach der Geburt alle fünf bis fünfzehn Minuten Blut abgenommen. Alle Stuten brachten gesunde Fohlen zur Welt. Die Zeitspanne zwischen der Injektion und der Geburt betrug 38 bis 85 Minuten. Alle Geburten verliefen ohne Komplikationen und die Nachgeburten gingen innerhalb von 130 Minuten nach der Geburt ab. Zwischen den verschiedenen Dosierungen konnte kein Unterschied festgestellt werden. Die PGFM-Konzentrationen stiegen bei allen Stuten innerhalb von 15 Minuten nach der Oxytocininjektion an. Pashen nimmt an, dass geringe Dosen von 2,5 bis 10 IU i.v. ebenso erfolgreich bei der Geburtseinleitung eingesetzt werden können wie höhere. Klug und von Lepel (1974) (253) injizierten 14 Stuten mit verlängerten oder normallangen Tragezeiten, Oxytocin i.m. in Dosierungen von 30 bis 150 IU; drei Stuten mit verlängerten Tragezeiten wurden mit 30 IU i.v. behandelt und eine Stute mit verlängerter Tragezeit erhielt zunächst 20 IU s.c. und anschließend 80 IU i.m. Der Geburtseintritt erfolgte nach 20 bis 60 Minuten (i.m.), 15 bis 20 Minuten (i.v.) und bei der Stute die zuerst s.c. und anschließend i.m. behandelt wurde nach 120 Minuten. Der Geburtsverlauf war bei allen Stuten komplikationslos, nur bei einer Stute, die eine hohe Dosierung erhalten hatte, musste eine Stellungskorrektur vorgenommen werden. Diese Stute litt, ebenso wie zwei weitere an einer Retentio secundinarum; eine dieser Stuten brachte tote Zwillinge zur Welt. Das Fohlen bei dem die Stellungskorrektur vorgenommen worden war, zeigte zur Geburt eine reversible Sehenanomalie (es war offensichtlich am Tag 335, an dem die Geburt bei der Stute eingeleitet worden war, noch nicht geburtsbereit), ein weiteres Fohlen litt an Fohlenlähme. Die übrigen 15 Fohlen waren gesund. Hillman und Ganjam (1979) (254) injizierten sechs Stuten zur Geburtseinleitung Oxytocin um die hormonalen Veränderungen während und in den folgenden 72 Stunden nach der Geburt bei

den Stuten und deren Fohlen zu untersuchen. Nach einer i.m.-Gabe von 40 oder 60 IU Oxytocin wurden nach kurzer Zeit (etwa 34 Minuten) gesunde Fohlen geboren. Die Geburtsdauer schien nicht mit der Dosierung von Oxytocin im Zusammenhang zu stehen (beispielsweise dauerte eine Geburt mit 40 IU 28 Minuten und eine mit 60 IU 40 Minuten). Es trat keine Nachgeburtshaltung auf und alle Stuten produzierten genügend Milch. Die hormonellen Veränderungen während und nach den durch Oxytocin ausgelösten Geburten entsprachen denen spontaner Geburten und angesichts der Tatsache, dass eine einzige i.m. Injektion Oxytocin dazu führt, dass innerhalb einer sehr kurzen Zeit nebenwirkungsfrei ein gesundes Fohlen geboren wird, scheint diese Methode den Autoren sehr empfehlenswert zu sein. Sie warnen jedoch davor, dass eine zu frühe Einleitung zu einem schwachen, unreifen Fohlen führt und die Stute in diesem Fall außerdem unzureichende Mengen Kolostrum produziert. Duggan et al. (2007) (256) untersuchten im Rahmen einer Studie ob die Geburtseinleitung mit geringen Dosen Oxytocin (alle 20 Minuten 2,5 IU i.v.) zum Geburtszeitpunkt bei Stuten peripartale Komplikationen oder entzündliche Reaktionen beim neugeborenen Fohlen beeinflusst. Oxytocin wurde den Stuten gegeben, bis das Austreibungsstadium erreicht war. Peripartale Komplikationen wurden bei beiden Gruppen gesehen. Bei den eingeleiteten Stuten waren Dystokien deutlich häufiger zu beobachten als bei den spontan gebärenden Stuten. Bei zwei von elf Stuten, bei denen die Geburt eingeleitet wurde, ereignete sich eine Dystokie, während keine der 15 Kontrollstuten eine Dystokie erlitt. Bei einer der elf Stuten bei denen die Geburt eingeleitet wurde, fand eine frühzeitige Plazentaablösung statt. Bei keiner der natürlich fohlenden Stuten wurde diese Abnormalität beobachtet. Das Fohlen aus der Geburt mit frühzeitiger Plazentaablösung, war etwas zu schwach um zu trinken. Außerdem war die Neutrophilenanzahl abnormal und wurde 24 bis 72 Stunden nach der Geburt überwacht. Die Schwere dieser Veränderungen lässt die Autoren vermuten, dass eine placentare Beeinträchtigung in utero aufgrund einer Plazentitis oder einer Plazentaablösung vorgelegen hatte, die zu einer hypoxischen Schädigung der Organe und sekundär zu einer Plazentaablösung während der Geburt geführt hat. Bei der Gruppe der Spontangeburt waren öfter Nachgeburtshaltungen zu verzeichnen. Dies könnte auf die Oxytocin-Wirkung zurückgeführt werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Geburtseinleitung Dystokien begünstigt. Im Rahmen der Studie wurden die Fohlen während der ersten 72 Lebensstunden nach der Geburtseinleitung auf entzündliche Reaktionen überwacht. Die Fohlen der Stuten, bei denen die

Geburt eingeleitet worden war, wiesen keine vermehrten entzündlichen Reaktionen auf, die außerhalb dessen liegen, die für eine normale Geburt üblich sind. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Geburtseinleitung mit einer erhöhten Dystokieanzahl, jedoch mit einer geringeren Nachgeburtsverhaltung einhergeht. Die Geburtseinleitung führte bei den Fohlen zu keiner entzündlichen Reaktion. Diese Art der Geburtseinleitung stellt laut Autoren eine sichere Möglichkeit der gesteuerten Geburt dar und setzt gleichzeitig eine Überwachung voraus, da potentielle Probleme und Komplikationen frühzeitig erkannt und korrigiert werden müssen. Rossdale und Jeffcott (1975) (142) maßen bei fünf Fohlen die Veränderungen des intrathorakalen Druckes während der Geburt. Die Stuten erhielten teils Oxytocin zur Geburtseinleitung. Oxytocin wurde einer Stute in Kochsalzlösung als Dauertropfkatheter in einer Dosierung von 0,09 IU/kg intravenös infundiert. Die anderen vier Stuten bildeten die Kontrollgruppe. Am Tag 331 wurde das Oxytocin verabreicht und innerhalb einer Stunde nach Beginn der Infusion fand die Geburt statt. Es wurden keine ernsthaften Komplikationen beobachtet, aber die Stute schien schmerzhafter zu sein als die Kontrollstuten und schwitzte sehr stark. Die Nachgeburt verblieb trotz weiterer Oxytocininfusion (40 IU) länger als 36 Stunden in utero. In einem weiteren Teil der Studie erhielten zwei Stuten Oxytocin, eine 20 IU, die andere 48 IU. Die Geburten verliefen komplikationslos, obwohl eine der Stuten im Stehen gebar. Beide Fohlen schienen während der ersten 48 Stunden schwächer als normal, eines der beiden erlitt als Resultat eine Gammaglobinämie. Das andere Fohlen zeigte eine ziemlich markante Kontraktion der Beugesehen an Vorder- und Hintergliedmaßen. Eine Stute erlitt eine Nachgeburtsverhaltung. Achtzehn Stunden post partum ging die Nachgeburt ab. Rossdale et al. (1984) (257) leiteten die Geburten bei 16 Stuten in drei aufeinander folgenden Jahren meist mit Oxytocin (5 bis 30 IU i.v.) und/oder Fluprostenol ein. Die übrigen Stuten gebaren spontan. Es wurden 45 Fohlen geboren. Bei acht Stuten musste der Abgang der Nachgeburt unterstützt werden. Eine Stute erlitt post partum einen Uterusprolaps, der unter Epiduralanästhesie vorsichtig zurückverlagert wurde. Macpherson et al. (1997) (258) verglichen die Wirkungen von drei Methoden der Geburtseinleitung mit Oxytocin auf die Feten und neugeborenen Fohlen. Die Studie wurde an 16 tragenden Stuten durchgeführt. Gruppe 1 (n=5) erhielt 75 IU Oxytocin i.m. als einmalige Injektion, Gruppe 2 (n=5) erhielt alle 15 Minuten 15 IU Oxytocin i.m. bis zur Ruptur der Chorioallantois oder bis 75 IU erreicht waren, und Gruppe 3 (n=6) 75 IU Oxytocin in 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung i.v. (1

IU/min) bis zur Ruptur der Chorioallantois oder bis maximal 75 IU erreicht waren. Bei den 16 Stuten konnten keine großen Unterschiede bezüglich der Zeitspanne von der Ruptur der Chorioallantois bis zur Geburt oder von der Oxytocingabe bis zur Geburt festgestellt werden. Gruppe 3 hatte eine kürzere Zeitspanne von der Oxytocingabe bis zur Ruptur der Chorioallantois als die Stuten der Gruppe 2. Dauerte es von der Oxytocingabe bis zur Geburt länger als 60 Minuten, so waren mehr Fohlen krank. Die Methode der Geburtseinleitung hatte keinen Einfluss auf die Geburt der Fohlen, obgleich es bei Gruppe 2 von der Oxytocingabe bis zur Ruptur etwas kürzer dauerte als bei den anderen Gruppen. Ousey et al. (1998) (195) leiteten die Geburt bei vier Stuten mit 2 IU Oxytocin i.v. ein. Drei Stuten wurden an den Tagen 306 bis 308 eingeleitet, nachdem die Feten zuvor ACTH erhalten hatten. Eine der Stuten abortierte, die anderen beiden gebären unreife aber lebende Fohlen. Die vierte Stute wurde zum Geburtszeitpunkt eingeleitet und gebar ihr Fohlen ohne Komplikationen. Hillman (1975) (220) leitete bei 31 Stuten innerhalb von zwei Jahren 37 Geburten mit verschiedenen Dosierungen Oxytocin (20 bis 100 IU) und Östrogen ein. Dabei wurde das Auftreten und die Heftigkeit der Geburtsanzeichen und die Zeit bis zur Geburt sowie der Auswurf der Plazenta deutlich von den ansteigenden Dosen Oxytocin beeinflusst. Drei Stuten erhielten 20 IU, zwei 30, jeweils sechs 40 bzw. 50, acht 60, sechs 80 IU und weitere sechs Stuten erhielten 100 IU. Sechs Stuten erhielten eine einmalige Injektion zur Einleitung (30, 40, 40, 50, 80 und 100 IU). Die siebte Stute der Gruppe die zusätzlich Stilbestrol erhalten hatten, hatte ein hochgradiges Lungenemphysem und konnte daher während der Geburtseinleitung nicht belastet werden. Bei ihr wurde die Geburt mit 30 IU eingeleitet, dem folgten nach 75 Minuten weitere 20 IU und 150 Minuten nach der ersten Injektion weitere 25 IU Oxytocin. Daraufhin erschienen in der Vulva Kopf und Gliedmaßen des Fohlens, jedoch fehlte das Pressen des Abdomens; so wurden Geburtshilfeketten mit leichter Zugkraft eingesetzt um das Fohlen zu gebären. Das Schwitzen der Stuten, beginnend am Hals vor den Schultern, war das erste merkliche Geburtsanzeichen, welches durchschnittlich 20 Minuten nach der Injektion mit 20 IU Oxytocin begann. Bei der Injektion mit 100 IU dauerte es nur 16 Minuten, die Stuten schwitzten deutlich stärker. Nach der Injektion mit 20 IU Oxytocin wurden die Stuten nach 26 Minuten unruhig, wohingegen die Stuten mit 100 IU diese Anzeichen bereits nach 10 Minuten entwickelten. Siebenundzwanzig Minuten nach der 20 IU Oxytocininjektion schienen die Stuten weniger angestrengt als es die Stuten mit den 100 IU-

Injektionen bereits nach 22 Minuten waren. Bei einer von drei 20 IU Oxytocinstuten wurde 34 Minuten nach der Injektion ein mildes Wälzen festgestellt, während fünf der sechs Stuten, die 100 IU erhalten hatten, nach 17 Minuten heftiges Wälzen zeigten. Bei den 20 IU Stuten zeigten sich die Eihäute nach 42 Minuten in der Vulva, was bereits nach 30 Minuten geschah, wenn 100 IU Oxytocin gegeben wurden. Der Autor schließt darauf, dass 20 IU Oxytocin zu einer ruhigeren, milderen aber längeren Geburt führen, während die Geburtseinleitung mit 100 IU gerne zu beschleunigten und verschärften Geburtszeichen führt. Die Autoren sehen keine der Geburten als brutal an. Aus jeder Gruppe mit den geringeren Dosierungen (20, 30, 40 und 50 IU) Oxytocin wurde bei einer Stute die Plazenta innerhalb einer Stunde nicht abgestoßen, aber nach sechs Stunden waren alle Plazenten abgegangen. Alle Fohlen wurden lebend und ohne Atemprobleme geboren. Leardon et al. (1982) (144) verglichen verschiedene Möglichkeiten der Geburtseinleitung bei der Stute miteinander. Sie leiteten die Geburten bei graviden Stuten mit noch nicht lebensfähigen, unreifen und nahezu ausgetragenen Feten ein. Die erfolgreichste Methode schien ihnen eine Kombination von Fluprostenol mit 10-20 IU Oxytocin i.v. zu sein, wobei die Dosis alle 15-20 Minuten um 5 IU gesteigert. Außerdem wurden Stuten mit 20-80 IU Oxytocin i.m. in variablen Zeitabständen von 30 Minuten bis 20 Stunden behandelt. Von den 43 Stuten, bei denen die Geburt mit Oxytocin i.m. in der Phase eingeleitet wurde, in der die Fohlen nicht lebensfähig waren, fohlten 40 innerhalb von vier Stunden. Die übrigen drei erhielten eine weitere Injektion von 100 IU; eine fohlte eine Stunde später, während die anderen beiden auch während der folgenden Nacht nicht auf die Behandlung ansprachen. Niedrigere Dosierungen von 20 IU verursachten geringeres Unbehagen und eine kürzere Entbindungsdauer als höhere Dosierungen von 40 IU Oxytocin. Alle 25 Stuten, die mit Oxytocin i.v. behandelt wurden, fohlten innerhalb von zwei Stunden, egal ob deren Fohlen lebensunfähig oder Frühgeburten waren. Terblanche (1982) (259) leitete die Geburt bei sechs Stuten, die 327 bis 346 Tage tragend waren, mit Oxytocin ein (Gruppe1). Sechs weitere Stuten (Gruppe2; 315. bis 330. Trächtigkeitstag) erhielten eine Kombination aus Fluprostenol und Oxytocin. Bei Gruppe 1 fanden die Geburt und der Abgang der Nachgeburt 59 bis 78 Minuten nach der Behandlung statt. Bei Gruppe 2 dauerte es 173 bis 38 Minuten. Jeffcott (1977) (137) infundierte fünf Ponystuten durchschnittlich 0,09 IU/kg Oxytocin in Kochsalzlösung i.v. Nach einer i.m. Injektion Oxytocin begann die Geburt innerhalb von 30 Minuten mit Unbehagen und Schwitzen, das deutlicher aus-

geprägt war als bei einer natürlichen Geburt. Eine Stute fohlte im Stehen und bei einer anderen zeigte der Fetus eine Lateralverlagerung des Kopfes und eine bilaterale Karpalflexio. Dies konnte ohne große Probleme berichtigt werden. Das Fohlen schien zur Geburt gesund zu sein. Vier der fünf Fohlen erschienen zur Geburt schwächer als normal, wobei die Lebensschwäche nur bei einem eine Euthanasie rechtfertigte. Stewart et al. (1984) (260) leiteten die Geburt bei acht Stuten (Vollblut und Quarterhorses) mit Oxytocin ein. Sechs Stuten erhielten einmalig 40 IU i.v., eine weitere erhielt die Injektion i.m. und die achte Stute erhielt zwei i.v. Injektionen. Nahe dem Geburtszeitpunkt konnten hohe PGF₂alpha-Konzentrationen bei allen Stuten gemessen werden. Ein starker Anstieg wurde zwei Minuten nach der Injektion verzeichnet. Purvis (1978) (221) berichtet, dass er zur Geburtseinleitung eine einmalige i.m. Injektion mit 120 IU Oxytocin anwendet. Mit nur wenigen Ausnahmen ist, nach seiner Ansicht, der Geburtsschmerz nicht hochgradig und der gesamte Geburtsverlauf scheint ihm für die Stute erträglicher zu sein als bei einer natürlichen Geburt. Mit diesem Wirkstoff stellte Uterusträgheit für ihn nie ein Problem dar, außerdem benötigte er nie mehr als eine Injektion. Er berichtet, dass er niemals einen Zusammenhang zwischen der Heftigkeit des Geburtsverlaufes und der Oxytocindosis herstellen konnte. Die meisten Stuten fohlen innerhalb von 30 bis 40 Minuten nach der Behandlung, wobei auch 15 Minuten oder eine Stunde möglich sind. Purvis berichtet zudem, dass er weder eine Uterusruptur noch einen postpartalen Uterusprolaps in Zusammenhang mit einer Oxytocineinleitung gesehen hat. Er weist darauf hin, dass es absolut kontraindiziert ist, einer Stute Oxytocin zu injizieren und anschließend die Patientin zu verlassen. Rossdale und Silver (1982) (242) warnen davor Oxytocin zur Geburtseinleitung einzusetzen, wenn die physiologischen endokrinen Veränderungen noch nicht begonnen haben. Andernfalls können die notwendigen Hormonveränderungen nicht stattfinden, was dazu führt, dass Stute und Fohlen nicht zur Geburt bereit sind. Rossdale et al. (1979) (227) beschreiben, dass Oxytocin intravenös in niedriger Dosierung (0,5–10 IU) angewendet, zu einem sofortigen steilen Anstieg der Prostaglandinfreisetzung führt. Oxytocin kann bei der tragenden Stute zu erhöhtem Tonus der Uterusgefäße und so zu fetaler Ischämie führen (12 Wilson 1994). Außerdem kann Oxytocin hochdosiert zu maternaler peripherer Vasodilatation und Hypotension führen. Barnes et al. (1978) (5) zeigten, dass Prostaglandinwerte im Plasma während der Hochträchtigkeit zunehmen (zehnfacher Anstieg), unabhängig davon ob es sich um eine Frühgeburt, eine normale Geburt oder eine durch

Oxytocin ausgelöste Geburt handelt.

