

Untersuchung der bakteriellen Kontamination von
Inhalationskammern bei Hund und Katze

von Friederike Karoline Klenk

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

Untersuchung der bakteriellen Kontamination von
Inhalationskammern bei Hund und Katze

von Friederike Karoline Klenk
aus Frankfurt am Main

München 2023

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

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. Bianka Schulz

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Bianka Schulz

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Bettina Wollanke

Tag der Promotion: 22. Juli 2023

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
III.	PUBLIKATION.....	49
IV.	DISKUSSION.....	59
V.	ZUSAMMENFASSUNG	69
VI.	SUMMARY	71
VII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	73
VIII.	ANHANG.....	81
IX.	DANKSAGUNG.....	83

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

IK	Inhalationskammer
S.	Staphylokokkus
spp.	Spezies pluralis
CFU	Colony forming units = dt.: kolonienbildende Einheiten
CNA	Colistin-Nalidixinsäure

I. EINLEITUNG

Chronische Atemwegserkrankungen, wie felines Asthma, feline und canine chronische Bronchitis oder canine eosinophile Lungenerkrankungen, sind häufige Krankheitsbilder bei Hunden und Katzen (REINERO, 2011; MELAMIES et al., 2012; GALLER et al., 2013). Grundpfeiler der Therapie sind Glukokortikoide, jedoch ist die systemische Verabreichung dieser mit diversen Nebenwirkungen verbunden, weshalb eine lokale, inhalative Verabreichung vorzuziehen ist (REINERO et al., 2006; COHN et al., 2008; COHN et al., 2010). Hierzu eignen sich beim Kleintier beispielsweise Inhalationskammern (IK) als Zusatzgeräte zu Dosieraerosolen (BEXFIELD et al., 2006; VENEMA et al., 2010).

IK wurden ursprünglich für die Humanmedizin entwickelt, um die Inhalation auch Patienten zu ermöglichen, welche nicht in der Lage sind, spezifische Atemtechniken beziehungsweise eine Koordination von Einatmung und Auslösen des Dosieraerosols durchzuführen (CARRANZA et al., 2021).

Da die Geräte oft langfristig in Gebrauch sind und Kontakt zu Schleimhäuten haben, ist eine bakterielle Kontamination zu erwarten (COHEN et al., 2005; O'MALLEY, 2015). Die Hersteller der IK geben Anweisungen zur Reinigung und Desinfektion der Geräte. In der Humanmedizin wurde die Kontamination von IK und anderen Inhaliergeräten bereits in Studien untersucht, da die Entstehung von respiratorischen Infektionen über kontaminierte Inhalationsgeräte immer wieder zur Diskussion steht (DE VRIES et al., 2004; COHEN et al., 2005; SHEPHERD et al., 2022). Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte Studie zur Untersuchung der bakteriellen Kontamination von IK bei Hunden und Katzen stellt die erste veterinärmedizinische Studie zu dieser Fragestellung dar.

Ziel der Studie war es, die Kontamination von durch den Tierbesitzer verwendete IK zu untersuchen und dabei relevante Bakterienspezies zu identifizieren. Mithilfe eines Fragebogens sollte außerdem evaluiert werden, welche Reinigungsmaßnahmen regelmäßig angewandt wurden und ob unter Therapie bakterielle respiratorische Infektionen auftraten. Es wurde darüber hinaus untersucht, welchen Einfluss die Reinigungsmethoden auf eine bakterielle Kontamination hatten.

II. LITERATURÜBERSICHT

Abdruck der akzeptierten und für den Druck verwendeten Version der Publikation mit Erlaubnis des Verlags.

Klenk F, Schulz B. Inhalative Therapie chronischer Erkrankungen der unteren Atemwege bei Hund und Katze – eine Literaturübersicht. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2022; 50(04): 279-292. DOI: 10.1055/a-1910-3327

© 2022. Thieme

Inhalative Therapie chronischer Erkrankungen der unteren Atemwege bei Hund und Katze – eine Literaturübersicht

Inhalation therapy in dogs and cats with chronic lower airway disease– a literature review

Autoren: Friederike K. Klenk, Bianka Schulz

Institut: Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Schlüsselwörter: Atemwegserkrankung, Glukokortikoide, Bronchodilatoren, Inhalationstherapie, Inhalationskammern

Key words: respiratory disease, glucocorticoids, bronchodilators, aerosol therapy, Spacer devices

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
β2-AA	β2-Adrenozeptor-Agonisten
BALF	Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit
BGKP	Barometrische Ganzkörperplethysmographie
BD	Bronchodilatator
BDP	Beclomethason dipropionat
BUD	Budesonid
CB	chronische Bronchitis
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
EB	eosinophile Bronchitis
EBP	eosinophile Bronchopneumopathie
EPG	eosinophile pulmonäre Granulome
FA	felines Asthma
FP	Fluticasonpropionat
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
GK	Glukokortikoide
IB	Ipratropiumbromid
IGK	inhalative Glukokortikoide
IK	Inhalationskammer
SAL	Salbutamol
SLM	Salmeterol

Zusammenfassung

Chronische Atemwegserkrankungen sind prävalente Krankheiten bei Hunden und Katzen, die meist einer lebenslangen Therapie bedürfen. Grundpfeiler vieler chronisch-entzündlicher Atemwegserkrankungen stellen Glukokortikoide dar. Zum Teil wird die Therapie zur besseren Symptomkontrolle zusätzlich durch Bronchodilatoren ergänzt.

Aufgrund des erfolgreichen Einsatzes inhalativer Glukokortikoide in der Humanmedizin und der damit verbundenen Verringerung systemischer Nebenwirkungen, gewinnt auch in der Tiermedizin die Inhalationstherapie zunehmend an Bedeutung. Hierzu werden bei Hund und Katze vor allem Inhalationskammern (engl. „Spacer“ oder „Valved Holding Chambers“) in Kombination mit Dosieraerosolen verwendet. Die technischen Eigenschaften dieser Geräte, sowie ihre Handhabung und Instandhaltung werden im Folgenden aufgezeigt. Darüber hinaus soll die aktuelle Studienlage zur Anwendung und Wirksamkeit inhalativer Präparate zur Therapie chronischer Atemwegserkrankungen bei Hunden und Katzen in folgendem Artikel zusammengefasst werden.

Abstract

Chronic respiratory diseases are prevalent medical conditions in dogs and cats, which require lifelong treatment. Mainstay of therapy for chronic inflammatory respiratory diseases are glucocorticoids. Concurrent treatment with bronchodilators may be necessary to control clinical signs sufficiently. Due to the successful use in people as well as subsequent reduction of adverse effects of long-term glucocorticoid therapy, inhalative therapy has become increasingly important in veterinary medicine as well. Primarily spacers or valved holding chambers, in combination with metered dose inhalers, are used in dogs and cats. The technical properties of these devices, as well as their use and maintenance will be described in the following article. Furthermore, the existing literature regarding efficacy of inhalative medications for therapy of chronic inflammatory airway diseases in dogs and cats will be summarized.