Die Hersteller von Oxytocin 10 IE/ml[®] (CP-Pharma, MEDISTAR, Pharma-Partner-Vetriebs GmbH), Oxytocin ad us. vet.[®] (aniMedica, KLAT-Chemie), Oxytocin Bengen[®] (WdT), Oxytocin Injektionslösung 10 IE/ml[®] (Vetoquinol), Oxytocin Vet[®] (Veyx-Pharma) und Oxytosel[®] (Selectavet) weisen daraufhin, dass die Medikamente nicht zur Geburtsinduktion bei der nicht zur Geburt vorbereiteten Stute angewendet werden dürfen. Weitere Kontraindikationen sind der Einsatz zur Beschleunigung der Geburt bei nicht geöffneter Cervix, bei bestehenden Geburtshindernissen, Lageanomalien, Krampfwehen, drohender Uterusruptur, Torsio uteri, bei relativ zu großen Früchten, bei Missbildungen der Geburtswege und bei Überempfindlichkeit gegen Oxytocin. Die Hersteller von Oxytocin ad us. vet.[®] (aniMedica, KLAT-Chemie) und Oxytocin Bengen[®] (WdT) machen darauf aufmerksam, dass beim Pferd nach einer i.m. Applikation von 70-80 IU Geburtskomplikationen (Sturmwehen, Retentio secundinarium) beobachtet worden sind. Der Hersteller von Oxytosel[®] (Selevtvet) weist außerdem darauf hin, dass Oxytocin am geburtsbereiten Uterus Wehen auszulösen vermag. Bei der Stute kann durch intravenöse Verabreichung von 8-10 I.E. Oxytocin (= 0,8-1 ml Oxytosel) sogar die Geburt induziert werden. Voraussetzung für diese Art der Geburtseinleitung ist eine Graviditätsdauer von mindestens 330 Tagen und das Vorhandensein von Kolostrum im Euter. Die Wirkung tritt meistens innerhalb einer halben Stunde ein. Um eventuelle Haltungsanomalien rechtzeitig erkennen zu können, muss der Tierarzt die Öffnungsphase der Geburt überwachen.

Werden die oben angegebenen Kontraindikationen beachtet, so ist Oxytocin zur Geburtseinleitung bei der Stute frei einsetzbar.

13. Gastrointestinale Medikamente

Zu den gastrointestinalen Medikamenten zählen solche, die auf den Magen wirken und solche, die auf den Darm wirken.

13.1. Magenwirksame Pharmaka

Es gibt Medikamente, die auf die Magensäuresekretion einwirken. Andere wiederum stimulieren die Magenfunktion.

13.1.1. Pharmaka, die Einfluss auf die Magensäuresekretion nehmen

Zu dieser Gruppe Pharmaka zählen Protonenpumpenhemmer, Histaminhemmer und Anticholinergika.

13.1.1.1. Histaminhemmer

Histaminhemmer hemmen die Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen.

13.1.1.1.1. Cimetidin

Cimetidin ist ein reversibler, kompetitiver Histamin-Rezeptor-Antagonist. Es vermindert die Magensäuresekretion und reduziert die Pepsinfreisetzung.

Cimetidin wird zur Behandlung von gastralen und duodenalen Ulzera, insbesondere solcher in Zusammenhang mit Mastzelltumoren oder Gastrinomen, eingesetzt.

Cimetidin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Cimetidin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Cimetidin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Cimetidin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Unter 237 Kindern zeigte sich nach intrauteriner Exposition gegenüber Cimetidin im ersten Schwangerschaftsdrittel kein Anstieg der Fehlbildungsrate (261 Ruigo-

mez et al. 1999). Aus Studien der Pharmaindustrie ist bekannt, dass Cimetidin die Plazenta passiert und im fetalen Plasma 85% der mütterlichen Plasmakonzentration erreicht. Der Pharmaindustrie sind bisher jedoch keine Fälle beim Menschen mit nachteiligen Folgen für Kinder, die während der Schwangerschaft dem Wirkstoff exponiert worden sind, bekannt. Auch tierexperimentell liegen keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen vor. Es gibt jedoch Hinweise auf eine schwach antiandrogene Wirkung.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von Cimetidin in der Trächtigkeit.

Cimetidin kann bei der tragenden Stute nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

13.1.1.1.2. Ranitidin

Ranitidin ist ein kompetitiver, reversibler Histamin-Rezeptor-Antagonist. Es vermindert die histamininduzierte Magensäuresekretion und reduziert die Pepsinfreisetzung. Dadurch führt es indirekt zu einer Schmerzlinderung und einer beschleunigten Abheilung der Ulzera.

Ranitidin kann zur Behandlung von Magengeschwüren eingesetzt werden.

Ranitidin ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung von Ranitidin bei Lebensmittel liefernden Tieren ist damit nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Ranitidin als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Ranitidin haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Laut Pharmaindustrie erbrachten Tierversuche keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von Ranitidin in der Trächtigkeit.

Aufgrund unzureichender Erfahrungen bei der Anwendung von Ranitidin bei der tragenden Stute ist dessen Einsatz nur nach strenger Indikationsstellung anzuraten.

13.1.1.2. Omeprazol

Omeprazol ist ein Hemmer der Protonenpumpe. Bei sauren pH-Werten reichert sich der Wirkstoff in den Belegzellen der Magenschleimhaut an und hemmt dort irreversibel die H^+/K^+ -ATPase, die Energiequelle der Protonenpumpe. Dadurch wird die basale und stimulierte Säuresekretion blockiert. Neben den säurereduzierenden Eigenschaften zeigt Omeprazol auch eine zytoprotektive Wirkung, indem es die Prostaglandinsekretion der Mukosazellen erhöht. Verglichen mit Cimetidin ist Omeprazol das ca. 30-mal wirksamere Antazidum und zeigt auch eine bessere Wirkung bezüglich der Schmerzlinderung.

Omeprazol wird zur Behandlung von Magengeschwüren eingesetzt.

Omeprazol ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

Studien an Schafen zeigten einen diaplazentaren Übergang von Omeprazol, wobei die mütterlichen Plasmaspiegel fünfmal höher waren als die fetalen (262 Ching 1986). Tierversuche mit Ratten und Kaninchen unter überhöhter Dosis ergaben keinen Anhaltspunkt für Teratogenität (263 Shimazu et al. 1988).

Merial führte ebenfalls Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen durch. Diese erbrachten wiederum keine Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen. Da zur Anwendung von GastroGard[®] während der Trächtigkeit keine wissenschaftlichen Erkenntnisse vorliegen, wird der Einsatz des Tierarzneimittels bei trächtigen Stuten nicht empfohlen.

Aufgrund der durchgeführten Studien kann bei strenger Indikationsstellung der Einsatz von Omeprazol bei der trächtigen Stute erfolgen.

13.1.2. Metoclopramid

Metoclopramid ist ein prokinetisches Arzneimittel, das überwiegend auf den proximalen Teil des Magen-Darm-Trakts wirkt. Die Entleerung des Magens wird beschleunigt und die intestinale Transitzeit massiv verkürzt.

Metoclopramid wird angewendet bei der Behandlung von postoperativem Darmverschluss. Es stellt postoperativ die Magen-Darm-Koordination wieder her und verringert bei gastrischem Reflux dessen Umfang, Menge und Dauer.

Metoclopramid ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung ist damit bei Lebensmittel liefernden Tieren, mit Ausnahme der Schlachtequiden (Positivliste), nicht erlaubt. In diesem Falle ist die Anwendung durch eine Eintragung im Equidenpass zu dokumentieren und eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Metoclopramid als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapie-notstand ein Metoclopramid haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

In Tierversuchen mit Mäusen, Ratten und Kaninchen unter überhöhten Dosen Metoclopramid ergab sich kein Hinweis auf Fruchtschädigung (264 Watanabe et al. 1968).

In der Humanmedizin wird von der Pharmaindustrie eine Kontraindikation im ersten Schwangerschaftsdrittel ausgesprochen. Im weiteren Verlauf der Gravidität empfiehlt sie eine strenge Indikationsstellung vorzunehmen.

CEVA und Albrecht führten Studien an Labortieren durch. Diese ergaben keine Anzeichen teratogener oder fetotoxischer Wirkungen. Es wird in den Produktinformationen von Emeprid® und Vomend® darauf hingewiesen, dass Ergebnisse von Studien an Labortieren nur begrenzt aussagekräftig sind. Die Anwendung bei trächtigen Tieren darf daher nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt/Tierärztin erfolgen.

Der Einsatz von Metoclopramid bei der tragenden Stute darf nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

13.2. Darmwirksame Pharmaka

13.2.1. Antidiarrhoika

Zur Gruppe der Antidiarrhoika zählen die Antisekretorika und die Anticholinergika.

13.2.1.1. Loperamid

Loperamid zählt zu den Opioiden. Im Gegensatz zu anderen, häufig stark zentral-aktiven Opioiden wirkt Loperamid allerdings hauptsächlich lokal im Darm, so dass bei therapeutischer Dosierung keine gravierenden Nebenwirkungen im Nervensystem auftreten. Es wirkt antisekretorisch und hemmt zudem die Darmperistaltik.

Loperamid wird gegen schwere Durchfälle eingesetzt.

Loperamid ist nicht in der Verordnung 37/2010 aufgeführt. Seine Anwendung ist damit bei Lebensmittel liefernden Tieren nicht erlaubt. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Loperamid als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Loperamid haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von Loperamid in der Trächtigkeit.

Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Loperamid bei der tragenden Stute vor. Deshalb darf eine Anwendung in diesem Fall nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

13.2.1.2. Butylscopolamin

Butylscopolamin gehört zur Gruppe der Parasympatholytika. Es blockiert die muskarinergen Rezeptoren des Gastrointestinaltraktes und bewirkt dadurch einen spasmolytischen Effekt.

Butylscopolamin wird angewendet bei der spastischen Kolik, sowie zur Behandlung von Spasmen oder einer nachhaltigen Tonusverstärkung der glatten Muskulatur im Bereich des Magen-Darm-Kanals oder der harn- und galleableitenden Organe.

Butylscopolamin ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt.

In der Produktionsinformation von Buscopan compositum[®], Boehringer Ingelheim, ist zu lesen, dass bei Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen keine teratogenen Effekte festgestellt werden konnten. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass das Medikament auf die glatte Muskulatur des Geburtsweges Wirkungen ausüben kann. Sollte trotzdem auf einen Einsatz nicht verzichtet werden können, so empfiehlt der Hersteller eine strenge Indikationsstellung.

Der Einsatz von Butylscopolamin sollte aufgrund von mangelnder Erfahrungen beim Einsatz des Wirkstoffes bei der trächtigen Stute nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

13.2.2. Dioctylnatriumsulfosuccinat

Dioctylnatriumsulfosuccinat zählt zu den Laxantien. Da es das Eindringen von Wasser in die verfestigten Exkrete erleichtert, führt es zu einer guten Erweichung des Darminhaltes.

Dioctylnatriumsulfosuccinat wird zur Behandlung von Obstipationen verwendet.

Dioctylnatriumsulfosuccinat ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) 37/2010 aufgeführt und damit zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tierarten erlaubt. Es steht im Verzeichnis, der zur Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (Positivliste für Equiden) (VO EG Nr. 1950/2006), obwohl Dioctylnatriumsulfosucci-

nat in Anhang II der Rückstandshöchstmengenverordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgeführt ist. Nach der Positivliste für Equiden muss die Anwendung im Equidenpass im Kapitel IX "Arzneimittelbehandlung", Teil III A dokumentiert und eine Wartezeit von sechs Monaten eingehalten werden. Nach der Rückstandshöchstmengenverordnung (EWG) Nr. 2377/90 braucht die Anwendung von Dioctylnatriumsulfosuccinat nicht in den Equidenpass eingetragen werden. Als Wartezeit gilt die auf dem Arzneimittel für die Tierart angegebene bzw. bei Umwidmung die nach TÄHAV § 12a geltende Mindestwartezeit. Derzeit sind in Deutschland keine Tierarzneimittel verfügbar, in denen Dioctylnatriumsulfosuccinat als wirksamer Bestandteil enthalten ist. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, nach § 56a Abs. (2) Nr. 2 bzw. Nr. 3 AMG (1976) im Therapienotstand ein Dioctylnatriumsulfosuccinat haltiges humanmedizinisches Fertigarzneimittel umzuwidmen, sofern dies nicht durch andere Rechtsvorschriften (z. B. BtmG 1981) untersagt ist.

Die Hersteller machen keine Angaben zur Anwendung von Dioctylnatriumsulfosuccinat in der Trächtigkeit.

Wegen fehlender Erfahrungen im Umgang von Dioctylnatriumsulfosuccinat bei der graviden Stute muss vor einer Behandlung eine strenge Indikationsstellung erfolgen.

V. DISKUSSION

1. Indikationen für einen Medikamenteneinsatz bei trächtigen Tieren

Der Einsatz von Medikamenten bei trächtigen Stuten stellt besondere Anforderungen an die behandelnden Tierärztinnen und Tierärzte, gilt es doch in besonderem Maß den beabsichtigten Nutzen gegen die möglichen Risiken für Trächtigkeit und Fetus abzuwägen. Mögliche Indikationen sind die Behandlung des erkrankten Muttertieres selbst, der Erhalt sowie auch der Abbruch einer Trächtigkeit oder die Einleitung der Geburt.

1.1. Behandlung des Muttertieres

Im Prinzip kann auch bei tragenden Stuten die gesamte Bandbreite von für das Pferd relevanten Erkrankungen aller Organsysteme auftreten und demnach in unterschiedlicher Dringlichkeit eine Behandlung erfordern. Vielfach entstehen sie erst während der Trächtigkeit, verlaufen akut bis chronisch und beeinträchtigen die Mutterstute und mitunter direkt oder indirekt auch den Fetus. Im Gegensatz zu den bereits vor der beabsichtigten Zuchtnutzung bestehenden Erkrankungen ist es in diesen Fällen nicht möglich, durch Beratung und Therapie vor der Bedeckung präventiv einzuwirken. Man ist dann als behandelnder Tierarzt mit der jeweiligen Situation konfrontiert und muss dementsprechend handeln.

Da die Zeitspanne zwischen dem physiologischen und vorverlegten Geburtstermin mit guten Überlebenschancen für das Fohlen sehr kurz ist, stellt sich die Frage nach dem Vorrang für das Überleben des Muttertieres bzw. des Fetus nur bei zumindest 300 Tage tragenden Stuten. Davor sind die Überlebenschancen des Fohlens selbst bei intensiver tierärztlicher Betreuung als sehr gering einzustufen. Verantwortlich dafür ist die späte Endreifung vor allem der Lunge des Pferdefetus, die erst in den letzten vier Tagen der Trächtigkeit erfolgt. So ist die Fähigkeit der Lunge, den Surfactant-Faktor zu bilden, nicht vor dem 300. Trächtigkeitstag und bei manchen Fohlen erst zum Zeitpunkt der Geburt vollständig entwickelt (265 Pattle et al. 1975). Somit ist – unabhängig von den Präferenzen der Pferdezüchter – beinahe während der gesamten Trächtigkeitsdauer das Hauptaugenmerk auf die Behandlung der Mutterstute zu legen, da der Fetus nur dann eine Überlebenschance

ce hat, wenn die Stute überlebt. Allerdings sollte dann immer darauf geachtet werden, die für den Fetus und die Trächtigkeit verträglichste aller verfügbaren Therapieoptionen einzusetzen. Grundsätzlich ist immer zu prüfen, ob man nicht die Selbstheilung durch geeignete Palliativmaßnahmen, wie Verbesserung der Haltungsbedingungen und Ähnlichem, unterstützen oder zumindest die Therapiedauer möglichst kurz halten kann.