1. Einleitung

Chronisch-entzündliche Atemwegserkrankungen wie felines Asthma (FA), feline oder canine chronische Bronchitis (CB) und canine eosinophile Bronchopneumopathie (EBP) sind häufige respiratorische Erkrankungen bei Hunden und Katzen [1][2]. Die Patienten werden meist aufgrund chronischer, teils auch akuter respiratorischer Symptome vorgestellt [3][4][5]. Grundpfeiler der medikamentösen Therapie dieser entzündlichen Atemwegserkrankungen stellen Glukokortikoide (GK) dar [6][7]. Ziel der Therapie ist es, klinische Symptome zu kontrollieren, die zugrundeliegende chronische Atemwegsentzündung zu verringern und chronische Umbauvorgänge im Gewebe zu verhindern [8].

Auch beim Menschen ist Asthma bronchiale weltweit eine der häufigsten chronischen Erkrankungen mit steigender Inzidenz [9][10]. Da eine langfristige systemische GK-therapie meist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist, wird die Inhalation der oralen Verabreichung von GK zur Behandlung des Asthmas beim Menschen vorgezogen [11][12]. Diese Behandlungsstrategie wird auch beim Kleintier erfolgreich eingesetzt. Mithilfe der Verwendung von Inhalationskammern (IK) und passenden Masken ist eine inhalative Gabe von GK auch bei Hunden und Katzen möglich [1].

2. Indikationen für eine inhalative Glukokortikoidtherapie bei Hund und Katze

2.1. Felines Asthma

FA gilt als häufige Erkrankung bei Katzen und betrifft 1-5% der Katzenpopulation [3]. Die Erkrankung ist durch eine chronische eosinophile Entzündung der unteren Atemwege gekennzeichnet [13]. Allerdings ist zu beachten, dass auch bei gesunden Katzen mitunter bis zu 28% eosinophile Granulozyten in der Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit (BALF) nachgewiesen werden können [14][15]. Charakteristische Befunde neben der Entzündung sind Hyperreaktivität der Atemwege, reversible Atemwegsobstruktion, vermehrte Schleimproduktion und Hypertrophie sowie Konstriktion der glatten Muskulatur [16][17]. Diese Veränderungen führen zu den klassischen Symptomen wie Husten, giemende

Atemgeräusche und intermittierende Dyspnoe [17][18]. Als Auslöser des FA wird eine Typ-1-Hypersensitivitätsreaktion auf inhalierte Allergene vermutet [19].

2.2. Chronische Bronchitis

Das Krankheitsbild der CB der Katze hat viele Gemeinsamkeiten mit dem FA [2]. Die CB ist jedoch durch eine neutrophile Entzündung der unteren Atemwege gekennzeichnet [20]. Ein weiterer Unterschied zum FA ist, dass es bei der CB wahrscheinlich nicht zu einer spontanen Bronchokonstriktion kommt [2]. Eine Beeinträchtigung des Luftstroms aufgrund von Entzündung und Ödem der Schleimhäute ist dennoch möglich [3]. Vermutlich wird die Erkrankung durch einen vorangegangenen Insult verursacht, zum Beispiel eine Atemwegsinfektion oder Inhalation von reizenden Substanzen [13].

Die canine CB ist durch eine chronische Atemwegsentzündung charakterisiert, welche durch Hypertrophie und Hyperplasie der schleimproduzierenden Zellen und Hypersekretion von Schleim gekennzeichnet ist [21]. Leitsymptom ist ein chronischer Husten über mindestens zwei Monate, hinzukommen können Leistungsschwäche und Atemnot [22].

Bei Hunden ist die CB eine der häufigsten chronischen respiratorischen Erkrankungen und ähnelt in vielen pathologischen und klinischen Eigenschaften der CB des Menschen [23]. Ein Auslöser ist beim Hund jedoch meist nicht identifizierbar. Man vermutet, dass die chronische Entzündung und damit einhergehende Symptome durch eine chronische Irritation der Schleimhaut, immunreaktive Stimulation durch inhalierte Substanzen oder rezidivierende Atemwegsentzündungen verursacht werden [4][23]. Beim Menschen gilt Rauchen als Hauptursache für die Entwicklung einer CB. Luftverschmutzung oder Feinstaub könnten auch bei der caninen CB eine Rolle spielen, genauso wie chronische Aspiration kleiner Mengen gastrointestinalen Inhalts [23].

2.3. Canine eosinophile Lungenerkrankungen

Eosinophile Lungenerkrankungen stellen eine Gruppe chronisch entzündlicher

Erkrankung der unteren Atemwege bei Hunden dar. In manchen Fällen kann als Auslöser der Eosinophilie in der Lunge eine parasitär bedingte Entzündung, ein Fremdkörper, eine Neoplasie oder eine systemische eosinophile Erkrankung identifiziert werden. In den meisten Fällen ist jedoch keine zugrundeliegende Erkrankung zu finden. Diese idiopathische pulmonale Eosinophilie kann unter anderem anhand von Hämatologie und bildgebender Verfahren, wie Röntgen und Bronchoskopie inklusive Untersuchung der BALF in verschiedene Kategorien eingeteilt werden. Zu den idiopathischen eosinophilen Lungenerkrankungen des Hundes zählen die eosinophile Bronchopneumopathie (EBP), eosinophile Bronchitis (EB), und eosinophile pulmonäre Granulome (EPG) [5][24][25][26]. Die EBP ist durch eosinophile Infiltrate in Lunge und Bronchialschleimhaut gekennzeichnet [26][27]. Bei manchen Hunden tritt auch eine bronchiale Hyperreaktivität auf [5]. Es wird vermutet, dass es sich um eine Hypersensitivitätsreaktion handelt, ein auslösendes Antigen kann jedoch meist nicht identifiziert werden [25][27]. Das Leitsymptom der EBP ist Husten [5][26]. Manche Hunde zeigen auch eine angestrengte Atmung und verschärfte Atemgeräusche oder Knistern bei der Auskultation [5]. Hunde mit EB zeigten in Studie von Johnson und Mitarbeitern im Vergleich zu Patienten mit EBP minimale oder keine radiologischen Veränderungen, lediglich milde Veränderungen in der Bronchoskopie, sowie eine geringere Gesamtzellzahl und geringere Eosinophilie in der BALF [24]. EPG sind durch intraluminale eosinophile Massen gekennzeichnet, welche im Röntgenbild als multiple noduläre Verschattungen sichtbar sind [5][24][25][26].