Die Medikamentengruppe der Antibiotika wird sehr häufig bei allen Arten von bakteriellen Entzündungen eingesetzt. Gerade bei tragenden Stuten ist das Erstellen eines Antibiotogramms anzuraten, um nicht notwendige Medikationen zu vermeiden. Während der Trächtigkeit ist der Einsatz der Wirkstoffe Amikacin (Rote Liste sowie 100 Plumb 2002), Streptomycin (61 Harris 1977), Enrofloxacin (Bayer Vital und Elanco Animal Health), Marbofloxacin (u.a. Selectavet und Vetoquinol), Polymyxin B (108 Wearnly et al. 1971) sowie Metronidazol (120 Frey und Löscher, Merial) kontraindiziert. Auch eine Verabreichung von Nitrofurazon (Hersteller) oder dem Trimethoprim-Sulfonamid-Komplex (102 Macpherson 2005, 123 Toribio et al. 1998, Virbac, bioptivet, Vetoquinol, aniMedica, Dopharma und WdT) kann nicht empfohlen werden. Dagegen können Gentamicin (13 Davis et al. 2007, 101 Murchie et al. 2003, 103 Santschi und Papich 2000), Kanamycin (Selectavet), Neomycin (104 Pashen und Allen 1979, 111 DeMeyer 1971), Tobramycin (6 Scarratt et al. 1991), Ampicillin (66 Silver 1980, 6 Scarratt et al. 1991), Amoxicillin (115 Cavenee et al. 1993, Alvetra), Benzyl-/Procain-Penicillin (108 Wearnly et al. 1971, 111 DeMeyer 1971, 101 Murchie et al. 2003, 14 Taylor et al. 1992, 98 Sertich und Vaala 1992), Cefotaxim (Pharmaindustrie), Ceftiofur (102 Macpherson 2005), Azithromycin (Hersteller), Erythromycin (110 Bray et al. 1966), Chloramphenicol (108 Wearnly et al. 1971) und Tetrazyklin (8 Comline et al. 1975, 66 Silver 1980, 117 Lofstedt 1986) nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Bei der Behandlung von Mykosen ist das dem Tierarzt zur Verfügung stehende Wirkungsspektrum bei der tragenden Stute stark eingeschränkt. So ist der Einsatz von Enilconazol (120 Frey und Löscher 2001), Miconazol (120 Frey und Löscher 2001) und Griseofulvin (169 Schutte und van den Ingh 1997, Intervet) kontraindiziert. Außerdem wird die Anwendung von Clotrimazol (120 Frey und Löscher 2001, Selectavet, Vetoquinol), Itraconazol (Janssen Animal Health), Ketoconazol (166 Nishikawa et al 1984) sowie Flucytosin (Hersteller) nicht empfohlen. Allein

die Behandlung mit Amphotericin B (162 Hoberman et al. 1994) und Natamycin (Rote Liste) ist nach strenger Indikationsstellung möglich.

Aus der Gruppe der Antiparasitika können die meisten Wirkstoffe nach strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute eingesetzt werden. Pyrantel (181 Bentley et al. 1978, 182 Courtney und Roberson 1995), Ivermectin (6 Scarratt et al. 1991, 180 Manger 1991, Janssen Animal Health, MEDISTAR, Albrecht, Virbac, aniMedica, Intervet) und Permethrin (183 Ungemach 1994, Committee for veterinary medical products, Intervet) sind sogar frei einsetzbar. Allein die Anwendung von Oxfendazol (177 Prichard 1987, Pfizer) und Thiabendazol (178 Roberts 1971) kann nicht empfohlen werden. Dichlorvos (173 Drudge und Lyons 1972), Febantel (174 Shmidl et al. 1978, Bayer Vital), Fenbendazol (175 Muser und Paul 1984), Mebendazol (176 van den Bossche 1982), Piperazin (180 Manger 1991), Diethylcarbamazin (183 Ungemach 1994), Praziquantel (184 Frohberg 1984, 180 Manger 1991), Triclabendazol (180 Manger 1991) und Moxidectin (185 Rae et al 1994) können nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

In der Gruppe der Antiphlogistika ist der Einsatz des Glukokortikoids Cortisol nicht zu empfehlen (130 Tuchmann-Duplessis 1969); ebenso wenig die Anwendung der nicht steroidalen Antiphlogistika Ketoprofen (Vetoquinol, Merial) und Naproxen (Hersteller). Alle übrigen Antiphlogistika sind nach strenger Indikationsstellung einsetzbar. Meclofenaminsäure passiert die Plazenta wahrscheinlich nicht (14 Taylor et al. 1992), während Phenylbutazon sie durchaus überwindet (Selectavet, Pharma-Partner-Vertriebs-GmbH, CP-Pharma, MEDISTAR, Vetoquinol). Aus diesem Grund und aufgrund der hohen Anzahl positiver Berichte und Studien ist Flunixin-Meclofenaminsäure (150 Ginther 1992, 157 Daels et al. 1991, 104 Pashen und Allen 1979, 26 Santschi et al. 1991, 158 Daels et al. 1995, 58 Roby et al. 1986, 152 Silver et al. 1979, 6 Scarratt et al. 1991, 13 Davis et al. 2007, 77 Wong et al. 2008) der Vortritt gegenüber Phenylbutazon zu geben. Dexamethason kann auch zur Geburtseinleitung verwendet werden (141 Drost 1972, 131 Hillman 1980, 138 Alm et al. 1975).

Aus der Gruppe der bronchial wirksamen Medikamente sind die Mucolytika Acetylcystein (187 Plumb 1999, CP-Pharma), Bromhexin (Boehringer Ingelheim, bi-optivet), Dembrexin (Boehringer Ingelheim) nach strenger Indikationsstellung einsetzbar. Gleiches gilt für das Analeptikum Theophyllin (188 Georges und De-

nef 1968). Clenbuterol ist während der gesamten Trächtigkeit geeignet, eine Erschlaffung des Uterus auszulösen. Dadurch kann es theoretisch zur Korrektur einer Dorsoretroflexion (91 Vandeplassche 1987), zur Durchführung einer Fetotomie (190 DeNooij 1984) oder auch zur Berichtigung von fetalen Haltungsanomalien (191 Riepe 1981) eingesetzt werden. Die Pharmaindustrie rät dazu, eine Behandlung mit Equipulmin® oder Ventipulmin® ein bis zwei Tage vor dem errechneten Geburtstermin oder bei Anzeichen der nahenden Geburt abbrechen, da der Wirkstoff wegen seiner Wehenhemmenden Eigenschaft den Geburtsverlauf beeinflussen könnte. Palmer et al. (2002) (189) vertreten die Meinung, dass Clenbuterol bei physiologisch fehlenden Stuten zum Geburtstermin nicht in der Lage ist, das Einsetzen der Myometriumskontraktionen zu verhindern. Die vielfältigen Berichte und Studien ergaben, dass Clenbuterol aus medizinischer Sicht frei einsetzbar ist. Aus rechtlichen Gründen ist allerdings dringend zu beachten, dass der Wirkstoff bei Equiden nur zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt werden darf. Die Anwendung als Tokolytikum ist bei Equiden verboten.

Muss bei einer tragenden Stute eine Operation durchgeführt werden, so sind die Injektionsnarkotika Thiamylal (12 Wilson 1994) und Thiopental (66 Silver 1980), ebenso wie das Injektionsanästhetikum Ketamin (3 Marcella und Short 1984, 10 Perkins und Frazer 1994) frei einsetzbar. Der Einsatz der Injektionsnarkotika Pentobarbital und Chloralhydrat (7 Akpokodje et al. 1986) sind hingegen kontraindiziert. Die Narkosegase Halothan (67 LeBlanc 1991, 10 Perkins und Frazer 1994, 66 Silver 1980, 21 Boening und Leendertse 1993, 14 Taylor et al. 1992) und Isofluran (13 Davis et al. 2007, 32 Lin et al. 1994, 12 Wilson 1994) sind, ebenso wie das Injektionsnarkotikum Methohexital (8 Comline et al. 1975), nach strenger Indikationsstellung einsetzbar. Inhalationsnarkosen sind aufgrund ihrer guten Steuerbarkeit prinzipiell einer Injektionsnarkose vorzuziehen. Isofluran ist dabei das zu bevorzugende Inhalationsnarkotikum, da es vom Fohlen schneller wieder ausgeschieden wird (12 Wilson 1994). Es hat sich zudem gezeigt, dass die Aufwachphase nach einer Isoflurannarkose nur halb so lang ist, wie nach einer Narkose mit Halothan (22 Daunt et al. 1992).

Das Sedativum Acepromazin (67 LeBlanc 1991, 9 McGladdery et al. 1990, 14 Taylor et al. 1992) ist nach strenger Indikationsstellung einsetzbar. Die Anwendung von Diazepam bei der tragenden Stute ist kontraindiziert (12 Wilson 1994,

34 Cree et al. 1973, 35 Goodger und Levy 1973). Acepromazin ist der zur Narkoseprämedikation zu bevorzugende Wirkstoff.

Um lokale Eingriffe vornehmen zu können, ist oftmals der Einsatz von Lokalanästhetika unumgänglich. Sowohl Lidocain (59 Pascoe et al. 1981, 98 Sertich und Vaala 1992) als auch Procain (Selectavet, Albrecht, Bela-Pharm, WdT) sind nach strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute einsetzbar.

In der Gruppe der Analgetika ist der Einsatz von Morphin (Pharmaindustrie) kontraindiziert. Die Anwendung von Fentanyl (Pharmaindustrie) und Levomethadon (Intervet) kann nicht empfohlen werden. Die Opiode Pethidin (66 Silver 1980), Butorphanol (13 Davis et al. 2007, 14 Taylor et al. 1992, 10 Perkins und Frazer 1994), Pentazocin (69 Paulus und Lauritzen 2005) und Naloxon (67 LeBlanc 1991) können ebenso, wie Detomidin (42 Katila und Oijala 1988, 17 Jedruch et al. 1989, 14 Taylor et al. 1992) und Xylazin (51 Tronicke und Vocke 1970, 13 Davis et al. 2007, 3 Marcella und Short 1984, 52 McDonnell 1981, 9 McGladdery et al. 1990, 48 Smith und Schott 1990, 54 Ko et al. 1989) nach strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute eingesetzt werden.

Die gastrointestinalen Wirkstoffe Cimetidin (261 Ruigomez et al. 1999), Ranitidin (Pharmaindustrie), Omeprazol (263 Shimazu et al. 1988), Metoclopramid (264 Watanabe et al. 1968) und Butylscopolamin (Boehringer Ingelheim) sind nach strenger Indikationsstellung bei tragenden Stuten anwendbar.

Die kardiovaskulären Pharmaka Digoxin (58 Roby et al. 1986), Dobutamin (12 Wilson 1994, 26 Santschi et al. 1991, 13 Davis et al. 2007), Phenytoin (76 Meadow 1968) und Propafenon (Rote Liste) sind nach strenger Indikationsstellung in der Gravidität anwendbar. Die Anwendung von Chinidin (125 Sullivan und Ramanathan 1985) und Verapamil (126 Scott et al. 1997) hingegen kann nicht empfohlen werden.

Aus der Gruppe der nierenwirksamen Medikamente kann der Einsatz von Bendroflumethiazid (Pharmaindustrie), Hydrochlorothiazid (Pharmaindustrie) und ADH (192 Purvis 1972) nicht empfohlen werden. Dagegen darf Furosemid (58 Roby et al. 1986, Intervet) bei trächtigen Stuten frei eingesetzt werden.

1.2. Erhalt der Trächtigkeit

Aborte bei Stuten sind kein seltenes Ereignis. Etwa jede zehnte Trächtigkeit endet mit einem Abort. Um die Trächtigkeit zu erhalten, ist ein optimales Management der Zuchtstute sehr wichtig. Sie benötigt qualitativ hochwertiges Futter, regelmäßige Wurmkuren, zeitgerechte Impfungen sowie ausreichend Bewegung. Die Trächtigkeit kann außerdem mit verschiedenen Medikamenten unterstützt werden.

Haben Stuten wiederholt ihre Frucht verloren, werden sie häufig routinemäßig mit dem Gestagen Altrenogest per os behandelt, um die angenommene Ursache, einen Mangel des Hormons Progesteron, auszugleichen. Altrenogest ist bei tragenden Stuten frei einsetzbar (204 McKinnon et al. 2000, 203 Shoemaker et al. 1989, 105 Christensen et al. 2006, 102 Macpherson 2005, 210 Neuhauser et al. 2008, 212 Neuhauser et al. 2009, 211 Palm et al. 2010, 207 Ousey et al. 2002, 150 Ginther 1992). Progesteron (215 Kastelic et al. 1987, 204 McKinnon et al. 2000, 25 Pascoe und Stover 1989, 111 DeMeyer 1971, 138 Alm et al. 1975) ist nach strenger Indikationsstellung einsetzbar, erfordert aber eine tägliche parenterale Verabreichung. Die Anwendung von Medroxyprogesteron (204 McKinnon et al 2000, 205 Ball und Daels 1997) kann nicht empfohlen werden.

Ist die Trächtigkeit bereits in einem fortgeschrittenem Stadium und es droht ein Abort oder eine Frühgeburt, so kann Isoxsuprin diese Gefahr wesentlich minimieren, da es zu einem festen Cervixverschluss führt. Isoxsuprin ist bei tragenden Stuten frei einsetzbar (91 Vandeplassche 1987, 92 Vandeplassche et al. 1976, 80 Vandeplassche et al. 1971).

Leidet die Stute an einer Entzündung (z.B. Placentitis, Mastitis) oder an einer anderen Erkrankung die eine Endotoxinfreisetzung (z.B. Kolik, Hufrehe) nach sich zieht, so ist es sinnvoll einen Entzündungshemmer, vorzugsweise Flunixin-Meglumin, einzusetzen, der in der Lage ist, die Prostaglandinfreisetzung zu reduzieren. Auch mit einer Operation geht eine endogene Prostaglandinsekretion einher. Um diese zu vermindern, ist der Einsatz von Flunixin-Meglumin auch prä- und postoperativ angezeigt. Im unmittelbar postoperativen Zeitraum ist es manchmal schwierig, die Stuten wieder zum Fressen zu bewegen. Da das Hungern nach dem 250. Trächtigkeitstag zu einer erhöhten maternalen Prostaglandinproduktion führt (152 Silver et al. 1979), kann auch hier der Einsatz von Meclofenaminsäure bei der hochtragenden Stute von Vorteil sein. Im Rahmen der Reduktion von Zwillingssgraviditäten vermag der Wirkstoff durch die reduzierte Prostaglandin-

freisetzung den Abgang des zweiten Konzeptus zu verhindern. Eine Studie von Daels et al. (1991) (157) bewies, dass Flunixin-Meglumin die durch Endotoxine hervorgerufene PGF₂alpha-Freisetzung verhindert. Dadurch werden die Lutealfunktion und nachfolgend die Trächtigkeit aufrechterhalten. Flunixin-Meglumin ist nach strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute einsetzbar (150 Ginther 1992, 157 Daels et al. 1991, 104 Pashen und Allen 1979, 26 Santschi et al. 1991, 158 Daels et al. 1995, 58 Roby et al. 1986, 152 Silver et al. 1979, 6 Scarratt et al. 1991, 13 Davis et al. 2007, 77 Wong et al. 2008). Phenylbutazon ist dagegen nicht in der Lage, die uterine PGF₂alpha-Synthese zu hemmen (161 Archbald et al. 1983). Auch Phenylbutazon kann nach strenger Indikationsstellung bei der tragenden Stute eingesetzt werden (77 Wong et al. 2008). Da die Bedeutung von Prostaglandin bei der fetalen Entwicklung nicht geklärt ist, sind nicht steroidale Antiphlogistika in der Trächtigkeit als potentiell gefährlich einzustufen (61 Harris 1977). Daher ist immer eine gründliche Nutzen-Risiko-Analyse durchzuführen.

1.3. Einleitung der Geburt

Bei gravierenden Erkrankungen des Muttertieres kann die Geburt vor dem Einsetzen der Wehen künstlich ausgelöst werden. Die Geburtseinleitung darf jedoch nur erfolgen, wenn Lebensgefahr für die Mutterstute besteht, da das Risiko der Geburt von prämaturen oder dysmaturen Fohlen, Spasmen des Myometriums sowie von Schweregeburten besteht. Zeigt die Stute aber bei einer Tragezeit von mindestens 320 Tagen schwere Allgemeinstörungen sowie ein bereits gut entwickeltes Euter und gut vorbereitete Geburtswege, so besteht die Möglichkeit die Geburt einzuleiten. Erfolgt die Geburtseinleitung bei einer Stute mit klinisch ungestörter Trächtigkeit hingegen allein aufgrund einer überdurchschnittlich langen Trächtigkeitsdauer, so ist dies als fahrlässiger Kunstfehler anzusehen, da die Geburt eines unreifen, nicht lebensfähigen Fohlens vorhersehbar ist. In jedem Fall ist der Besitzer über das Risiko der Geburt eines unreifen, nicht überlebenden Fohlens aufzuklären, um so die Möglichkeit zu haben, selbst die Risiken für das Neugeborene und das Muttertier gegeneinander abwägen zu können (266 Aurich 2009). Die Geburt darf keinesfalls eingeleitet werden, wenn ein Missverhältnis zwischen der Größe des Fohlenkopfes und dem Durchmesser des Beckens der Stute vorliegt.

Oxytocin ist bei der Stute das Mittel der Wahl zur Geburtseinleitung. Die Geburt findet für gewöhnlich innerhalb von 15 – 90 Minuten nach der Gabe statt. Bei

96% der mit Oxytocin eingeleiteten Geburten wird ein gesundes, klinisch unauffälliges Fohlen geboren. Bei etwa 4% der Geburten werden die Fohlen unreif geboren. In 2,5% der Fälle erholen sie sich jedoch innerhalb der ersten Tage und entwickeln sich altersgerecht. Etwa 0,8% sterben und weitere 0,8% müssen aufgrund von Lebensschwäche euthanasiert werden. Oxytocin ist zum Zwecke der Geburtseinleitung bei der Stute frei einsetzbar (249 Ley et al. 1998, 131 Hillman 1980, 132 Carleton und Threlfall 1986). Allerdings sollte die Cervix dazu bereits mindestens 2 cm geöffnet sein.

Es besteht die Möglichkeit 12-24 Stunden vor der Oxytocingabe Östrogene zur Cervixdilatation einzusetzen (132 Carleton und Threlfall 1986, 134 Hillman 1987, 136 Bennett 1988). Da jedoch die natürliche Relaxation den exakt richtigen Zeitpunkt für die Geburtseinleitung angibt, ist der Einsatz von Östrogenen nicht nötig und obsolet.

Die Geburt kann theoretisch auch mit Dexamethason eingeleitet werden. Dazu erhalten die Stuten an vier aufeinander folgenden Tagen je eine Injektion. Vier Tage nach der letzten Gabe findet daraufhin die Geburt statt. Sehr viele der Fohlen, die so geboren werden, weisen ein reduziertes Geburtsgewicht auf und sind anfangs mehr oder minder durchtrittig. Die Abortrate bei der durch Dexamethason eingeleiteten Geburt liegt bei 30%. Der Einsatz des Wirkstoffes wird vielfach abgelehnt, da er für wenig wirksam, unpraktikabel und gefährlich gehalten wird (141 Drost 1972, 137 Jeffcott 1977).

1.4. Abbruch der Trächtigkeit

Bei falsch belegten Stuten oder zum Abbruch einer Zwillingsträchtigkeit kann mit Hilfe von Medikamenten ein Abort ausgelöst werden. Prostaglandin und seine Analoga werden in der Tiermedizin zur Induktion der Luteolyse und damit zur Aborteinleitung genutzt. In der Literatur wird angegeben, dass Prostaglandine nur eine Rückbildung des Trächtigkeitsgelbkörpers bewirken, jedoch auf die plazentare Progesteronkonzentration keinen Einfluss nehmen. Es wird darauf hingewiesen, dass sich die endometrial cups ab dem 40. Trächtigkeitstag ausbilden, und so die Prostaglandine beim Pferd ab diesem Zeitpunkt der Gestation nicht mehr zum Abbruch der Trächtigkeit anwendbar sind (120 Frey, Löscher 2001). In mehreren

Studien gelang es jedoch verschiedenen Autoren (228 Daels et al. 1995, 200 Daels et al. 1996, 158 Daels et al. 1995, 236 Douglas et al. 1974, 217 Madej et al. 1987, 144 Leadon et al. 1982) Stuten bis zum 320. Trächtigkeitstag zum Abort zu bringen bzw. die Geburt einzuleiten.

Da der Einsatz von Cloprostenol (117 Lofstedt 1986, 228 Daels et al. 1995, 200 Daels et al. 1996, 158 Daels et al. 1995, 229 Pashen 1982, 227 Rossdale et al. 1979) und PGF₂alpha (117 Lofstedt 1986, 237 Kooistra und Ginther 1976, 239 Rathwell et al. 1987, 155 Pascoe 1983, 235 Douglas und Ginther 1975, 236 Douglas et al. 1974, 217 Madej et al. 1987, 144 Leadon et al. 1982) zum Trächtigkeitsabbruch führt, ist ihr Einsatz bei der tragenden Stute zu einem anderen als dem genannten Zweck kontraindiziert.

2. Probleme beim Einsatz von Medikamenten während der Trächtigkeit

Entscheiden sich Tierarzt und Besitzer gemeinsam, nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung, die Mutterstute medikamentös zu behandeln, so ist möglicherweise mit Folgen für die Trächtigkeit und/oder den Fetus zu rechnen. Manche Wirkstoffe, wie z.B. Chloralhydrat (7 Akpokodje et al. 1986) sind generell toxisch, bei anderen ist das Trächtigkeitsstadium zum Zeitpunkt der Behandlung, die Dauer der Behandlung oder auch die Dosierung des Medikaments ausschlaggebend.

2.1. Unerwünschte Wirkungen auf die Trächtigkeit

Notwendige tierärztliche Eingriffe, bei denen Medikamente verabreicht werden, können unerwünschte Wirkungen auf die Trächtigkeit haben und somit Risiken für die Gravidität darstellen. Diese Risiken sind verschiedener Natur. Sie können nur zu geringen Nebenwirkungen führen oder fatale Folgen für den Trächtigkeitsausgang haben. Sind die Risiken überschaubar und die Indikation gegeben, so gilt es von Fall zu Fall abzuwägen, ob der Einsatz indiziert ist. Ist hingegen aus publizierten Erfahrungen bekannt, dass ein Wirkstoff gravierende Konsequenzen für den Erhalt der Trächtigkeit hat, so ist die Anwendung zu unterlassen, nach Alternativen zu suchen oder einen Abort in Kauf zu nehmen.

Aus dem Bereich der Analgetika ist bekannt, dass Detomidin und Xylazin den Uterustonos erhöhen (9 McGladdery et al. 1990). Dies kann zu einer herabgesetzten Plazentadurchblutung und somit zu einer verringerten fetalen Sauerstoffversorgung führen (54 Ko et al. 1989). Auch der Einsatz von Clenbuterol führt zu einer reduzierten Uterusdurchblutung (12 Wilson 1994).

Oxytocin kann bei der tragenden Stute zu erhöhtem Tonus der Uterusgefäße und so zu fetaler Ischämie führen (12 Wilson 1994). Duggan et al. (256) (2007) berichten über vermehrte Dystokien und frühzeitige Plazentaablösungen nach dem Einsatz von Oxytocin. Auch Nachgeburtsverhaltungen werden bei durch Oxytocin eingeleiteten Geburten beschrieben (142 Rossdale und Jeffcott 1975).

Prostaglandin F verursacht neben Oxytocin die stärksten Myometriumskontraktionen. Dadurch erhöht sich das Risiko der frühzeitigen Plazentaablösung, was das Überleben des Fetus akut gefährdet (132 Carleton und Threlfall 1986).

Medikamente, welche in der Lage sind, ungewollte Aborte auszulösen, sollten nur nach sehr genauen Abwägungen eingesetzt werden. Corticotropin führte in einer Studie (die Stuten waren 300 Tage tragend) mit 33%iger Wahrscheinlichkeit zum Abort (195 Ousey et al. 1998). Außerdem wird über eine vorzeitige Plazentaablösung und ein tot geborenes Fohlen in Folge einer Corticotropin-Behandlung berichtet (197 Ousey 2006). Auch der Einsatz von ACTH ist mit einem hohen Abortrisiko behaftet. Der Wirkstoff führt sowohl zu einer sehr hohen fetalen Sterblichkeit als auch zu Fohlensterblichkeit (129 Christiansen et al. 2005).

Trächtigkeitsstadium zum Zeitpunkt der Behandlung

In der Anfangsphase der Gravidität ist der Primärgelbkörper die einzige Progesteronquelle. Bis zum 35. Tag nimmt seine Sekretion konstant ab. Ab diesem Zeitpunkt bilden sich eine variable Anzahl an sekundären Gelbkörpern als zusätzliche Progesteronquelle. Bereits zwischen dem 50. und 80. Graviditätstag beginnt die Plazenta Gestagene zu produzieren. Sie bleibt nach erfolgter Rückbildung der Gelbkörper die alleinige Gestagenquelle. Aufgrund der lutealen Regression nimmt die Plasmaprogesteron-Konzentration etwa ab dem 120. Trächtigkeitstag ab. Da die Plazenta bereits relativ früh beginnt, Gestagene zu bilden, kann die Stute auch ohne das Vorhandensein von sekundären Gelbkörpern die Gravidität austragen. Findet die plazentare Gestagenproduktion jedoch bei verfrühter lutealer Regressi-

on verspätet statt, so ist aufgrund der mangelnden Gestagenverfügbarkeit von einer Risikogravidität auszugehen. Die Gestagene sorgen dafür, dass das Myometrium ruhig gestellt und die Gravidität aufrechterhalten wird. Gegen Ende der Trächtigkeit nimmt auch die Gestagenproduktion der Plazenta ab.

Bei manchen Wirkstoffen ist der Behandlungszeitpunkt in der Trächtigkeit ausschlaggebend. So kann ADH gut zur Geburtseinleitung verwendet werden, es muss jedoch darauf geachtet werden, dass die Cervix vor der Gabe bereits dilatiert ist, da andernfalls eine Uterusruptur provoziert werden könnte (192 Purvis 1972).

Clenbuterol ruft während der gesamten Trächtigkeit eine Erschlaffung des Uterus hervor. In der Frühträchtigkeit ist die Wirkung allerdings wesentlich stärker ausgeprägt als in der weiter fortgeschrittenen Trächtigkeit (47 Card und Wood 1995).

Wird hCG vor dem 35. Trächtigkeitstag eingesetzt, so kann es einen Abort auslösen. Wird der Wirkstoff hingegen zu einem späteren Zeitpunkt verabreicht, so produziert die Plazenta selbst ausreichend Progesteron um die Trächtigkeit bei reduzierter Lutealfunktion aufrecht zu erhalten. Allen (1974) (247) ist der Ansicht, dass der Einsatz von hCG nach dem 76. Tag ohne Folgen ist.

Dosierung

Risiken und Nebenwirkungen korrelieren mit der Dosierung eines Wirkstoffes.

Wird bei der Stute die Geburt mit Oxytocin ausgelöst, so ist der Grad des Unbehagens, der Unruhe und der Kolikanzeichen bei der Stute direkt proportional zur Oxytocindosis. Deshalb sollten zu hohe Dosierungen vermieden werden, um ernsthafte Koliken zu umgehen. Kleinere Dosen von 2,5 bis 5 IU alle 20 Minuten fördern die physiologische Antwort und vermindern Komplikationen wie eine Hyperstimulation der Myometriumskontraktionen, myometrische Spasmen, frühzeitige Plazentaablösung oder Malpräsentation (233 Ley 1992). In einer Dosierung von 20 IU bewirkt es ein langsames, ruhiges Abfohlen, 40 bis 60 IU i.m. bewirken eine ruhige, sichere Geburt, die innerhalb einer Stunde abgeschlossen ist, wohingegen Dosen von mehr als 100 IU schnell zu Komplikationen und einer schwierigeren Geburt führen (134 Hillman 1987). Hohe Oxytocingaben können zu perinealen Rissen, Uterusrupturen, Verletzung der cerebralen Gefäße, fetaler Hypoxie und frühzeitiger Plazentaablösung führen (249 Ley et al. 1998).

2.2. Unerwünschte Wirkungen auf den Konzeptus

Wird die Eizelle befruchtet, so erreicht der sich entwickelnde Embryo etwa am sechsten Tag vom Eileiter kommend den Uterus; dieser wurde zuvor bereits durch Östrogene und Progesteron auf die Einnistung des Embryos vorbereitet. Ab dem neunten Tag hat der Embryo seine Reserven nahezu vollständig verbraucht, so dass er ab diesem Zeitpunkt auf die Ernährung über die Embryotrophe angewiesen ist. Am Tag 14 ist der Embryo trotz einer Größe von durchschnittlich 1,3 cm im Uterus immer noch frei beweglich. Seine Mobilität bleibt bis zum 16., in seltenen Fällen auch bis zum 25. Tag erhalten (88 Bollwein 2005). Die freie Wanderung des Embryos ist die Voraussetzung für die maternale Erkennung der Gravidität etwa ab Tag 8. Folglich unterbleiben Synthese und Sekretion von Prostaglandin in der Gebärmutterschleimhaut sowie die Rückbildung des zyklischen Gelbkörpers. Ab dem 16. Tag nach der Konzeption erfolgt durch eine sich entwickelnde eiweißbedingte Klebrigkeit die Fixation der Fruchtanlage. Die eigentliche Implantation erfolgt jedoch erst zwischen dem 36. und 38. Tag der Trächtigkeit (19 Hoffmann et al. 2005). Mit der Implantation endet die Embryonalphase und es beginnt die Fetalphase. Etwa ab diesem Zeitpunkt bilden sich auch die ersten Corpora lutea auxiliaria als zusätzliche Progesteronquelle aus. Sie entstehen aus ovulierten oder nicht ovulierten luteinisierten Follikeln, die beim Pferd auch während einer bestehenden Gravidität weiter angebildet werden. Stuten sind jedoch auch in der Lage, Fohlen ohne die Ausbildung von Hilfsgelbkörpern auszutragen. Die Organogenese ist nach den ersten vier Monaten abgeschlossen. Die Aufgaben des Progesterons während der Trächtigkeit sind vor allem die Ruhigstellung des Myometriums, der Verschluss der Cervix sowie der Erhalt der Trächtigkeit.

Die Arzneimittelnebenwirkungen auf das ungeborene Fohlen können vielschichtig sein. Sie reichen von kurzzeitiger Schwäche nach der Geburt bis hin zu angeborenen Missbildungen oder auch Aborten.

Der Einsatz des Analgetikums Detomidin führt beim Fetus zu einer Abnahme der Herzfrequenz um ca. 35% und zu einem reduzierten Herzzeitvolumen (9 McGladdery et al. 1990). Bei einem ohnehin geschwächten Fetus kann dies zu einer drastischen Hypoxie führen. Auch Xylazin lässt die fetale Herzfrequenz um bis zu 70% abfallen (48 Smith und Schott 1990, 9 McGladdery et al. 1990, 48 Smith und Schott 1990). Diese Wirkung kann zu einer herabgesetzten Plazentadurchblutung und somit zu einer geringeren fetalen Sauerstoffversorgung führen (54 Ko et al.

1989). Da die fetale Leber- und Nierenfunktion noch nicht ausgereift sind, ist es denkbar, dass die Wirkung von Xylazin beim Fohlen länger anhält und seine schädigende Wirkung beim Fetus höher ist als bei der Stute. Das Sedativum Diazepam führt beim Fohlen typischerweise zu Atemdepression und Hypotonie. Nicht selten ist sogar eine Reanimation nötig (12 Wilson 1994). Das Anästhetikum Chloralhydrat kann aufgrund seiner toxischen Wirkung und langen Wirkungsdauer zum Abort führen (7 Akpokodje et al. 1986). Die Akkumulation des Antiepileptikums Phenobarbital im Fetus bewirkt, dass das Fohlen lethargisch und hypothermisch ist, einen schwachen Puls sowie eine niedrige Herzfrequenz hat (77 Wong et al. 2008). Das Muskelrelaxans Guaifenesin bewirkt beim neugeborenen Fohlen eine kurzzeitige geringgradige Schwäche (49 Hubbell et al. 1980).

Chloramphenicol überwindet die Plazenta. Harris (1977) (61) hält es daher für möglich, dass es bei Feten zu ähnlichen hämatologischen Veränderungen kommt, wie dies von Adulten bekannt ist. Chloramphenicol hemmt die Proteinbiosynthese. Fettes et al. (1972) (119) halten es für möglich, dass der Wirkstoff deshalb auch die Entwicklung der fetalen Enzymsysteme negativ beeinflusst. Sulfonamide können zu angeborenen Missbildungen der Fohlen führen, beispielsweise zu Knochenmarksaplasie oder- hypoplasie, renaler Nephrose, Hypoplasie oder Hautläsionen (123 Toribio et al. 1998).

Das Glukokortikoid Dexamethason führt dazu, dass kleinere und schwächere Fohlen als normal geboren werden. Diese sind unterschiedlich stark durchtrittig (133 Alm et al. 1974, 134 Hillman 1987). Carleton und Threlfall (1986) (132) halten es zudem für wahrscheinlich, dass die Fohlen, deren Geburten mit Dexamethason eingeleitet wurden, eine herabgesetzte Immunabwehr und damit eine erhöhte Krankheitsanfälligkeit aufweisen. Der Einsatz von Dexamethason hat außerdem eine hohe Abortrate von 30% zur Folge (129 Christiansen et al. 2005).

Die mütterliche Cortisolbehandlung führt dazu, dass das Fohlen ebenfalls einen hohen Cortisolspiegel aufweist. Damit das Fohlen überlebt, ist eine intensive Pflege nötig (197 Ousey 2006).

Das Gestagen Altrenogest führt zu einer verkürzten Tragedauer mit verlängertem Austreibungsstadium. Die Fohlen zeigen eine erniedrigte Atemfrequenz. Neuhauser et al. (2008) (210) halten es für möglich, dass Altrenogest atemdepressiv wirkt.

Der Einsatz von Oxytocin zur Geburtseinleitung kann dazu führen, dass die Fohlen zur Geburt schwächer sind als gewöhnlich. Eine Lebensschwäche, die eine Euthanasie rechtfertigt ist jedoch die Ausnahme (142 Rossdale und Jeffcott 1975, 137 Jeffcott 1977).

Trächtigkeitsdauer zum Behandlungszeitpunkt

Bestimmte Medikamente dürfen während gewisser Entwicklungsphasen nicht angewendet werden. So findet im zweiten Trächtigsmonat die Entwicklung von Augen und Angesichtsknochen statt. Wird die Mutterstute in der Frühgravidität mit dem Antimykotikum Griseofulvin behandelt, so kommt es zu folgenden Missbildungen: bilaterale Microphthalmie, hochgradige Brachygnathie des Oberkiefers und Palatocheiloschisis. Da diese Fohlen nicht lebensfähig sind, müssen sie euthanasiert werden (169 Schutte und van den Ingh 1997).

Das Antiparasitikum Thiabendazol führt im fortgeschrittenen Trächtigsstadium zum Abort beim Pferd (178 Roberts 1971).

Auch der Einsatz von Oxytocin zur Geburtseinleitung ist streng an die Trächtigsdauer geknüpft und darf erst angewendet werden, wenn Stute und Fohlen bereit sind für die Geburt. Wird die Geburt um den 300. Tag eingeleitet, so resultieren daraus unreife oder nicht lebensfähige Fohlen (233 Ley 1992).