3. Diagnostik und Differentialdiagnosen

Derzeit gibt es keinen Goldstandard für die Diagnostik chronisch-entzündlicher Erkrankungen der unteren Atemwege und auch die Unterscheidung der Krankheitsbilder ist herausfordernd [2][28][15][13]. Neben Signalement und klinischer Untersuchung sollten weiterführende Untersuchungen zur Diagnosestellung herangezogen werden. Hierzu zählen Hämatologie, bildgebende Verfahren (Thorax Röntgen, Computertomographie, Bronchoskopie), zytologische und bakteriologische Untersuchung der BALF und Lungenfunktionstests, wie zum Beispiel die Barometrische Ganzkörperplethysmographie (BGKP). Zur

Diagnosestellung ist eine Kombination aus verschiedenen Untersuchungen unter Ausschluss von Differentialdiagnosen notwendig. Differentialdiagnostisch kommen für das Leitsymptom Husten und die Eosinophilie der Atemwege, wie sie bei der EBP und dem FA vorliegt, insbesondere parasitäre Atemwegserkrankungen in Frage. Hierzu zählen Infektionen mit Lungenwürmern oder Herzwürmer. Weitere Differentialdiagnosen für chronische respiratorische Symptome sind unter anderem Erkrankungen der oberen Atemwege, bakterielle oder virale Infektionen der Atemwege, Herzerkrankungen, Kollaps der Atemwege, Neoplasien und Fremdkörper [2][4][5] [15][16][19][23][28].

4. Therapie chronisch-entzündlicher Atemwegserkrankungen

Die Therapie chronisch-entzündlicher Atemwegserkrankungen besteht meist aus mehreren Komponenten. Auslösende Reize und potenzielle Allergene sollten durch Modifikation der Haltungsumwelt vermieden werden. Hunde und Katzen sollten möglichst wenig Kontakt zu Substanzen haben, welche die Atemwege reizen können. Hierzu zählen unter anderem Zigarettenrauch, Duftstoffe, Hausstaub und staubiges Katzenstreu. Zusätzlich ist meist eine medikamentöse Therapie notwendig, die in vielen Fällen GK beinhaltet. Je nach Grundkrankheit können zudem Bronchodilatoren (BD) und schleimlösende Medikamente indiziert sein [4][19][23][26][29].

Auch Gewichtsmanagement ist bei adipösen Patienten essenziell, da durch Übergewicht und damit verbundenem reduziertem Aktivitätslevel die Lungenfunktion beeinträchtigt sein kann [4][19][23].

4.1. Wirkung von Glukokortikoiden

GK stellen den Grundpfeiler der Therapie vieler entzündlicher Atemwegserkrankungen dar, einschließlich des FA, sowie der CB und der EBP [8][23][25][30][31]. Ziel der Behandlung ist es, die Atemwegsentzündung zu verringern und somit klinische Symptome und chronische Umbauvorgänge im Gewebe zu kontrollieren, um die Progression der Erkrankung zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen [8][23]. Bisher wurden GK für diese Indikationen bei

Hund und Katze oft oral oder, vor allem bei Katzen, als Depotinjektion verabreicht [32]. Mittlerweile ist auch die topische Applikation mittels Inhalation eine etablierte Therapieoption [13][20][33].

Die antiinflammatorische Wirkung von GK kommt unter anderem durch Inhibition der Synthese verschiedener Entzündungsmediatoren, sowie Inhibition von Phagozytose und Chemotaxis und Stabilisierung von Zellmembranen zustande [34][35][36]. Ihre Wirkung entfalten sie über Bindung an speziellen intrazellulären Rezeptoren, die über Transkription wirken [35][37]. Diese GK-Rezeptoren sind in fast allen Zelltypen des Körpers vorhanden, weshalb es bei der Verabreichung von GK auch häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen kommt [35][38]. Eine langfristige GK-gabe kann vor allem bei Hunden mit diversen Nebenwirkungen einhergehen [39]. Hierzu zählen unter anderem Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Hecheln, Schwäche, dermatologische Veränderungen, Infektanfälligkeit und Muskelatrophie. Außerdem kann die Verabreichung von GK zu Insulinresistenz, Hyperglykämie und steroidinduzierter Hepatopathie führen [4][27][38][40].

Klinische Nebenwirkungen sind bei Katzen seltener zu beobachten als bei anderen Spezies. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Katzen weniger GK-Rezeptoren besitzen als Hunde und GK eine geringere Bindungsaffinität zu felineen GK-Rezeptoren haben. Aber auch bei Katzen können jedoch teilweise schwere Nebenwirkungen auftreten. Hierzu zählen unter anderem Pankreatitis, Insulinresistenz und Diabetes mellitus, Gewichtszunahme, Polyurie, Polydipsie, Hautveränderungen und erhöhte Infektanfälligkeit [7][20][28][37].

Darüber hinaus wurde kongestives Herzversagen als Folge einer vorangegangenen parenteralen oder oralen GK-Therapie in einer retrospektiven Studie bei 12 Katzen beschrieben [41]. Insbesondere bei Hunden und Katzen mit bereits bekannter kardiovaskulärer Erkrankung kann die Verabreichung von GK die Entwicklung eines kongestiven Herzversagens prädisponieren und sollte daher nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen [42][43].

Vor Therapiebeginn ist der Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen essenziell, da eine systemische GK-therapie beim Vorliegen mancher Erkrankungen kontraindiziert sein kann. Hierzu zählen Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, kongestives Herzversagen oder das Vorliegen einer aktiven

Infektion [3][6][7][13].

Um die Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, sollten GK immer in der niedrigsten effektiven Dosis verabreicht werden [40]. Trotzdem kann es beim Einsatz von GK über einen längeren Zeitraum zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) kommen (Abb.1) [38][39].

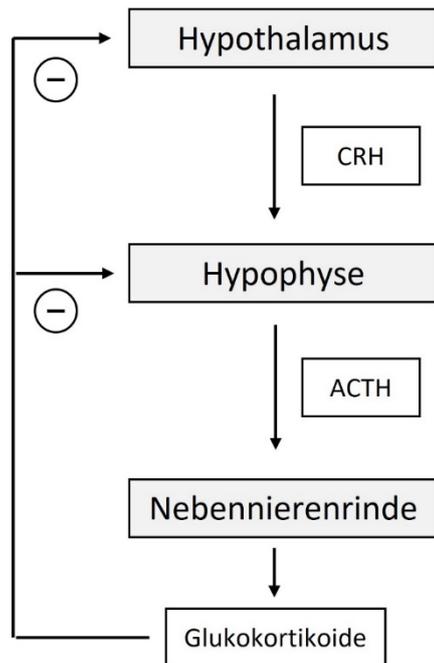


Abb.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse

Negativer Feedbackmechanismus der Glukokortikoide (endogen sowie exogen) sowohl auf die ACTH-Ausschüttung aus der Hypophyse als auch auf die CRH Ausschüttung aus dem Hypothalamus

CRH = Corticotropin-Releasing Hormon

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

Quelle: © F. Klenk

Fig.1 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Negative feedback mechanism of glucocorticoids (endogenous and exogenous) on ACTH release from the pituitary gland as well as on CRH release from the hypothalamus.