Dosierung

Verschiedene Dosierungen führen oft zu verschiedenen Wirkungen. So führt 1 IU Oxytocin zu einer deutlichen Beschleunigung der fetalen Herzfrequenz. Höhere Dosierungen hingegen leiten bereits die Geburt ein (87 McGladdery und Rossdale 1991). Wird die Geburt zu früh ausgelöst und ein unreifes Fohlen geboren, so stirbt es oft kurz später oder muss euthanasiert werden (255 Chavatte-Palmer et al. 2002).

3. Gesetzliche Regelungen zum Einsatz von Medikamenten während der Trächtigkeit

Der Tierarzt ist in seiner Berufsausübung, so auch bei der Behandlung der graviden Stute, bestimmten Gesetzen unterworfen. So enthält das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) besondere Regelungen für Tierarzneimittel, beispielsweise für die Verschreibung, Abgabe und Anwendung durch Tierärzte und insbesondere auch für die Anwendung von Arzneimitteln bei Tieren, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen. Pferde gelten grundsätzlich als Lebensmittel liefernde Tiere. Damit aber Sport- und Freizeitpferde im benötigten Umfang angemessen behandelt werden können und andererseits trotzdem eine unbedenkliche Qualität von aus Pferden hergestellten Lebensmitteln gewährleistet wird, bestehen für die Anwendung von Medikamenten bei Pferden Sonderregelungen. Durch einen Eintrag im Equidenpass bestimmt der Pferdebesitzer ob sein Pferd zur Schlachtung bestimmt ist oder nicht. Nur für Pferde, die im Pferdepass ausdrücklich von der Schlachtung ausgenommen sind, ist eine uneingeschränkte, den üblichen Vorschriften für Heimtiere entsprechende Arzneimittelanwendung möglich. Pferde ohne einen solchen Eintrag oder ohne Equidenpass dürfen nur mit den für Lebensmittelliefernde Tiere zugelassenen Arzneimitteln behandelt werden. In Deutschland ist es seit der Einführung des Equidenpasses (2000) verboten, ein Pferd zu schlachten, für das kein Equidenpass existiert. Pferde, die einen Eintrag als Schlachtier haben, können zusätzlich zu den für Lebensmittelliefernde Tiere zugelassenen Tierarzneimitteln auch mit weiteren Mitteln behandelt werden, die die EU-Kommission in einer Positivliste gemäß der EU-Verordnung zur Erstellung eines Verzeichnisses von für die Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffen zusammengestellt hat. Nach der Behandlung mit Mitteln der Positivliste gilt für das Fleisch dieser Tiere eine Wartezeit von mindestens sechs Monaten. Für alle Arzneimittel, welche bei Lebensmittelliefernden Tieren angewendet werden, ist vor der Lebensmittelgewinnung eine in der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 festgelegte Wartezeit einzuhalten. Gemäß der Richtlinie 2001/82/EG ist die Wartezeit die Zeit, die nach der letzten Verabreichung eines Arzneimittels an ein Tier bis zum Zeitpunkt der Herstellung von Lebensmitteln aus diesem Tier einzuhalten ist und die gewährleistet, dass eventuelle Rückstände bestimmte Höchstmengen für pharmakologisch wirksame Stoffe nicht überschreiten. Die Verordnung (EU) Nr. 37/2010 macht die Anhänge durch die VO Nr. 470/2009 (EG) über pharmako-

logisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchst-mengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs obsolet. Die Verordnung 470/2009 (EG), kurz Rückstandshöchst-mengen-Verordnung genannt, regelt die Höchstmen-gen pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln tierischen Ursprungs. Die Verordnung ist für den Einsatz von Tierarzneimitteln in der Lebensmittel-produktion von grundlegender Bedeutung. Die Verordnung trat am 6. Juli 2009 in Kraft und ersetzt die Verordnung 2377/90 (EWG) über Höchst-mengen für Tier-arzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln vom 26. Juni 1990. Im § 56a, Abs. 2 des AMG wird der Therapienotstand geregelt. Tritt ein Therapienotstand ein, so dürfen Medikamente umgewidmet werden, wenn diese keine Zulassung für die jeweilige Tierart oder Indikation besitzen, vorausgesetzt, dass eine Gefährdung der Gesundheit von Mensch und Tier nicht zu befürchten ist. Bei Lebensmittellie-fernden Tieren ist darüber hinaus zwingend vorgeschrieben, dass der Wirkstoff in der VO (EU) 37/2010 aufgeführt ist. Bei Pferden kann diese Einschränkung durch einen Eintrag im Equidenpass umgangen werden, der eine Nutzung als Schlacht-tier ausschließt.

Ferner hat der Tierarzt das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) zu beachten. Es ent-hält drei Anlagen: Anlage I erfasst die nicht verkehrsfähigen Betäubungsmittel, Handel und Abgabe dieser Wirkstoffe sind verboten; Anlage II die verkehrsfähigen, aber nicht verschreibungsfähigen Betäubungsmittel, hier ist der Handel er-laubt, jedoch die Abgabe verboten; und Anlage III die verkehrs- und verschrei-bungsfähigen Betäubungsmittel, bei denen eine Abgabe nach der Betäubungsmit-telverordnung erfolgen darf.

4. Konsequenzen für die tierärztliche Praxis

Der Tierarzt unterliegt bei der Ausübung seines Berufes sich laufend ändernden Gesetzen. Er ist dazu verpflichtet, sich nicht nur fachlich fortzubilden und auf dem neuesten Stand der Wissenschaft zu halten, sondern auch sich über die stetig ändernde Gesetzeslage zu informieren. Das Deutsche Tierärzteblatt liefert bei der Publikation und Aktualisierung von Gesetzestexten einen großen Beitrag. Bei der Behandlung kranker Tiere muss der Tierarzt über die Gefahren und Nebenwir-kungen der einzelnen Medikamente Bescheid wissen, umso mehr, wenn es sich

bei dem Patienten um ein trächtiges Tier handelt. Bei der Überlegung, ob die Mutterstute im Falle einer Erkrankung behandelt werden soll oder darf, ist immer zu bedenken, dass beim Tod der Mutterstute auch das Fohlen nicht gerettet werden kann. Wenn z.B. die Stute hochtragend unter hochgradiger unheilbarer Hufrehe leidet oder einen frakturierten Metacarpus hat, so ist die Mutterstute, wenn möglich, so lange am Leben zu erhalten bis das Fohlen geboren werden kann. Hierbei muss auch auf die Einhaltung der Vorschriften des Tierschutzgesetzes geachtet werden, was sich im Einzelfall schwierig gestalten kann. Leidet die Stute unter Schmerzen die mit dem Weiterleben nicht vereinbar sind, so ist sie zu erlösen. Bei dem Einsatz von Medikamenten bei der trächtigen Stute ist bei der Auswahl des geeigneten Präparates immer auf mögliche Nebenwirkungen auf Trächtigkeit und Fetus zu achten. So ist der Nutzen gegen die möglichen Risiken abzuwägen. Beispielsweise ist es wenig Ziel führend, eine an Dermatomykose erkrankte Stute, gerade in der Frühgravidität, mit Griseofulvin zu behandeln, da zu befürchten ist, dass das Fohlen nicht lebensfähig sein wird (169 Schutte und van den Ingh 1997). In diesem Fall ist es ratsam, als Therapeutikum Amphotericin B einzusetzen, welches nach strenger Indikationsstellung durchaus eingesetzt werden kann. Der Tierarzt hat vor jeder Behandlung aufs Neue zu überlegen, welchen Wirkstoff er bei möglichst geringer Nebenwirkungsrate verwenden kann. Zudem darf er nicht außer Acht lassen, dass er auch eine Aufgabe im Verbraucherschutz zu erfüllen hat. In dieser Hinsicht muss er darauf achten, ob das von ihm behandelte Tier der Schlachtung zugeführt werden soll und muss den Besitzer auf die Einhaltung der Wartezeiten hinweisen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ist eine gravide Stute erkrankt, so steht der behandelnde Tierarzt oft vor dem Problem, dass er in vielen Fällen nicht auf verlässliche Angaben über die Eignung eines Medikaments zum Einsatz während der Trächtigkeit zurückgreifen kann. Da die Studienkosten für die Pharmaindustrie sehr hoch sind, werden viele Medikamente nicht an der tragenden Stute getestet. Allerdings sind Studien an Mäusen, Kaninchen oder anderen Tieren unter anderem auch aufgrund der unterschiedlichen Plazentationsformen nicht uneingeschränkt auf die Stute übertragbar. Daher wird in den Produktinformationen meist nur darauf verwiesen, dass das Medikament aufgrund fehlender Studien nicht bei der tragenden Stute angewendet werden darf. Im Rahmen verschiedenster Studien oder aufgrund von Erfahrungsberichten gibt es jedoch in der Literatur für sehr viele Medikamente Erfahrungswerte. Für den in der Praxis tätigen Tierarzt ist es nicht einfach, die entsprechende Literatur zu beschaffen. Zeitmangel und fehlender Zugang zu den wissenschaftlichen Zeitschriften sind wichtige Gründe. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, publiziertes Wissen zum Medikamenteneinsatz bei der tragenden Stute zusammenzufassen. Der Tierarzt steht vor der Entscheidung ob er die Stute behandelt und eventuelle behandlungsbedingte Missbildungen oder einen Abort in Kauf nimmt oder lieber auf eine Behandlung der Mutterstute verzichtet. Hierbei ist auch auf das Tierschutzgesetz zu achten, das es verbietet, Tiere in erheblichem Maße leiden zu lassen, respektive eine Mutterstute unbehandelt zu lassen. Bedarf eine tragende Stute medikamentöser Behandlung, so ist ihr diese prinzipiell zu gewähren. Ohne das Überleben der Mutterstute kann auch das Fohlen nicht gesund geboren werden; daher hat die Behandlung der Stute Vorrang, unabhängig von möglichen, anders lautenden Präferenzen des Tierhalters. Es ist bei der Behandlung darauf zu achten, den Wirkstoff zu wählen, der die geringsten Nebenwirkungen hat. Die Geburtseinleitung vor dem 300. Trächtigkeitstag bringt mit hoher Wahrscheinlichkeit Fohlen hervor, die nicht lebensfähig sind. Ab dem 320. Trächtigkeitstag kann man in begründeten Einzelfällen die Geburt einleiten, allerdings muss man sich dessen bewusst sein, dass das Fohlen erst in den letzten vier Tagen vor der Geburt seine Lebensfähigkeit erreicht. Daher sollte eine Geburtseinleitung nur im äußersten Notfall erfolgen.

VII. SUMMARY

If a pregnant mare is sick, the veterinarian is frequently faced with the problem that in many cases he or she does not have reliable information available regarding the suitability of a medicine for use during pregnancy. Since the costs of research studies in the pharmaceutical industry are very high, many medicines are not tested on mares in foal. At the same time, however, studies on mice, rabbits or other animals are not fully transferable to the mares, due to – among other things – differences in the forms of placentation. Therefore, the product information often only indicates that the medicine should not be used on pregnant mares due to a lack of research. However, based on past experience gained either in the course of various studies or based on reports of individual experience, information is available for a large number of medicines. It is not easy for a practitioner to obtain the relevant literature, because of the lack of time and access to scientific journals. Therefore, the aim of this work was to summarize published knowledge about the use of medicines in pregnant mares. The veterinarian faces the decision whether to treat the mare and risk treatment-related malformations or an abort, or whether not to treat the mare. Concerning the decision to treat or not to treat a broodmare, attention has to be paid to the animal protection law that prohibits causing considerable suffering to animals. If a pregnant mare requires a medication-based treatment, then this should in principle be given. Unless the broodmare survives, the foal will not be born healthy. Therefore, the treatment of the mare has to be taken into consideration mainly, despite of possible contrary preferences by the owner. For treatment, care has to be taken to choose the active component with the fewest side effects. The induction of parturition before Day 300 of gestation will, with high probability, produce a nonviable foal. From Day 320 of gestation, parturition can be induced in justified, single cases, though it is important to be aware that a foal only reaches viability in the last four days before birth. Therefore, labour should be induced in absolute emergencies only.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. W.R. Harris (1977): Hazards of administering drugs to pregnant animals: a review. *Can Vet J* 18 (11), 309-312
2. P. Schifferli, R. Caldeyro-Barcia (1973): Effects of atropine and beta-adrenergic drugs on the heart rate of the human fetus. *Fetal Pharmacology*, 259-279
3. K.L. Marcella, C.E. Short (1984): Anaesthetic management of the pregnant animal. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* 6 (10), 942-949
4. M. Silver (1980): Intravascular catheterization and other chronic fetal preparations in the mare and the sow. *Animal Models in Fetal Medicine*. Ed., P.W. Nathanirsz, 107-132
5. R.J. Barnes, R.S. Comline, L.B. Jeffcott, M.D. Mitchell, P.D. Rossdale, M. Silver (1978): Foetal and maternal plasma concentrations of 13, 14-dihydro-15-oxo-prostaglandin F in the mare during late pregnancy and at parturition, *J Endocr* 78: 201-215
6. W.K. Scarratt, M.O. Furr, J.L. Robertson (1991): Hepatoencephalopathy and hypocalcemia in a miniature horse mare. *JAVMA* 199 (12), 1754-1756
7. J.U. Akpokodje, M.O. Akusu, A.I.A. Osuagwu (1986): Abortion of twins following chloral hydrate anaesthesia in a mare. *Veterinary record* 118, 306
8. R.S. Comline, L.W. Hall, R. Lavelle, M. Silver (1975): The use of intravascular catheters for long-term studies on the mare and fetus. *J. Reprod. Fert., Suppl.* 23, 583-588
9. A.J. McGladdery, C.M. Cottrill, P.D. Rossdale (1990): Effects upon the fetus of sedative drugs administered to the mare. *Proceedings of the 2nd international conference on Veterinary Perinatology*, 14
10. N.R. Perkins, G.S. Frazer (1994): Reproductive emergencies in the mare. *Vet Clin North Am: Equine Practice* 10, 643-670

11. M. LeBlanc (1991): Dystocia. *Equine medicine and surgery*, 1015-1022
12. D.V. Wilson (1994): Anaesthesia and sedation for late-term mares. *Vet Clin North Am: Equine Practice* 10 (1): 219-236
13. J.L. Davis, L.P. Posner, Y. Elce (2007): Gabapentin for the treatment of neuropathic pain in a pregnant horse. *JAVMA*, 231 (5): 755-758
14. P.M. Taylor, M. Silver, A.L. Fowden (1992): Intravenous catheterisation of foetus and mare in late pregnancy: management and respiratory, circulatory and metabolic effects. *Equine Vet J* 24 (5), 391-396
15. P.M. Taylor, M. Silver, A. Fowden (1990): An anaesthetic technique for implanting fetal and uterine catheters in pregnant pony mares. *Early Human Development* 24, 166-167
16. R.S. Comline, M. Silver (1970): PO₂, PCO₂ and pH levels in the umbilical and uterine blood of the mare and ewe. *Journal of Physiology* 209, 587-608
17. J. Jedruch, Z. Gajewski, J. Kuussaari (1989): The effect of detomidine hydrochloride on the electrical activity of uterus in pregnant mares. *Acta vet. Scand.* 30, 307-311
18. J.I. Raeside, R.M. Liptrap, F.J. Milne (1973): Relationship of fetal gonads to urinary estrogen excretion by the pregnant mare. *Am J Vet Res* 34 (6), 843-845
19. B. Hoffmann, R. Leiser, G. Schuler (2005): *Physiologie und Anatomie der Trächtigkeit, Trächtigkeitsdiagnostik. Reproduktionsmedizin beim Pferd*; Parey Verlag Stuttgart, 125-152
20. M. Silver (1980): Intravascular catheterization and other chronic fetal preparations in the mare and the sow. *Animal Models in Fetal Medicine*. Ed., P.W. Nathanielsz, 107-132
21. K.J. Boening, I.P. Leendertse (1993): Review of 115 cases of colic in the pregnant mare. *Equine Vet J* 25 (6), 518-521
22. D.A. Daunt, E.P. Steffey, J.R. Pascoe, N. Willits, P.F. Daels (1992): Actions of isoflurane and halothane in pregnant mares. *JAVMA* 201 (9), 1367-1374
23. R.J. Palahniuk, S.M. Shnicer, E.I. Eger (1974): Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology* 41, 823
24. L.C. Gilstrap, J.C. Hauth, G.D. Hankins (1987): Effect of type of anesthesia on blood loss at cesarean section. *Obstet Gynecol.* 69, 328-332
25. D.R. Pascoe, S.M. Stover (1989): Effect of surgical manipulation, placental