CRH = Corticotropin-releasing hormone

ACTH = Adrenocorticotropic hormone

Source: © F. Klenk

Die HHNA ist eine neuroendokrine Achse, deren Funktion eine angemessene Antwort des Körpers auf Stress gewährleistet [44]. Im Hypothalamus wird das Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) gebildet und ausgeschüttet [35][44][45][46]. CRH stimuliert die Bildung und Sekretion von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) im Hypophysenvorderlappen. ACTH wiederum induziert in der Nebennierenrinde unter anderem die Bildung und Sekretion von GK. Die GK beeinflussen über einen negativen Feedback-Mechanismus die Freisetzung von CRH beziehungsweise ACTH aus Hypothalamus und Hypophyse. Dadurch wird bei einem hohen GK-Spiegel die weitere Produktion und Freisetzung von GK gehemmt. Bei exogener Zufuhr von GK lösen diese ebenfalls den negativen Feedback-Mechanismus aus [35][45]. Deshalb kann es bei langfristiger GK-Gabe, aufgrund der fehlenden hormonellen Stimulation, zur Atrophie der Nebennierenrinde kommen. Ein zu rasches Absetzen der GK-Therapie kann dadurch zu einem Hypokortisolismus und nachfolgend einer Addisonkrise führen, da der Patient nicht mehr in der Lage ist, eine ausreichende Menge von GK zu sezernieren [35].

Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen einer systemischen GK-Therapie hat die inhalative Applikation von GK bei Atemwegserkrankungen in der Humanmedizin die orale Therapie weitgehend abgelöst. Sie gilt als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung von Asthma, chronischer Bronchitis und eosinophilen Lungenerkrankungen des Menschen [9][39][47][48][49]. Ziel der Inhalationstherapie ist es, eine maximale lokale Wirkung der GK in den Atemwegen zu erzielen bei möglichst niedriger systemischer Exposition [50].

Wegen des erfolgreichen Einsatzes in der Humanmedizin ist die Anwendung von IGK (Inhalative Glukokortikoide) für verschiedene Indikationen auch in der Tiermedizin seit längerem etabliert [7].

4.2. Inhalative Glukokortikoidtherapie

4.2.1. Pharmakologische Eigenschaften

GK werden zur Inhalation meist über Dosieraerosole (engl. "pressurized metered dose inhaler", pMDI) verabreicht [20][51]. Derzeit sind keine Präparate

veterinärmedizinisch zugelassen. Zur Behandlung bei Hund und Katze können humanmedizinische Dosieraerosole nach Artikel 112 der EU-Verordnung 2019/6 des europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG, umgewidmet werden. Als IGK wurde in der Tiermedizin der Einsatz von Fluticasonpropionat (FP), Beclomethason dipropionat (BDP), Budesonid (BUD) und Flunisolid beschrieben (siehe Tab.1) [1][7][16][28][38].

Tab.1 Dosierungsvorschläge inhalativer Glukokortikoide

Table 1 Dosage recommendation for inhalative glucocorticoids

Wirkstoff	Katze	Hund
Fluticasonpropionat	44-250 μ g 2 x tgl. [36][52][15]	110-250 μ g 2 x tgl. [36][38]
Flunisolid	250 μ g 2 x tgl. [7]	250 μ g 2 x tgl. *
Beclomethasondipropionat	80-160 μ g 2 x tgl. [15]	250 μ g 2 x tgl. [38]
Budesonid	100-200 μ g 2 x tgl. [15]	200 μ g 2 x tgl. [1]
* Dosierungsempfehlung der Autoren		
* Dosage as recommended by the authors		

Bisher gibt es nur wenige Studien zur Pharmakokinetik der IGK, ihrer Wirksamkeit und adäquaten Dosierung bei Hunden und Katzen [6][27][38]. Die Dosierungsempfehlungen für IGK beruhen derzeit vor allem auf Erkenntnissen aus der Humanmedizin, aus experimentellen Studien und den persönlichen Erfahrungen des behandelnden Tierarztes [31].

Inhalative Präparate müssen bestimmte Eigenschaften besitzen, um eine optimale Wirksamkeit in der Lunge bei gleichzeitig geringer systemischer Absorption zu erreichen. Hierzu gehören eine hohe pulmonale Deposition, geringe orale Bioverfügbarkeit, hohe Metabolisationsrate, optimierte Wirkdauer in der Lunge und selektive Bindung an GK-Rezeptoren [53].

IGK entfalten ihre Wirkung über die Bindung an intrazelluläre GK-rezeptoren in der Lunge [47]. Die Bindungsaffinität von IGK wird anhand ihrer Rezeptoraffinität im Vergleich zu Dexamethason angegeben, welches eine Bindungsaffinität von 100 besitzt. Je höher die Bindungsaffinität, desto geringere Dosen sind nötig, um denselben therapeutischen Effekt zu erzielen. FP im Vergleich besitzt mit 1800 eine

signifikant höhere Bindungsaffinität als Dexamethason [36][47][53]. Die Rezeptorbindungsaffinität von BDP ist gering und liegt bei circa 53, wobei die Affinität des aktiven Metaboliten Beclomethason-17-monopropionat mit circa 1345 deutlich höher liegt. Die Affinität von BUD liegt bei circa 935 [47][54].

Nachdem der Wirkstoff an GK-Rezeptoren in der Lunge gebunden hat, wird dieser mit der Zeit absorbiert und in den Blutkreislauf aufgenommen, wodurch systemische Nebenwirkungen auftreten können (Abb.2) [53][55].

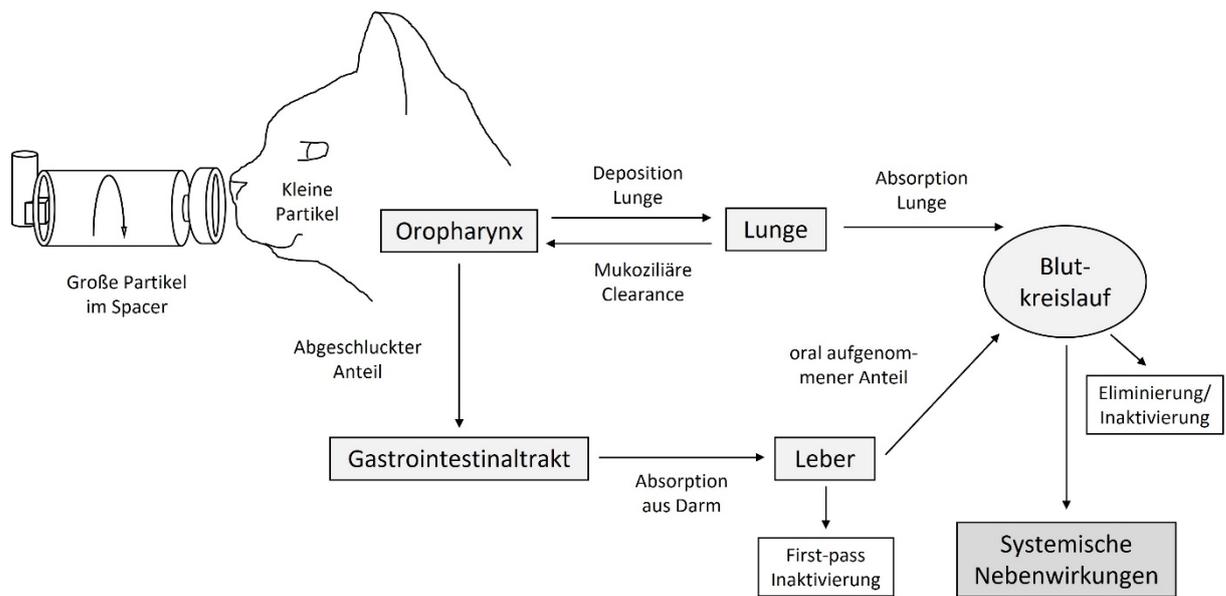


Abb.2 Pharmakokinetik inhalativer Glukokortikoide

Große Aerosolpartikel verbleiben im Spacer, kleine Partikel gelangen bei Inspiration in den Nasenrachenraum des Patienten. Ein kleiner Anteil gelangt tiefer in die Atemwege, der Rest verbleibt im Oropharynx oder wird abgeschluckt. Vom Gastrointestinaltrakt gelangen die Glukokortikoide zur Leber und werden dort zum Großteil durch den First-Pass Metabolismus inaktiviert. Der verbleibende Anteil gelangt in den Blutkreislauf, wodurch systemische Nebenwirkungen verursacht werden können. Therapeutisch wirksame Anteile des Aerosols in den unteren Atemwegen werden nach der Bindung an Rezeptoren in der Lunge in die Blutbahn aufgenommen, sie können so ebenfalls systemische Nebenwirkungen verursachen.

Quelle: Eigene Darstellung nach Hochhaus, G. „New developments in corticosteroids“ [46] © F. Klenk

Fig.2 Pharmacokinetics of inhalative glucocorticoids

Large aerosol particles remain in the spacer, while smaller particles reach the oropharynx of the patient during inspiration. A small portion reaches the lower airways, while the remainder stays in the oropharynx or is swallowed. From the gastrointestinal tract the glucocorticoids reach the liver and are largely inactivated by first pass metabolism. The remaining portion reaches

systemic circulation, which can cause systemic side effects. Therapeutically effective aerosol particles in the lower airways also reach systemic circulation after binding to pulmonary receptors, whereby they can also induce systemic side effects

Source: Adapted from Hochhaus, G. „New developments in corticosteroids“ [46] © F. Klenk

Deshalb ist eine hohe pulmonale Bioverfügbarkeit zwar erstrebenswert, da geringere Wirkstoffkonzentrationen nötig sind, um den erwünschten Effekt zu erzielen, jedoch besteht bei Anwendung hoher Dosen ein höheres Risiko für Nebenwirkungen [47]. IGK sollten deshalb genauso wie systemische GK in der niedrig effektivsten Dosis angewandt werden [47][55].

Der Anteil des Wirkstoffs, welcher sich im Oropharynx ablagert, gelangt ebenfalls zu einem gewissen Anteil in den Blutkreislauf, nachdem er geschluckt und über den Gastrointestinaltrakt aufgenommen wird. Daher ist die orale Bioverfügbarkeit ebenfalls ein kritischer Faktor. Sie wird vor allem durch den Anteil des geschluckten Medikaments determiniert, welcher während des First-Pass-Metabolismus durch die Leber inaktiviert wird. Die orale Bioverfügbarkeit sollte daher möglichst gering sein. FP hat eine geringe orale Bioverfügbarkeit von <1%. Das bedeutet, dass der abgeschluckte Anteil des Medikaments fast vollständig (zu 99%) in der Leber eliminiert wird [47][53][55]. Die orale Bioverfügbarkeit von BUD liegt bei ca. 11%. Die von BDP variiert je nach Studie, BDP fungiert jedoch als Prodrug und wird nach Inhalation in den aktiven Metaboliten Baclomethason-17-monopropionat (BMP) umgewandelt, dessen orale Bioverfügbarkeit mit über 40% deutlich höher liegt [56][57].

Dadurch, dass BDP in Form einer inaktiven Prodrug vorliegt und erst durch enzymatische Spaltung in der Lunge aktiv wird, sollen lokale Nebenwirkungen zum Beispiel im Oropharynx reduziert werden, denn die Wirksamkeit wird erst nach Spaltung in den aktiven Metaboliten in der Lunge entfaltet. Es konnte jedoch bislang nicht bewiesen werden, dass die enzymatische Spaltung von BDP in BMP nur in Lungengewebe stattfindet [47][53].

FP und BDP sind außerdem, im Gegensatz zu BUD, stark lipophil [57][58]. Medikamente mit geringer Lipophilie lösen sich schnell aus der Lunge und werden folglich schnell in den Blutkreislauf aufgenommen [53]. Die starke Lipophilie

bewirkt eine größere Gewebeverteilung, verlängerte pulmonale Rezeptorbindung und verlängerte Plasmahalbwertszeit [57][58][59].

4.2.2. Klinische Wirksamkeit der IGK bei respiratorischen Erkrankungen

Felines Asthma und chronische Bronchitis

Bei Katzen mit milder experimentell induzierter CB wurde ein signifikanter antiinflammatorischer Effekt von FP nachgewiesen. Dieser äußerte sich in einer signifikanten Verringerung der Gesamtzellzahl, sowie der Anzahl an Neutrophilen und Makrophagen in der BALF. Mit Hilfe der BGKP wurde zusätzlich die bronchiale Reaktivität untersucht, welche durch die Behandlung ebenfalls signifikant verringert wurde [32].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Reinero und Mitarbeiter in einer Studie an Katzen mit experimentell induziertem FA, bei welchen sich nach Behandlung mit Flunisolid der prozentuale Anteil eosinophiler Granulozyten in der BALF signifikant reduzierte. Die mittels Methacholin-Provokationstest ermittelte Hyperreaktivität der Atemwege konnte jedoch durch das Therapieprotokoll nicht signifikant reduziert werden [60].