- fluid, and flunixin meglumine on fetal viability and prostaglandin F₂alpha release in the gravid uterus of mares. *Am J Vet Res* 50 (9): 1505-1511
26. E.M. Santschi, D.E. Slone, R. Gronwall, J.S. Juzwiak, H.D. Moll (1991): Types of colic and frequency of postcolic abortion in mares: 105 cases (1984-1988). *JAVMA* 199 (2), 374-377
27. E.M. Santschi, M.M. LeBlanc, P.G. Weston (1991): Progestagen, oestrone sulphate and cortisol concentrations in pregnant mares during medical and surgical disease. *J Reprod Fert, Suppl.* 44, 627-634
28. J.L. Grandy, E.P. Steffey, D.S. Hodgson, M.J. Woliner (1987): Arterial hypotension and the development of post-anaesthetic myopathy in halothane-anaesthetised horses. *Am J Vet Res* 48, 192-197
29. D.R. Biehl, W.A. Tweed, J. Cote, J.G. Wade, D. Sitar (1983): Effect of halothane on cardiac output and regional flow in the fetal lamb in utero. *Anesth Analg* 62, 489-492
30. P.M. Taylor, M. Silver, A. Fowden (1990): An anaesthetic technique for implanting fetal and uterine catheters in pregnant pony mares. *Early Human Development* 24, 166-167
31. R.S. Comline, M. Silver (1970): PO₂, PCO₂ and pH levels in the umbilical and uterine blood of the mare and ewe. *Journal of Physiology* 209, 587-608
32. H.C. Lin, S.S. Wallace, R.L. Robbins, I.W. Harrison, J.C. Thurmon (1994): A case report on the use of guaifenesin-ketamine-xylazine anaesthesia for equine dystocia. *Cornell Vet* 84, 61-66
33. G. Levinson, S.M. Shnider, J.E. Gildea, A.A. de Lorimier (1973): Maternal and fetal cardiovascular and acid base changes during ketamine anaesthesia in pregnant ewes. *Br J Anaesth* 45, 1111-1115
34. I.E. Cree, J. Meyer, D.M. Hailey (1973): Diazepam in labour: metabolism and effect on the clinical condition and thermogenesis of the newborn. *Br Med J* 4, 251
35. W.J. Goodger, W. Levy (1973): Anesthetic management of the cesarian section. *Vet Clin North Am* 3, 85
36. J. Scher, D.M. Hailey, R.W. Beard (1972): The effects of diazepam on the fe-

- tus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 79, 635
37. L.M. Redmond, D.L. Cross, T. Gimenez, L.W. Hudson, W.F. Earle, S.W. Kennedy (1991): The effect of phenothiazine and withdrawal time on gravid mares grazing endophyte-infected tall fescue. *J Equine Vet Sci* 11 (1), 17-22
38. L.W. Mahaffey (1968): Abortion in mares. *Vet Rec*, 681-689
39. D.L. Cross, L.M. Redmond, J.R. Strickland (1994): Equine fescue toxicosis: signs and solutions. *J Anim Sci* 73, 899-908
40. A.J. McGladdery, P.D. Rosedale (1991): Response of the equine fetus to maternal drug administration and acoustic stimulation. *American Association of Equine Practitioners Proceedings of the 37th Annual Meeting*
41. I. Alitalo (1986): Clinical experiences with Domosedan® in horses and cattle. *Acta vet Scand* 82, 193-196
42. T. Katila, M. Oijala (1988): The effect of detomidine (Domosedan®) on the maintenance of equine pregnancy and foetal development: ten cases. *Equine Vet J*, 20 (5): 323-326
43. O. Vainio (1985): Detomidine, a new sedative and analgesic drug for veterinary use. *Academic Dissertation, College of Veterinary Medicine, Helsinki*, 65-69
44. L. Volker (1984): An evaluation of the effectiveness of detomidine HCL (Domosedan®) at three different dosage levels in horses under field conditions. *Research report, Farnos group ltd.*
45. L. Nieminen, Y. Hirsimäki (1982): The teratogenicity of MPV-253AII in rat. *Research report, Farnos group ltd.*
46. V. Bracher, J.M. Parlevliet, M.C. Pieterse, P.L.A.M. Vos, P. Wiemer, M.A.M. Taverne, B. Colenbrander (1993): Transvaginal ultrasound-guided twin reduction in the mare. *Vet Rec* 133, 478-479
47. C.E. Card, M.R. Wood (1995): Effects of acute administration of clenbuterol on uterine tone and equine fetal and maternal heart rates. *Biol Reprod Mono* 1, 7-11
48. L.J. Smith, Schott (1990): Xylazine-induced fetal bradycardia. *Proceedings of the 2nd international conference on Veterinary Perinatology*, 36

49. J.A.E. Hubbell, W.W. Muir, R.A. Sams (1980): Guafenisin: cardiopulmonary effects and plasma concentrations in horses. *Am J Vet Res* 41 (11), 1751-1755
50. M.M. LeBlanc, J.A.E. Hubbell, H.C. Smith (1984): The effects of xylazine hydrochloride on intrauterine pressure in the cow. *Theriogenology* 21, 681-690
51. R. Tronicke, G. Vocke (1970): Contribution to use of the preparation rompun as a sedative and for anaesthetic premedication in the horse. *Vet Med Rev* 70, 247-255
52. W.N. McDonell (1981): General anaesthesia for equine gastrointestinal and obstetric procedures. *Vet Clin North Am: Large Animal Practice* 3, 163-194
53. C.A.M. Jansen, K.C. Lowe, P.W. Nathanielsz (1984): The effect of xylazine on uterine activity, fetal and maternal oxygenation, cardiovascular function, and fetal breathing. *Am J Obstet Gynecol* 148, 386-360
54. J.C.H. Ko, G.C. Althouse, S.M. Hopkins (1989): Effects of epidural administration of xylazine or lidocaine on bovine uterine motility and perineal analgesia. *Theriogenology* 32, 779
55. J.J. Wichtel, E.L. Reinertson, T.L. Clark (1988): Non-surgical treatment of uterine torsion in 7 mares. *J Am Vet Med Assoc* 193, 337
56. J.J. Bertone, J.L. Traub-Dargatz, W.E. Wingfield (1987): Atrial fibrillation in a pregnant mare: treatment with quinidine sulphate. *JAVMA* 190 (12), 1565-1566
57. H. Bostedt (1988): Zur Anwendung eines beta2-Mimetikums (Clenbuterol) bei Graviditätsstörungen und in der Geburtshilfe des Pferdes. *Tierärztliche Praxis* 16, 57-59
58. K.A.W. Roby, V.B. Reef, D.P. Shaw, C.R. Sweeney (1986): Rupture of an aortic sinus aneurysm in a 15-year-old broodmare. *JAVMA* 189 (3), 305-308
59. J.R. Pascoe, D.M. Meagher, J.D. Wheat (1981): Surgical management of uterine torsion in the mare: a review of 26 cases. *JAVMA* 179 (4), 351-354
60. M.G. Horning, C. Stratton, J. Nowlin, A. Wilson, E.C. Horning, R.M. Hill (1973): Placental transfer of drugs. *Fetal Pharmacology*, 355-373
61. W.R. Harris (1977): Hazards of administering drugs to pregnant animals: a review. *Can Vet J* 18 (11), 309-312

62. B.L. Mirkin (1973): Drug distribution in pregnancy. *Fetal Pharmacology* 1-27
63. K.M. Plafsky (1974): Points to remember in prescribing drugs during pregnancy. *Canadian Family*, 55-57
64. V. Apgar, J.J. Burns, B.B. Brodie, E.M. Papper (1952): The transmission of meperidine across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 64, 1368
65. F. Gertre, M.D. Marx (1973): Clinical anesthesia. *Parturition and Perinatology* 10 (2), 140-150
66. M. Silver (1980): Intravascular catheterization and other chronic fetal preparations in the mare and the sow. *Animal Models in Fetal Medicine*. Ed., P.W. Nathanielsz, 107-132
67. M. LeBlanc (1991): Dystocia. *Equine medicine and surgery*, 1015-1022
68. J.T. Robertson, W.W. Muir, R. Sams (1981): Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses. *Am J Vet Res* 42, 41-44
69. W.E. Paulus, C. Lauritzen (2005): *Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit*. Spitta Verlag
70. J.H. Sanner, L.A. Wood (1965): Comparative distribution of tritium-labelled dihydromorphine between maternal and fetal rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 148, 176-184
71. G.J. Benson, J.C. Thurmon (1990): Intravenous anesthesia. *Vet Clin N Am: Equine Practice* 6, 513-528
72. L.L. Radulovic, D. Turck, A. von Hodenberg (1995): Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs and monkeys. *Drug Metab Dispos* 23, 441-448
73. I. Ohman, S. Vitols, T. Tomson (2005): Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia* 46, 1621-1624
74. G. Montouris (2003): Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the gabapentin pregnancy registry. *Epilepsy Behav* 4, 310-317
75. R.M. Hill, M.G. Horning, E.C. Horning (1973): Antiepileptic drugs and fetal well-being. *Fetal Pharmacology*, 375-380

76. S.R. Meadow (1968): Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 2, 1296
77. D.M. Wong, M.G. Papich, J.L. Davis (2008): Exposure to phenobarbital in a foal after nursing a mare treated with phenobarbital. *J Vet Intern Med* 22, 227-230
78. F.D. Malone, M.E. D'Alton (1997): Drugs in pregnancy: Anticonvulsants. *Semin Perinatol* 21, 114-123
79. A. Lukanc (1961): Klinische Untersuchungen über die Anwendung von Guaiakohlglyzerinether aus geburtshilflich-gynäkologischer Indikation der Klauentiere. Dissertation, Gießen
80. M. Vandeplassche, J. Spincemaille, R. Bouters, P. Bonte (1971): Some aspects of equine obstetrics. *Equine Vet J*, 105-109
81. S. Fabro (1973): Passage of drugs and other chemicals into the uterine fluids and preimplantation blastocyst. *Fetal Pharmacology*, 443-461
82. J.S. Crawford (1956): Some aspects of obstetrical anesthesia. *British Journal of Anesthesia* 28, 146-154
83. C.E. Flowers (1963): Factors related to the placental transfer of thiopental in the hemochorial placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 85, 646-658
84. M. Finster, L.C. Mark, H.O. Morishima (1966): Plasma thiopental concentrations in the newborn following delivery under thiopental-nitrous oxide anesthesia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 95, 621-629
85. M. Finster, H.O. Morishima, L.C. Mark, J.M. Perel, L.S. James (1967): Tissue thiopental concentrations in the fetus and newborn. *Anesthesiology* 28, 248-249
86. J.E. Idänpään-Heikkilä, R.J. Taska, H.A. Allen, J.C. Schoolar (1971): Placental transfer of diazepam-C14 in mice, hamsters and monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 176, 752-757
87. A.J. McGladdery, P.D. Rosedale (1991): Response of the equine fetus to maternal drug administration and acoustic stimulation. *Proceedings of the 37th annual convention of AEP*, 223-228
88. H. Bollwein (2005): Störungen der Trächtigkeit. *Reproduktionsmedizin beim*

Pferd; Parey Verlag Stuttgart, 155-172

89. I. Kivalo, S. Saarikoski (1970): Quantitative measurements of placental transfer and distribution of radioactive atropine in fetus. *Annual Chirurgiae et Gynaecologiae Fenniae* 59, 80-84

90. R.E. Gosselin, J.D. Gabourel, S.C. Kalser, J.H. Wills (1955): The metabolism of C14-labelled atropine and tropic acid in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 115, 217-229

91. M. Vandeplassche (1987): Prepartum complications and dysocia. *Current therapy in equine medicine*, 537-540

92. M. Vandeplassche, M. Coryn, J. Spincemaille, R. Bouters, P. Bonte (1976): Die Prophylaxe von Abortus und Frühgeburt beim Rind und Pferd. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 83, 554-556

93. M. Vandeplassche (1980): Obstetrician's view of the physiology of equine parturition and dystocia. *Equine Vet J* 12 (2), 45-49

94. M. Hohmann, W. Kunzel (1989): Etilefrine and amezinium reduce uterine blood flow of pregnant guinea pigs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 30, 173-181

95. T. Fujii, H. Nishimura (1974): Reduction of frequency of fetopathic effects of caffeine in mice by pretreatment with propranolol. *Teratology* 10, 149-152

96. N. Schoenfeld, O. Epstein, L. Nemes (1978): Effects of propranolol during pregnancy and development of rats. *Pediatr Res* 12, 747-750

97. J. Katz (1968): The distribution of 14C-labelled lidocaine injected intravenously into the rat. *Anesthesiology* 29, 249-253

98. P.L. Sertich, W.E. Vaala (1992): Concentrations of antibiotics in mares, foals, and fetal fluids after antibiotic administration during late pregnancy. *Proc Am Assoc Equine Pract* 38, 727-736

99. O.P. Heinonen, D. Slone, S. Shapiro (1977): Birth defects and drugs in pregnancy. *Publ Sciences Group*, 385-493

100. D.C. Plumb (2002): *Veterinary drug handbook*. Pharma Vet Publishing, 25-27

101. T.A. Murchie, M.L. Macpherson, M.M. LeBlanc, S. Luznar, T.W. Vickroy (2003): A microdialysis model to detect drugs in the allantoic fluid of pregnant pony mares. *Proc Am Ass Equine Pract* 49, 118-121
102. M.L. Macpherson (2005): Treatment strategies for mares with placentitis. *Theriogenology* 64, 528-534
103. E.M. Santschi, M.G. Papich (2000): Pharmacokinetics of gentamicin in mares in late pregnancy and early lactation. *J Vet Pharmacol Therap* 23, 359-363
104. R. Pashen, W.R. Allen (1979): The role of the fetal gonads and placenta in steroid production, maintenance of pregnancy and parturition in the mare. *J Reprod Fert, Suppl.* 27, 499
105. B.W. Christensen, M.H.T. Troedsson, T.A. Murchie, M.A. Pozor, M.L. Macpherson, A.H. Estrada, N.A. Carrillo, R.J. Mackay, G.D. Roberts, J. Langlois (2006): Management of hydrops amnion in a mare resulting in birth of a live foal. *JAVMA* 228 (8), 1228-1233
106. E.H. Boyd, W.E. Allen (1989): Absorption of two trimethoprim/sulphonamide combinations from the uterus of pony mares. *J Vet Pharmacol Therap* 12 (4), 438-443
107. L.E. Davis, B. Abbitt (1977): Clinical pharmacology of antibacterial drugs in the uterus of the mare. *JAVMA* 170 (2), 204-207
108. W.K. Wearly, P.W. Murdick, J.D. Hensel (1971): A five-year study of the use of post-breeding treatment in mares in a standardbred stud. *Proceedings of the 17th Ann Conv Am Assoc Equine Practitioners*, 89-96
109. J. Govaere, M. Hoogewijs, C. de Schauwer, G. van Loon, A. de Kruif (2008): Incomplete placentation after reduction in a mare. *Vet Rec* 163, 747-748
110. R.E. Bray, R.W. Boe, W.L. Johnson (1966): Transfer of Ampicillin into fetus and amniotic fluid from maternal plasma in late pregnancy. *Am J Obst and Gynec* 96 (7), 938-942
111. D. DeMeyer (1971): Brood mare panel. *Proc 17th Ann Conv Am A equine Pract* 97-109
112. G. Telegdy (1973): Possible influence of drugs on fetal steroid metabolism.

Fetal Pharmacology, 335-353

113. K. Willman, M.O. Pulkkinen (1971): Reduced maternal plasma and urinary estriol during ampicillin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 109, 893-896
114. M. Gravett, D. Sadowsky, S. Witkin, M. Novy (2003): Immunomodulators plus antibiotics to prevent preterm delivery in experimental intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 89, 56
115. M.R. Cavenee, J.R. Farris, T.R. Spalding (1993): Treatment of gonorrhea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 81, 33-38
116. F. Moya, V. Thorndike (1962): Passage of drugs across the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 84, 1778-1798
117. R.M. Lofstedt (1986): Termination of unwanted pregnancy in the mare. *Current therapy in theriogenology*, 715-718
118. A. Philipson, L.D. Sabath, D. Charles (1973): Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med*, 1219-1221
119. I.M. Fettes, D. Haldar, K.B. Freeman (1972): Effect of chloramphenicol on enzyme synthesis and growth of mammalian cells. *Can J Biochem* 50, 200-209
120. H.-H. Frey, W. Löscher (2001): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*
121. C. Lutwak-Mann (1954): Some properties of the rabbit blastocyst. *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 2, 1-13
122. J.B.E. Baker (1960): The effect of drugs on the fetus. *Pharmacol Rev* 12, 39-90
123. R.E. Toribio, F.T. Bain, D.R. Mrad, N.T. Messer, R.S. Sellers, K.W. Hinchcliff (1998): Congenital defects in newborn foals of mares treated for equine protozoal myeloencephalitis during pregnancy. *JAVMA*, 212 (5), 697-701
124. P. Ryan, J. Crouch, D. Sykes, K. Moulton, D. Christiansen, R. Hopper, R. Read, W. Bennett, M.M. LeBlanc (2005): Experimentally induced placentitis in late gestation mares with streptococcus equi zooepidemicus: prevention of preterm birth. *Havemeyer Foundation Monograph Series No.* 35-36
125. J.M. Sullivan, K.B. Ramanathan (1985): Management of medical problems

- in pregnancy - severe cardiac disease. *N Engl J Med* 313, 304-309
126. W.J. Scott, E. Resnick, H. Hummler (1997): Cardiovascular alterations in rat fetuses exposed to calcium channel blockers. *Reprod Toxicol* 11, 207-214
127. L.A. Magee, B. Schick, S.R. Sage (1996): The safety of calcium channel blockers in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 174, 823-828
128. M.G. Marlettini, S. Crippa, A.M. Morselli-Labate (1990): Randomized comparison of calcium antagonists and beta-blockers in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Curr Ther Res* 48, 684-692
129. D. Christiansen, G. Olsen, J. Smith, R. Hopper, M.M. LeBlanc, P. Ryan (2005): The use of betamethasone to advance fetal maturation in the equine. *Havemeyer Foundation Monograph Series Nr. 19*, 19-20
130. H. Tuchmann-Duplessis (1969): Reactions of the foetus to drugs taken by the mother. *Foetal Anatomy*, 245-270
131. R.B. Hillman (1980): Induction of parturition in the mare. *Current therapy in theriogenology*, 753-755
132. C.L. Carleton, W.R. Threlfall (1986): Induction of parturition in the mare. *Current therapy in theriogenology*, 689-693
133. C.C. Alm, J.J. Sullivan, N.L. First (1974): Induction of premature parturition by parenteral administration of dexamethasone in the mare. *JAVMA* 165 (8), 721-722
134. R.B. Hillman (1987): Induction of parturition. *Curr Ther Equine Med.* 533-537
135. W. Jöchle (1971): Corticosteroid-induced parturition in domestic animals: mechanism of action and economic importance. *Folia Vet Lat* 1, 229-255
136. D.G. Bennett (1988): Artificially controlled versus spontaneous parturition in the mare. *Compend Contin Educ Pract Vet* 10, 506-516
137. L.B. Jeffcott (1977): A critical review of current methods for induction of parturition in the mare. *Equine Veterinary Journal* 9 (4), 208-215
138. C.C. Alm, J.J. Sullivan, N.L. First (1975): The effect of a corticosteroid (dexamethasone), progesterone, oestrogen and prostaglandin F₂alpha on gestation