In einer retrospektiven Studie wurde die Therapie mit inhalativem BUD bei 43 Katzen mit natürlich vorkommendem FA und CB mithilfe eines Fragebogens evaluiert. Zusätzlich wurden 19 von 43 Katzen, welche BUD seit mehr als zwei Monaten erhielten, mittels klinischer Untersuchung, Blutuntersuchung und BGKP reevaluiert. Basierend auf den Einschätzungen der Besitzer, der klinischen Untersuchung und der BGKP-Ergebnisse resultierte eine Behandlung mit inhalativem BUD in einer signifikanten Verbesserung der klinischen Symptome sowie der barometrisch gemessenen Parameter [16].

Cohn und Mitarbeiter untersuchten die Wirksamkeit verschiedener Dosierungsprotokolle von FP bei Katzen mit experimentell induziertem FA. Die Katzen erhielten FP in drei verschiedenen Dosierungen (44 μ g, 110 μ g, 220 μ g) über einen Zeitraum von jeweils drei Wochen, mit einer vierwöchigen Washout-Periode zwischen den Behandlungszeiträumen. Unabhängig von der FP-Dosierung konnte bei jeder Katze die Eosinophilenzahl in der BALF signifikant reduziert werden [6].

In einer weiteren Studie wurde der Effekt von inhalativem FP als Monopräparat und in Kombination mit einem Bronchodilatator (Salmeterol, SLM) im Vergleich zu oralem Prednisolon auf die Atemwegsentzündung und -hyperreaktivität untersucht. Die Atemwegshyperreaktivität konnte durch FP signifikant reduziert werden, die Atemwegseosinophilie jedoch mit FP allein geringer als mit oralem Prednisolon oder der Kombination aus FP und SLM (siehe 3.3.3 Kombinationspräparate) [61].

Die Details der oben aufgeführten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab.2 Ansprechen auf die Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden bei Katzen

Table 2 Response to therapy with inhalative glucocorticoids in cats

Inhalatives Glukokortikoid (Anzahl untersuchter Katzen)	Erkrankung	Dosierung	Ansprechen auf Therapie	Referenz
Budesonid (n = 43)	Natürlich vorkommendes Asthma	400µg 2x tgl. für weniger als 2 Monate	Besserung der klinischen Symptome	Galler 2013 [16] ReSt
Flunisolid (n = 6)	Experimentell induziertes Asthma	250µg 2x tgl. für 2 Wochen	Verringerung Eosinophile in BALF	Reinero 2005 [60] RCT
Fluticason Propionat (n = 6)	Experimentell induziertes Asthma	250µg 2x tgl. für 1 Monat	Reduktion bronchiale Hyperreaktivität	Leemans 2012 [61] RCT
Fluticason Propionat (n = 5)	Experimentell induzierte chronische Bronchitis	250µg 1x tgl. für 2 Wochen	Verringerung Gesamtzellzahl, Neutrophile und Makrophagen in BALF Reduktion bronchiale Hyperreaktivität	Kirschvink 2006 [32] KoSt
Fluticason Propionat (n = 6)	Experimentell induziertes Asthma	44µg 2xtgl., 110µg 2x tgl., 220µg 2x tgl. je für 3 Wochen	Reduktion Eosinophilie in BALF	Cohn 2010 [6] RCT
ReSt = Retrospektive Studie, RCT = Randomisiert kontrollierte Studie, KoSt = Kontrollierte Studie, BALF = Bronchoalveolarlavage Flüssigkeit				

Canine eosinophile Lungenerkrankungen und chronische Bronchitis

Aktuell gibt es nur wenige Studien zur Therapie der EBP und CB beim Hund. Nach Kenntnisstand der Autoren liegen derzeit keine prospektiven randomisierten Studien vor.

Bei Hunden mit EBP wurde der Effekt von FP auf klinische Symptome und langfristige Nebenwirkungen bei acht Hunden in einer retrospektiven Studie untersucht. FP wurde als Monotherapie zweimal täglich in einer Dosierung von 100-250 µg, abhängig vom initialen Schweregrad der Symptome, Größe des Hundes und Ansprechen auf die Therapie, über eine IK für wenigstens sechs Monate verabreicht. Bei allen Patienten erzielte die Therapie initial eine Besserung der Symptome, bei zwei Hunden sogar Symptomfreiheit. Langfristig konnten bei drei Patienten die Symptome mit IGK allein nicht kontrolliert werden, weshalb sie auf orale GK umgestellt wurden. Bei zwei Hunden, welche über vier Jahre FP erhielten, konnte eine Suppression der HHNA im ACTH-Stimulationstest nachgewiesen werden. Einer dieser Hunde zeigte nach 45 Monaten auch klinische Symptome eines iatrogenen Hyperadrenokortizismus [27].

In einer retrospektiven Studie mit 13 Hunden, davon zehn an CB und drei an EBP erkrankt, verbesserten IGK (BDP oder FP) bei allen Patienten die klinischen Symptome. Bei vier Patienten, die zusätzlich orale GK benötigten, konnte deren Dosis und somit die Nebenwirkungen durch Ergänzung der Therapie mit IGK verringert werden. Bei zwei Hunden mit CB war langfristig keine ausreichende Besserung der Symptome ausschließlich mit IGK möglich [38].

4.2.3. Nebenwirkungsrisiko

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl beim Menschen als auch bei Hunden, Katzen und Pferden eine Suppression der HHNA durch IGK ausgelöst werden kann [6][39][48][58]. Das Risiko von klinischen Nebenwirkungen und einer Suppression der HHNA ist bei der inhalativen Verabreichung von GK jedoch geringer als bei der oralen [7][39]. Aufgrund der geringeren Effekte auf die HHNA und die systemische Immunität können IGK auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine systemische Therapie kontraindiziert ist [7][39][50].