- length in normal and ovariectomized mares. *J Reprod Fert, Suppl.* 23, 637-640
139. J.C. Ousey (2006): Hormone profiles and treatments in the late pregnant mare. *Vet Clin Equine Practice* 22, 727-747
140. J.C. Ousey, F.E. Dudan, P.D. Rossdale, M. Silver (1984): Effects of fluprostenol administration in mares during late pregnancy. *Equine Vet J* 16 (4), 264-269
141. M. Drost (1972): Failure to induce parturition in pony mares with dexamethasone. *JAVMA* 160 (3), 321-322
142. P.D. Rossdale, L.B. Jeffcott (1975): Problems encountered during induced foaling in pony mares. *Vet Rec* 97, 371-372
143. P.D. Rossdale, L.B. Jeffcott, W.R. Allen (1976): Foaling induced by a synthetic prostaglandin analogue (fluprostenol). *Vet Rec* 99, 26-28
144. D.P. Leadon, P.D. Rossdale, L.B. Jeffcott, W.R. Allen (1982): A comparison of agents for inducing parturition in mares in the pre-viable and premature periods of gestation. *J Reprod Fert, Suppl.* 32, 597-602
145. D.L. Campbell (1971): Corticosteroids in first trimester pregnant mares. *The Southwestern Veterinarian*, 103-105
146. S.J. Burns (1973): Clinical safety of dexamethasone in mares during pregnancy. *Equine Vet J* 5 (2), 91-93
147. N.L. First, C.C. Alm (1977): Dexamethasone-induced parturition in pony mares. *J Anim Sci* 44, 1072-1075
148. C.H. van Niekerk, J.C. Morgenthal (1976): Plasma progesterone and oestrogen concentrations during induction of parturition in mares with flumethasone and prostaglandin. *Proc 8th International Congress on Animal Reproduction & A.I., Krakow Vol. 3*, 386-389
149. C.H. van Niekerk, J.C. Morgenthal (1982): Fetal loss and the effect of stress on plasma progestagen levels in pregnant Thoroughbred mares. *J Reprod Fert, Suppl.* 32, 453-457
150. O.J. Ginther (1992): Reproductive biology of the mare: Basic and applied aspects, 525-529
151. J.J. Wichtel, E.L. Reinertson, T.L. Clark (1988): Nonsurgical treatment of

uterine torsion in seven mares. *JAVMA* 193 (3), 337-338

152. M. Silver, R.J. Barnes, R.S. Comline, A.L. Fowden, L. Clover, M.D. Mitchell (1979): Prostaglandins in maternal and fetal plasma and in allantoic fluid during the second half of gestation in the mare. *J Reprod Fert, Suppl* 27, 531-539

153. S.L. Vivrette, H. Kindahl, C.J. Munro, J. Roser, G.H. Stabenfeldt (1995): Effects of flunixin meglumine on pituitary effluent oxytocin, arginine vasopressin and 15-ketodihydroprostaglandin F₂α concentrations and clinical parturient events during oxytocin-induced parturition in mares. *Biol Reprod Monogr* 1, 69-75

154. C.J. Roberts (1982): Termination of twin gestation by blastocyst crush in the broodmare. *J Reprod Fert, Suppl.* 32, 447-449

155. R.R. Pascoe (1983): Methods for the treatment of twin pregnancy in the mare. *Equine Vet J* 15 (1), 40-42

156. J.H. Hyland, A.A. Maclean, G.R. Robertson-Smith, L.B. Jeffcott, G.A. Stewart (1985): Attempted conversion of twin to singleton pregnancy in two mares with associated changes in plasma oestrone sulphate concentrations. *Australian Vet J* 62 (12), 406-409

157. P.F. Daels, G.H. Stabenfeldt, J.P. Hughes, K. Odensvik (1991): Effects of flunixin meglumin on endotoxin-induced prostaglandin F₂α secretion during early pregnancy in mares, *Am J Vet Res* 52 Vol. 50 No. 2, 276-281

158. P.F. Daels, H.O. Mohammed, K. Odensvik, H. Kindahl (1995): Effect of flunixin meglumine on endogenous prostaglandin F₂α secretion during cloprostenol-induced abortion in mares. *Am J Vet Res* 56 (12), 1603-1610

159. K. Hinrichs, E.D. Watson (1991): Effect of administration of phenylbutazone or progesterone on recovery of embryos from the uterus of mares 5 days after ovulation. *Am J Vet Res* 52 (5), 678-681

160. K. Hinrichs, F.L. Riera (1990): Effect of administration of prostaglandin F₂α on embryo recovery from the uterus on day 5 after ovulation in mares. *Am J Vet Res* 51 (3), 451-453

161. L.F. Archbald, L.M. Olsen, R.H. Ingraham, R.A. Godke (1983): Inability of phenylbutazon to alter the function of the corpus luteum in the mare. *Equine Vet J*

15 (3), 275-282

162. A.M. Hoberman, J.A. Foss, T. Martin (1994): Developmental toxicity studies of amphocil TM administered intravenously to sprague-dawley rats and new zealand white rabbits. *Toxicologist* 14, 160

163. Y. Hasegawa, Y. Takegawa, T. Yoshida (1984): Subcutaneous administration of antifungal drug during organogenesis period in rats. *Kiso to Rinsho (Clin Rep)*, 4937-4968

164. D. Tettenborn (1974): Toxicity of clotrimazole. *Postgrad Med J Suppl* 50, 17-20

165. H. van Cauteren, A. Lampo, J. Vandenberghe (1990): Safety aspects of oral antifungal agents. *Br J Clin Pract Symp Suppl* 71, 47-49

166. S. Nishikawa, T. Hara, H. Miyazaki, Y. Ohguru (1984): Reproduction studies of KW-1414 in rats and rabbits. *Kiso to Rinsho (Clin Rep)* 18, 1433-1448

167. P.R. Sawyer (1975): Miconazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs* 9, 406-423

168. M.F. Klein, J.R. Beal (1972): Griseofulvin: a teratogenic agent. *Science* 175, 1483-1484

169. J.G. Schutte, T.S.G.A.M. van den Ingh (1997): Microphthalmia, brachygnathia superior, and palatocheiloschisis in a foal associated with griseofulvin administration to the mare during early pregnancy. *Vet Quarterly* 19 (2), 58-60

170. R. Einstein, R.S. Jones, A. Knifton, G.A. Starmer (1994): Principles of veterinary therapeutics. Longman Scientific and Technical 181-182

171. W.A. Hiddleston (1970): The use of griseofulvin mycelium in equine animals. *Vet Rec* 87, 119

172. M. Kühnert (1991): *Veterinärmedizinische Toxikologie*. Gustav Fischer Verlag Jena, 102-145

173. J.H. Drudge, E.T. Lyons (1972): Critical tests of a resin-pellet formulation of dichlorvos against internal parasites of the horse. *Am J Vet Res* 33 (7), 1365-1375

174. J.A. Shmidl, D.D. Cox, H.J. Cooper (1978): Summary of safety evaluations for febante paste and suspension in horses. *Vet Med Small Anim Clin* 73, 775-781

175. R.K. Muser, J.W. Paul (1984): Safety of fenbendazole use in cattle. *Mod Vet Pract* 65, 371-374
176. H. van den Bossche, F. Rochette, C. Horig (1982): Mebendazole and related anthelmintics. *Adv Pharmacol Chemother* 19, 67-128
177. R.K. Prichard (1987): The pharmacologie of anthelmintics in livestock. *Int J Parasitol* 17, 473-482
178. S.J. Roberts (1971): *Veterinary Obstetrics and genital diseases*, 136-147
179. J.A. DiPietro, K.S. Todd (1987): Anthelmintics used in treatment of parasitic infctions of horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 3, 1-14
180. B.R. Manger (1991): Anthelmintics. *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*, 513-548
181. O.E. Bentley, S.J. Burns, D.R. McDonald, J.H. Drudge, E.T. Lyons, S.M. Kruckenberg, J.T. Vaughn (1978): safety evaluation of pyrantel pamoate administered with trichlorfon as a braod-spectrum anthelmintic in horses. *Vet Med Small Anim Clin* 73 (1), 70-73
182. C.H. Courtney, E.L. Roberson (1995): Antinematodal drugs. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 885-932
183. F.R. Ungemach (1994): Antiparasitika. *Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, 243-283
184. H. Frohberg (1984): Results of toxicological studies on praziquantel. *Arzneimittelforschung* 34, 1137-1144
185. D.O. Rae, R.E. Larsen, G.T. Wang (1994): Safety assessment of moxidectin 1% injectable on reproductive performance in beef cows. *Am J Vet Res* 55, 251-253
186. EMEA, Committee for veterinary medical products: Permethrin - Summary Report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
187. D.C. Plumb (1999): *Veterinary drug handbook*. Pharma Vet Publishing, 853
188. A. Georges, J. Deneff (1968): Digital anomalies: Teratogenic manifestations from xanthine derivates administered to rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 172, 219-222

189. E. Palmer, P. Chavatte-Palmer, G. Duchamp, I. Levy (2002): Lack of effect of clenbuterol for delaying parturition in late pregnant mares. *Theriogenology* 58, 797-799
190. P.P. DeNooij (1984): The use of clenbuterol for obstetrical procedures in forty cows and one horse. *Can Vet J* 25, 357-359
191. H.H. Riepe (1981): Zur geburtshilflichen Anwendung von Planipart (NAB 365) in der tierärztlichen Praxis. *Tierärztliche Umschau* 36, 56-58
192. A.D. Purvis (1972): Elective induction of labor and parturition in the mare. *Proc 18th A Conv Am Ass Equine Pract*, 113-118
193. R. Kroker (1997): Hormone und hormonell wirksame Pharmaka. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, 308-318
194. M. Silver, A.L. Fowden, J. Knox (1991): Relationship between circulating tri-iodothyronine and cortisol in the perinatal period in the foal. *J Reprod Fert, Suppl* 44, 619-626
195. J.C. Ousey, P.D. Rossdale, F.E. Dudan, A.L. Fowden (1998): The effects of intrafetal ACTH administration on the outcome of pregnancy in the mare. *Reproduction, Fertility and Development* 1998, 10:359-367
196. J.C. Ousey, P.D. Rossdale, L. Palmer, L. Grainger, E. Houghton (2000): Effects of maternally administered depot ACTH1-24 on fetal maturation and the timing of parturition in the mare. *Equine Vet J* 32 (6), 489-496
197. J.C. Ousey (2006): Hormone profiles and treatments in the late pregnant mare. *Vet Clin Equine Practice* 22, 727-747
198. W.E. Schutzer, J.L. Kerby, D.W. Holtan (1996): Differential effect of trilostane on the progesterin milieu in the pregnant mare. *J Reprod Fert* 107, 241-248
199. E.L. Squires, R.B. Hillman, B.W. Pickett, T.M. Nett (1980): Induction of abortion in mares with equimate: Effect on secretion of progesterone, PMSG and reproductive performance. *J Anim Sci* 50, 490-495
200. P.F. Daels, B. Besonet, B. Hansen, H. Mohammed, K. Odensvik, H. Kindahl (1996): Effect of progesterone on prostaglandin F₂α secretion and out-

- come of pregnancy during cloprostenol-induced abortion in mares. *Am J Vet Res* 57 (9), 1331-1337
201. P.F. Daels, G.H. Stabenfeldt, J.P. Hughes, K. Odensvik, H. Kindahl (1991): Evaluation of progesterone deficiency as a cause of fetal death in mares with experimentally induced endotoxemia. *Am J Vet Res* 52 (2), 282-288
202. B.E. Voller, L.C. Parry-Wocks, D.W. Holtan (1991): The effect of regumate, a synthetic progestin, on early pregnancy maintenance, conceptus growth, and corpora lutea development in pregnant pony mares. *J Equine Vet Sci* 11 (1), 46-50
203. C.F. Shoemaker, E.L. Squires, R.K. Shideler (1989): Safety of altrenogest in pregnant mares and on health and development of offspring. *J Equine Vet Sci* 9 (2), 69-72
204. A.O. McKinnon, T.B. Lescun, J.H. Walker, J.R. Vasey, W.R. Allen (2000): The inability of some synthetic progestagens to maintain pregnancy in the mare. *Equine Vet J* 32 (1), 83-85
205. B.A. Ball, P.F. Daels (1997): Early pregnancy loss in mares: applications for progestin therapy. *Curr Therap Equine Med*, 531-534
206. W.R. Allen (1982): Immunological aspects of the endometrial cup reaction and the effects of xenogenetic pregnancy in horses and donkeys. *J Reprod Fert, Suppl* 31, 57-94
207. J.C. Ousey, P.D. Rossdale, L. Palmer, E. Houghton, L. Grainer, A.L. Fowden (2002): Effects of progesterone administration to mares during late gestation. *Theriogenology* 58, 793-795
208. S.A. Jackson, E.L. Squires, T.M. Nett (1986): The effect of exogenous progestins on endogenous progesterone secretion in pregnant mares. *Theriogenology* 25 (2), 275-279
209. C. Aurich (2005): Reproduktionsmedizin beim Pferd. Gynäkologie - Andrologie - Geburtshilfe. Parey
210. S. Neuhauser, F. Palm, F. Ambuehl, C. Aurich (2008): Effects of altrenogest treatment of mares in late pregnancy on parturition and neonatal viability of their foals. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116, 423-428

211. F.M. Palm, I. Schenk, S. Neuhauser, D. Schubert, M. Machnik, W. Schänzer, C. Aurich (2010): Concentrations of altrenogest in plasma of mares and foals and in allantoic fluid at parturition. *Theriogenology* 74, 229-235
212. S. Neuhauser, F. Palm, F. Ambuehl, E. Möstl, I. Schwendenwein, C. Aurich (2009): Effect of altrenogest-treatment of mares in late gestation on adrenocortical function, blood count and plasma electrolytes in their foals. *Equine Vet J* 41 (1), 1-6
213. W.E. Allen (1975): Effect of prostaglandin analogue on progesterone-treated pony mares during early pregnancy. *Equine Vet J* 9, 92-95
214. R. Stolla, W. Leidl (1979): Zur Progesteronsubstitution während der Frühgravidität der Stute am Modell des PGF₂α-induzierten Fruchttodes. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 92 (16), 309-312
215. J. P. Kastelic, G. P. Adams, O. J. Ginther (1987): Role of progesterone in mobility, fixation, orientation, and survival of the equine embryonic vesicle. *Theriogenology* 27 (4), 655-663
216. V.K. Ganjam, R.M. Kenney (1975): Peripheral blood plasma levels and some unique metabolic aspects of progesterone in pregnant and non-pregnant mares. *Proc 21st Ann Conv Am Ass equine Pract*, 263-276
217. A. Madej, H. Kindahl, C. Nydahl, L.-E. Ekvist, D.R. Stewart (1987): Hormonal changes associated with induced late abortions in the mare. *J. Reprod. Fert, Suppl.* 35, 479-484
218. Y. Nishikawa (1959): Studies on reproduction in horses. *Japan Racing Assoc*, 152
219. K. Wohanka (1961): Untersuchungen der Ursachen des Verfohlens. *Proc 4th Internat Congr on An Reproduction, The Hague III*, 622
220. R.B. Hillman (1975): Induction of parturition in mares. *J Reprod Fert, Suppl.* 23, 641-644
221. A.D. Purvis (1978): The induction of labor in mares as a routine breeding farm procedure. *Proceedings 23rd annual convention American association*, 145-160

222. B.P.B. Rambags, A.W. van Rossem, E. de Graaf-Roelfsema, H. Kindahl, J.H. van der Kolk, T.A.E. Stout (2008): Effects of exogenous insulin on luteolysis and reproductive cyclicity in the mare. *Reprod Dom Anim* 43, 422-428
223. M.P. Diamond, K.H. Moley, A. Pellicer, W.K. Vaughn, A.H. DeCherney (1989): Effects of streptozotocin- and alloxan-induced diabetes mellitus on mouse follicular and early embryo development. *J Reprod Fert* 86, 1-10
224. J.R. Newcombe, J.F. Pycock (1997): The effect of treatment with gonadotrophin releasing hormone analogue, buserelin, administered in dioestrus on the incidence of early pregnancy failure in mares. *Proc 36th British Equine Vet Assoc Congr Abstr*, 124
225. J.F. Pycock, J.R. Newcombe (1996): The effect of the gonadotrophin-releasing hormone analogue, buserelin, administered in diestrus on pregnancy rates and pregnancy failure in mares. *Theriogenology* 46, 1097-1101
226. D.M. Jones, E.D. Fielden, D.H. Carr (1991): Some physiological and pharmacological factors affecting uterine motility as measured by electromyography in the mare. *J Reprod Fert, Suppl.* 44, 357-368
227. P.D. Rossdale, R.L. Pashen, L.B. Jeffcott (1979): The use of synthetic prostaglandin analogue (fluprostenol) to induce foaling. *J Reprod Fert, Suppl.* 27, 521-529
228. P.F. Daels, H. Mohammed, S.M.E. Montavon, G.H. Hughes, K. Odensvik, H. Kindahl (1995): Endogenous prostaglandin secretion during cloprostenol-induced abortion in mares. *Anim Reprod Sci* 40, 305-321
229. R.L. Pashen (1982): Oxytocin - the induction agent of choice in the mare? *J Reprod Fert, Suppl.* 32, 645
230. J.V. Bailey, F.M. Bristol (1983): Uterine involution in the mare after induced parturition. *Am J Vet Res* 44 (5), 793-797
231. P.F. Daels, J.J. DeMoraes, G.H. Stabenfeldt, J.P. Hughes, B.L. Lasley (1991): The corpus luteum: source of oestrogen during early pregnancy in the mare. *J Reprod Fert, Suppl.* 44, 501-508
232. S. Rigby, C. Love, K. Carpenter, D. Varner, T. Blanchard (1998): Use of prostaglandine E2 to ripen the cervix of the mare prior to induction of parturition.