In einer Studie mit sechs gesunden Hunden wurden die endokrinen Auswirkungen von BUD und FP verglichen. Hierzu erhielten die Hunde jeweils vier Wochen die jeweilige Behandlung, gefolgt von einer vierwöchigen Washout-Periode, bevor sich die nächste Behandlungsperiode mit einem anderen Medikament oder Placebo anschloss. Zur Behandlung wurden BUD zweimal täglich 200µg inhalativ, FP zweimal täglich 250µg inhalativ, Prednisolon einmal täglich 1mg/kg oral oder Placebo (Inhalation von Raumluft über die IK) eingesetzt. Nach vierwöchiger Behandlung mit BUD konnte bei keinem der Hunde eine Suppression der HHNA mittels ACTH-Stimulationstest nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wurde sowohl nach Behandlung mit oralem Prednisolon als auch mit inhalativem FP eine Suppression der HHNA detektiert. Ob auch klinische Nebenwirkungen vorlagen, wurde in dieser Studie nicht beschrieben [1]. Auch in einer Studie mit sechs gesunden Katzen war bei allen Patienten eine Suppression der HHNA nach zweiwöchiger Behandlung mit 250µg Flunisolid zweimal täglich nachweisbar. Die Katzen zeigten in diesem Zeitraum jedoch keine klinischen Nebenwirkungen [7]. In der unter 3.2.2 bereits beschriebenen retrospektiven Studie von Galler und Mitarbeitern, wurden 19 von 43 Katzen nach zweimonatiger Behandlung mit BUD unter anderem mittels klinischer Untersuchung und Blutuntersuchung reevaluiert. Keine dieser Katzen zeigte sichtbare Nebenwirkungen der GK Therapie oder kortikosteroid-bedingte Veränderungen der Serumparameter. Allerdings konnte im ACTH Stimulationstest, welcher bei 15 Katzen durchgeführt wurde, bei drei Katzen supprimierte post-ACTH Cortisolwerte nachgewiesen werden [16].

In der Studie von Cohn und Mitarbeitern, welche verschiedene Dosierungsprotokolle von FP bei Katzen mit experimentell induziertem FA untersuchten, konnte keine signifikante Suppression der HHNA nachgewiesen werden [6].

Beim Menschen sind oropharyngeale Candidose, Heiserkeit und Dysphonie als häufige lokale Nebenwirkungen der IGK-therapie bekannt [38][62][63][64]. Nach Kenntnisstand der Autoren wurde dies bei Hund und Katze bisher nicht beschrieben. Allerdings wurde in Fallberichten das Auftreten einer lokalen Demodikose bei Hund und Katze nach Applikation von IGK über eine IK mit Maske beschrieben. Die betroffenen Patienten zeigten Läsionen in dem Bereich der Schnauze, welcher dem Aerosol ausgesetzt war [65][66].

4.3. Bronchodilatoren

Bei Patienten, deren Symptome allein durch IGK nicht kontrollierbar sind, kann die Therapie durch BD ergänzt werden [23][40][38]. BD sollten jedoch bei chronisch-entzündlichen Atemwegserkrankungen nicht als Monotherapie eingesetzt werden, da sie keinen ausreichenden Effekt auf die zugrundeliegende Entzündung haben [19][29]. Sie sollten bei Verabreichung von Monopräparaten vor IGK verabreicht werden, um deren pulmonale Aufnahme zu maximieren [52].

Besonders beim FA werden die klinischen Symptome maßgeblich durch Obstruktion der Atemwege als Antwort auf die Inhalation spezifischer Allergene oder unspezifischer Irritantien verursacht [2][18][67]. Die CB geht zwar nicht mit einer spontanen Bronchokonstriktion einher, dennoch können Hunde und Katzen ebenfalls von der Verabreichung von BD profitieren. Durch Umbauvorgänge und zelluläre Infiltrate in den Atemwegen können Patienten mit CB ebenfalls an einer Einschränkung des Luftstroms in den Atemwegen leiden [3][23], insbesondere, wenn gleichzeitig ein Atemwegskollaps vorliegt [22].

Katzen sprechen in der Regel besser auf eine Behandlung mit BD an, was vermutlich darin begründet liegt, dass Katzen anfälliger für die Entwicklung von Bronchospasmen sind als Hunde [68].

4.3.1. Wirkstoffe

Als BD werden bei Hunden und Katzen vor allem Methylxanthine, β_2 -Adrenozeptor-Agonisten (β_2 -AA) und Anticholinergika eingesetzt. Methylxanthine sind Inhibitoren der Phosphodiesterase, in Form von Aminophyllin oder Theophyllin können sie oral verabreicht werden. Neben der Bronchodilatation bewirken sie eine Stabilisation von Mastzellen, Verbesserung der mukoziliären Clearance durch Erhöhung der Zilienschlagfrequenz und Verbesserung der Kontraktionskraft des Zwerchfells.

Die zweite Gruppe von BD, die β_2 -AA wie Terbutalin und SAL (engl. Albuterol), wirken selektiv an β_2 -Adrenozeptoren der Bronchialmuskulatur. Es gibt Präparate sowohl zur oralen und inhalativen Verabreichung als auch zu Injektionszwecken. Zusätzlich zur Bronchodilatation bewirken β_2 -AA eine Hemmung der

Acetylcholinfreisetzung, Stabilisierung von Mastzellmembranen, Reduktion der Gefäßpermeabilität und Verbesserung der mukoziliären Clearance [13][15][29][28][52][67][69].

Man unterscheidet kurzwirksame (SAL, Terbutalin) und langwirksame (SLM) β_2 -AA [67][33] (siehe Tab.3).

Tab.3 Dosierungsvorschläge für inhalative Brochodilatoren

Table 3 Dosage recommendations for inhalative bronchodilators

Wirkstoff	Katze	Hund
Salbutamol	100-200 μ g bis zu 4x tgl. [15][31][70]	100-200 μ g bis zu 4x tgl.*
Salmeterol	25-50 μ g 2x tgl. [15][67]	25-50 μ g 2x tgl.*
* Dosierungsempfehlung der Autoren		
* Dosage recommendation of the authors		

Terbutalin ist als Injektionslösung verfügbar, wodurch es bei Katzen im *Status asthmaticus* zur Notfalltherapie geeignet ist [19][15][52][71]. SAL ist ein inhalativer, schnell- und kurzwirksamer β_2 -AA. Bei Tieren, welche bereits an eine IK gewöhnt sind, kann inhalatives SAL bei Bronchospasmus auch als Notfallmedikament eingesetzt werden [15][33][71].

Da SAL in Racematform vorliegt (R- und S-SAL), kann es bei langfristiger Anwendung aufgrund der entgegengesetzten Wirkung der Enantiomere zu einer Verstärkung der Atemwegsentzündung kommen. R-SAL besitzt bronchodilatatorische Eigenschaften, während S-SAL bronchokonstriktorisch und proinflammatorisch wirkt. Bei langfristiger Anwendung von SAL kommt es zur Akkumulation des S-Enantiomers und damit zu den unerwünschten Wirkungen Bronchokonstriktion und Entzündungsförderung. Diese Wirkungsweise ist aus der Humanmedizin bekannt und wurde auch bei Katzen nachgewiesen [2][13][28][72][73][74]. Deshalb sollte SAL nicht langfristig angewendet, sondern nur im Falle eines Status asthmaticus zur Notfalltherapie eingesetzt werden [2][28][72].