Theriogenology 50, 897-904

233. W.B. Ley (1992): Prefoaling management of the mare and induction of parturition. *Curr Therap Equine Med*, 664-668

234. H.G.G. Townsend, H. Tabel, F.M. Bristol (1983): Induction of parturition in mares: Effect on passive transfer of immunity to foals. *JAVMA* 182 (3), 255-257

235. R.H. Douglas, O.J. Ginther (1975): Effects of prostaglandin F₂alpha on the oestrus cycle and pregnancy in mares. *J Reprod Fert, Suppl.* 23, 257-261

236. R.H. Douglas, E.L. Squires, O.J. Ginther (1974): Induction of abortion in mares with prostaglandin F₂alpha. *J Anim Sci* 39, 404-407

237. L.H. Kooistra, O.J. Ginther (1976): Termination of pseudopregnancy by administration of prostaglandin F₂alpha and termination of early pregnancy by administration of prostaglandin F₂alpha or colchicine or by removal of embryo in mares. *Am J Vet Res* 37, 35-39

238. J.R. Newcombe (2000): Embryonic loss and abnormalities of early pregnancy. *Equine Vet Educ* 12, 88-101

239. A.C. Rathwell, A.C. Asbury, P.J. Hansen, L.F. Archbald (1987): Reproductive function of mares given daily injections of prostaglandin F₂alpha beginning at day 42 of pregnancy. *Theriogenology* 27 (4), 621-630

240. F. Bristol (1982): Induction of parturition in near-term mares by prostaglandin F-2alpha. *J Reprod Fert, Suppl.* 32, 644

241. O.J. Ginther (1985): Embryonic loss in mares: nature of loss after experimental induction by ovariectomy or prostaglandin F₂alpha. *Theriogenology* 24 (1), 87-98

242. P.D. Rosedale, M. Silver (1982): The concept of readiness for birth. *J Reprod Fert, Suppl.* 32, 507-510

243. A. Gillespie, H.C. Brummer, T. Chard (1972): Oxytocin release by infused prostaglandin. *Br Med J* 1, 543-544

244. M.D. Mitchell, A.P.F. Flint, A.C. Turnbull (1976): Stimulation of uterine activity by administration of prostaglandin F-2alpha during parturition in sheep. *J Reprod Fert* 48, 189-190

245. W.T.K. Bosu, A.O. McKinnon (1982): Induction of abortion during midgestation in mares. *Can Vet J* 23, 358-360
246. W.E. Allen (1975): Pregnancy failure induced by human chorionic gonadotrophin in pony mares. *Vet Rec* 96, 88-90
247. W.E. Allen (1974): Administration of human chorionic gonadotrophins (HCG) to pregnant mares. *Vet Rec*, 505
248. M.L. Macpherson, M.K. Chaffin, G.L. Carroll, J. Jorgensen, T.L. Blanchard (1996): Three methods for oxytocin-induced parturition: effects on the neonatal foal. *Proceedings of the 42th annual convention of AEP*, 150-151
249. W.B. Ley, N.A. Parker, J.M. Bowen, W.A. DiGrassie, N.E. Jack (1998): How we induce the normal mare to foal. *AAEP Proceedings*, 194-197
250. F. Camillo, P. Marmorini, S. Romagnoli, M. Cela, G. Duchamp E. Palmer (2000): Clinical studies on daily low dose oxytocin in mares at term. *Equine Vet J* 32 (4), 307-310
251. J. Handler, D. Hoffmann, F. Weber, D. Schams, C. Aurich (2006): Oxytocin does not contribute to the effects of cervical dilation on progesterone secretion and embryonic development in mares. *Theriogenology* 66 (5), 1397-1404
252. R.L. Pashen (1980): Low doses of oxytocin can induce foaling at term. *Equine Vet J* 12 (2), 85-87
253. E. Klug, J.D. Freiherr von Lepel (1974): Über die Möglichkeit der Geburtseinleitung beim Pferd mit Oxytocin. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 81 (15), 349-352
254. R.B. Hillman, V.K. Ganjam (1979): Hormonal changes in the mare and foal associated with oxytocin induction of parturition. *J Reprod Fert, Suppl* 27, 541-546
255. P. Chavatte-Palmer, G. Arnaud, C. Duvaux-Ponter, C. Zanazi, M. Gerard, A. Ponter, H. Kindahl, F. Clement (2002): The use of microdoses of oxytocin in mares to induce parturition. *Theriogenology* 58, 837-840
256. V.E. Duggan, G.R. Holyoak, C.G. MacAllister, A.W. Confer (2007): Influence of induction of parturition on the neonatal acute phase response in foals.

Theriogenology 67, 372-381

257. P.D. Rossdale, J.C. Ousey, F.E. Dudan, D.P. Leadon, R.S.G. Cash, R. Reddy (1984): Studies on equine prematurity 1: Methodology. *Equine Vet J* 16 (4), 275-278

258. M.L. Macpherson, M.K. Chaffin, G.L. Carroll, J. Jorgensen, C. Arrott, D.D. Varner, T.L. Blanchard (1997): Three methods of oxytocin-induced parturition and their effects on foals. *JAVMA* 210 (6), 799-803

259. H.M. Terblanche (1982): Plasma progesterone and oestrogen in mares during normal and induced parturition. *J Reprod Fert, Suppl.* 32, 644

260. D.R. Stewart, H. Kindahl, G.H. Stabenfeldt, J.P. Hughes (1984): Concentrations of 15-keto-13, 14-dihydro-prostaglandin F₂alpha in the mare during spontaneous and oxytocin induced foaling. *Equine Vet J* 16 (4), 270-274

261. A. Ruigomez, G. Rodriguez, C. Cattaruzzi (1999): Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 150, 476-481

262. M.S. Ching (1986): Placental transfer of omeprazole in maternale and fetal sheep. *Dev Pharmacol Ther* 9, 323-331

263. H. Shimazu, S. Ishida, M. Ikeya (1988): Reproduction studies of omeprazole in rats. *Oyo Yakuri* 36, 189-203

264. N. Watanabe, K. Iwanami, N. Nakahara (1968): teratogenicity of metoclopramide. *Jpn J Pharmacy Chem* 39, 92-106

265. R.E. Pattle, P.D. Rossdale, C. Schock, J.M. Creasey (1975): the development of the lung and its surfactant in the foal and other species. *J Reprod Fert, Suppl* 23, 651-657

266. C. Aurich (2009): *Pferdereproduktion*. MVS Medizinverlage Stuttgart, Parey

267. O. Dietz, B. Huskamp (2005): *Handbuch Pferdepraxis*. Enke Verlag

IX. ANHANG

Tab. 1: Wirkstofftabelle mit Hinweisen zur Zulassung für Pferde, Schlachtequiden, Anwendung bei trächtigen Stuten und Fruchtschäden

Wirkstoff	Zulassung Pferde	Zulassung Schlacht- equiden	Anwendung trächtige Stuten	Fruchtschäden
Acepromazin	Ja	Ja	Ja	Nein
Acetylcystein	Ja	Ja	Nein	
Acetylsalicylsäure	Nein	Ja	Nein	
ACTH	Nein	Ja	Ja	Ja (Aborte mgl.)
ADH	Nein	Nein	Ja	Nein
Adrenalin	Ja	Ja	Nein	
Altrenogest	Ja	Ja	Ja	Nein
Amikacin	Nein	Ja	Nein	
Amoxicillin	Ja	Ja	Nein	
Amphotericin B	Nein	Nein	Nein	
Ampicillin	Nein	Ja	Ja	Nein
Atropin	Nein	Ja	Ja	Nein
Azithromycin	Nein	Ja	Nein	
Bendroflumethiatid	Nein	Nein	Nein	
Benzyl-/Procain- Penicillin	Ja	Ja	Ja	Nein
Betamethason	Ja	Ja	Ja	Nein
Bethanechol	Nein	Ja	Nein	
Bromhexin	Nein	Ja	Nein	
Bumetanid	Nein	Nein	Nein	
Buserelin	Ja	Ja	Ja	Nein
Butorphanol	Ja	Ja	Ja	Nein
Butylscopolamin	Ja	Ja	Nein	
Carbamazepin	Nein	Nein	Nein	
Cefotaxim	Nein	Nein	Nein	
Cefoxitin	Nein	Nein	Nein	
Ceftiofur	Nein	Ja	Ja	Nein
Chinidin	Nein	Ja	Ja	Nein
Chloralhydrat	Nein	Nein	Ja	Ja (Abort)
Chloramphenicol	Nein	Nein	Ja	Nein
Cimetidin	Nein	Nein	Nein	
Clenbuterol	Ja	Ja	Ja	Nein
Clomipramin	Nein	Nein	Nein	
Cloprostenol	Nein	Ja	Ja	Abort
Clotrimazol	Nein	Nein	Nein	
Cortisol	Nein	Ja	Nein	
Dantrolen	Nein	Ja	Nein	
Dembrexin	Ja	Ja	Nein	
Detomidin	Ja	Ja	Ja	Evtl. (Abort, terato- gen)

Tab. 1: Fortsetzung

Wirkstoff	Zulassung Pferde	Zulassung Schlacht- equiden	Anwendung trächtige Stuten	Fruchtschäden
Dexamethason	Ja	Ja	Ja	Frühgeburten, Aborte mgl.
Diazepam	Nein	Ja	Ja	Ja (Atemdepression, Hypotonie)
Dichlorvos	Nein	Nein	Ja	Nein
Diethylcarbamazin	Nein	Nein	Nein	
Digoxin	Nein	Ja	Ja	Nein
Dimethylsulfoxid	Ja	Ja	Ja	Nein
Dinoprost	Ja	Ja	Ja	Abort
Diocylsulfosuccinat	Nein	Ja	Nein	
Diphenhydramin	Nein	Nein	Nein	
Dobutamin	Nein	Ja	Ja	Nein
Dopamin	Nein	Ja	Nein	
Doxapram	Ja	Ja	Nein	
Enilconazol	Ja	Ja	Nein	
Enrofloxacin	Nein	Ja	Nein	
Erythromycin	Nein	Ja	Nein	
Etilefrin	Nein	Nein	Nein	
Febantel	Ja	Ja	Ja	Nein
Fenbendazol	Ja	Ja	Nein	
Fentanyl	Nein	Ja	Nein	
Flucytosin	Nein	Nein	Nein	
Flumethason	Nein	Nein	Ja	Nein
Flunixin-Meglumin	Ja	Ja	Ja	Nein
Furosemid	Ja	Ja	Ja	Nein
Gabapentin	Nein	Nein	Ja	Nein
Gentamicin	Ja	Ja	Ja	Nein
Griseofulvin	Nein	Ja	Ja	Ja (Missbildungen)
Guaifenesin	Ja	Ja	Ja	Nein (ggr. Schwäche)
Halothan	Nein	Nein	Ja	Nein
HCG	Ja	Ja	Ja	Ja (Abort)
Heparin	Ja	Ja	Ja	Nein
Hydrochlorothiazid	Nein	Ja	Nein	
Imidocarb	Nein	Ja	Nein	
Imipramin	Nein	Ja	Nein	
Insulin	Nein	Ja	Ja	Nein
Ipratropium	Nein	Ja	Nein	
Isofluran	Ja	Ja	Ja	Nein
Isometamidium	Nein	Ja	Nein	
Isoxsuprin	Nein	Ja	Ja	Nein
Itraconazol	Nein	Nein	Nein	
Ivermectin	Ja	Ja	Ja	Nein
Kanamycin	Ja	Ja	Nein	
Ketamin	Ja	Ja	Ja	Nein
Ketoconazol	Nein	Ja	Nein	

Tab. 1: Fortsetzung

Wirkstoff	Zulassung Pferde	Zulassung Schlacht- equiden	Anwendung trächtige Stuten	Fruchtschäden
Ketoprofen	Ja	Ja	Nein	
Levomethadon	Ja	Ja	Ja	Nein
Lidocain	Ja	Ja	Ja	Nein
Lobelin	Nein	Ja	Nein	
Loperamid	Nein	Nein	Nein	
Marbofloxacin	Nein	Ja	Nein	
Mebendazol	Ja	Ja	Ja	Nein
Medroxyprogesteron	Nein	Ja	Ja	Nein
Melatonin	Nein	Ja	Nein	
Metamizol	Ja	Ja	Ja	Nein
Methohexital	Nein	Nein	Ja	Nein
Metoclopramid	Nein	Ja	Nein	
Metronidazol	Nein	Nein	Nein	
Miconazol	Nein	Ja	Nein	
Morphin	Nein	Ja	Ja	Nein
Moxidectin	Ja	Ja	Nein	
Naloxon	Nein	Ja	Nein	
Naproxen	Nein	Nein	Nein	
Natamycin	Nein	Ja	Nein	
Neomycin	Nein	Ja	Ja	Ja (verminderte Ge- burtenrate)
Neostigmin	Ja	Ja	Ja	Nein
Nitrofurazon	Nein	Nein	Ja	Nein
Noradrenalin	Nein	Ja	Nein	
Norfenefrin	Nein	Nein	Nein	
Obidoxim	Nein	Nein	Nein	
Omeprazol	Ja	Ja	Nein	
Orgotein	Nein	Ja	Nein	
Östradiol	Nein	Ja	Ja	Nein
Oxacillin	Nein	Ja	Nein	
Oxfendazol	Nein	Ja	Nein	
Oxytocin	Ja	Ja	Ja	Nein
Pentazocin	Nein	Nein	Nein	
Pentobarbital	Ja	Nein	Nein	
Permethrin	Ja	Ja	Nein	
Pethidin	Nein	Ja	Ja	Nein
Phanylephrin	Nein	Ja	Nein	
Phenamidin	Nein	Nein	Nein	
Phenobarbital	Nein	Nein	Ja	Ja (Hypothermie, Le- thargie, Bradycardie)
Phenoxybenzamin	Nein	Nein	Nein	
Phenylbutazon	Ja	Nein	Ja	Nein
Phenytoin	Nein	Ja	Nein	
Pilocarpin	Nein	Nein	Nein	
Piperazin	Ja	Ja	Ja	Nein

Tab. 1: Fortsetzung

Wirkstoff	Zulassung Pferde	Zulassung Schlacht- equiden	Anwendung trächtige Stuten	Fruchtschäden
Polymyxin B	Nein	Ja	Ja	Ja (deutlich reduzier- te Geburtenrate)
Praziquantel	Ja	Ja	Nein	
Prednisolon	Ja	Ja	Ja	Nein
Primidon	Nein	Ja	Nein	
Procain	Ja	Ja	Nein	
Progesteron	Nein	Ja	Ja	Nein
Propafenon	Nein	Nein	Nein	
Propofol	Nein	Ja	Nein	
Propranolol	Nein	Ja	Nein	
Pyrantel	Ja	Ja	Ja	Nein
Ranitidin	Nein	Nein	Nein	
Romifidin	Ja	Ja	Nein	
Stilbestrol	Nein	Nein	Ja	Nein
Streptomycin	Nein	Ja	Ja	Nein
Strophanthin	Nein	Nein	Nein	
Suramin	Nein	Nein	Nein	
Tetracyclin	Nein	Ja	Ja	Nein
Theophyllin	Nein	Ja	Nein	
Thiabendazol	Nein	Ja	Ja	Ja (Abort)
Thiamylal	Nein	Ja	Ja	Nein
Thiopental	Nein	Ja	Ja	Nein
Thyroxin und Tri- jodthyronin	Nein	Nein	Nein	
Ticarcillin	Nein	Ja	Nein	
Timolol	Nein	Ja	Nein	
Tobramycin	Nein	Nein	Ja	Nein
Tolazolin	Nein	Nein	Nein	
TRH	Nein	Ja	Nein	
Triclabendazol	Nein	Ja	Nein	
Trilostan	Nein	Nein	Ja	Nein
Trimethoprim- Sulfonamide	Ja	Ja	Ja	Ja (Missbildungen)
TSH	Nein	Nein	Nein	
Vedaprofen	Ja	Ja	Nein	
Verapamil	Nein	Nein	Nein	
Xylazin	Ja	Ja	Ja	Nein (Bradycardie)
Yohimbin	Nein	Nein	Nein	

X. DANKSAGUNG

Ich möchte meinen Eltern dafür danken, dass sie mich immer unterstützt und mir alles möglich gemacht haben. Meinem Mann möchte ich danken, der mir viel Zeit eingeräumt hat, großes Verständnis und viel Unterstützung entgegen gebracht hat. Meiner Schwiegermutter möchte ich danken für unzählige Babysitterdienste, und meinem Doktorvater für die großartige Unterstützung.