Das langwirksame SLM kann hingegen auch langfristig verabreicht werden, es hat jedoch eine geringere und protrahierte Wirksamkeit als die kurzwirksamen BD, wodurch es zur Notfalltherapie instabiler Patienten mit Dyspnoe nicht geeignet ist

[15][33].

Zuletzt können auch Anticholinergika als BD eingesetzt werden, hierzu zählen unter anderem Atropin und Ipratropiumbromid (IB); letzteres kann inhalativ verabreicht werden. Anticholinergika wirken über kompetitive Hemmung von Acetylcholinrezeptoren [75]. In einer Studie von Leemans und Mitarbeitern wurde der spasmolytische Effekt von IB, SAL, SLM und einer Kombination aus IB und SAL bei 12 gesunden Katzen mit Carbachol induzierter Bronchokonstriktion untersucht. IB und SAL allein, sowie deren Kombination konnte jeweils die Carbachol induzierte Bronchokonstriktion verhindern [31]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde jedoch in einer anderen Studie mit 5 Katzen mit experimentell induziertem FA kein wesentlicher spasmolytischer Effekt durch IB, SAL oder deren Kombination erzielt [18]. In einer Studie mit 18 Katzen, davon 6 gesunde Kontrollkatzen, 6 sensibilisiert auf *Ascaris suum* und 6 auf Ovalbumin, wurde ebenfalls die Wirkung von IB, SAL und deren Kombination verglichen. Hierbei führte lediglich die Kombination aus beiden Wirkstoffen zu einer Reduktion der Bronchokonstriktion, und dies nur bei den auf *Ascaris suum* sensibilisierten Katzen [70].

4.3.2. Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Bei Patienten mit Herzerkrankungen sollten Methylxanthine vermieden werden, da sie positiv inotrop und chronotrop wirken und Tachyarrhythmien verursachen können. Außerdem kann es aufgrund vermehrter Magensäureproduktion zu Erbrechen und Übelkeit kommen, und auch ZNS Symptome wurden beschrieben [36][52][69].

Des Weiteren müssen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten beachtet werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Enrofloxacin beispielsweise kann den Abbau von Theophyllin hemmen, und die simultane Verabreichung von Theophyllin und β_2 -Adrenozeptor-Agonisten kann deren Effekt antagonisieren [15][28][36][52][69].

Auch bei Vorliegen einer Herzerkrankung sind β_2 -AA kontraindiziert, da sie auch einen Effekt auf die β_1 -Rezeptoren am Herzen haben, bei deren Stimulation

Tachyarrhythmien provoziert werden können. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Hypertonie, Erbrechen, ZNS-Symptome, Tremor und Hypokaliämie [28][67][15][52][69].

4.3.3. Kombinationspräparate

Inhalative BD sind sowohl als Mono- als auch als Kombinationspräparate mit IGK als Dosieraerosol verfügbar [15] (siehe Tab.4).

Tab.4 Dosierungsvorschläge Kombinationspräparate

Table 4 Dosage recommendation for combination products

Wirkstoff	Katze und kleiner Hund	Großer Hund
Fluticasonpropionat /Salmeterol	125µg/25µg - 250µg/50µg 2x tgl. *	250µg/50µg 2x tgl. *
Fluticasonpropionat/ Formoterol	125µg/5µg - 250µg/10µg 2x tgl. *	250µg/10µg 2x tgl. *
* Dosierungsempfehlung der Autoren		
* Dosage recommendation of the authors		

Eine Kombinationstherapie aus IGK und β 2-AA erwies sich in humanmedizinischen Studien als wirksamer, um Asthma-assoziierte Symptome zu kontrollieren als eine alleinige Erhöhung der GK-dosis und führte zu einer Verbesserung der Lungenfunktion [76][77][78]. Es wird angenommen, dass GK die Transkription von β 2-Adrenozeptoren erhöhen und protektiv gegen die Entwicklung einer Toleranz auf β 2-AA wirken. Zudem verstärken β 2-AA den antiinflammatorischen Effekt der GK, vermutlich indem sie GK-rezeptoren aktivieren [77][78].

In einer Studie mit sechs Katzen mit experimentell induziertem Asthma konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass FP in Kombination mit SLM die Anzahl der Eosinophilen Granulozyten in der BALF mehr als doppelt so stark reduzierte, wie die Verabreichung von FP allein. Folglich könnte SLM auch bei Katzen die Wirkung von GK potenzieren [61].

5. Formen der inhalativen Therapie

Zur inhalativen Verabreichung von Arzneimittel stehen verschiedene Hilfsmittel zur Verfügung. In der Humanmedizin kommen bei Patienten mit Asthma vorrangig Pulverinhalatoren (engl. „dry powder inhaler“, DPI), Vernebler und Dosieraerosole (engl. „metered dose inhaler“ MDI) zum Einsatz [79][80]. Die Geräte haben unterschiedliche Eigenschaften, sowie jeweils Vor- und Nachteile, weshalb die Auswahl des Geräts meist individuell getroffen wird [80][81].

Pulverinhalatoren werden durch den Atemzug des Patienten ausgelöst. Dies bietet den Vorteil, dass Inspiration und Auslösen des Inhalators nicht koordiniert werden müssen wie bei der Verwendung von Dosieraerosolen. Allerdings ist zum Auslösen des Inhalators ein großes Atemzugsvolumen notwendig, weshalb diese Therapieform für Kinder und Säuglinge nicht geeignet ist und aus demselben Grund auch in der Tiermedizin nicht eingesetzt werden kann [31][79][80][82].

5.1. Verneblerinhalation

Bei Hunden und Katzen können IGK daher entweder über Dosieraerosole in Kombination mit einer IK oder über Ultraschall- oder Kompressor-Vernebler verabreicht werden (siehe Abb.3) [30][31][15].



Abb.3 Anwendung eines Verneblers Medikamentenapplikation bei einem Hund.
Quelle: © B. Schulz

Fig.3 Use of a nebulizer for drug application in a dog. Source: © B. Schulz

Vernebler bieten den Vorteil, dass Medikamente teilweise gemischt und so gleichzeitig verabreicht werden können. Katzen und kleine Hunde können zudem für die Behandlung mit Verneblern in eine Box gesetzt werden, was eine Option bei nicht-kooperativen Patienten darstellt. Auf der anderen Seite ist zu beachten, dass es bei der Nutzung von Verneblern potenziell zu höherer systemischer Absorption des IGK kommen kann. Der Zeitaufwand und die Anschaffungskosten sind dabei ebenfalls höher [82].

Neben IGK und BD, können über Vernebler auch andere Medikamente als Aerosol verabreicht werden. An dieser Stelle ist der Einsatz von inhalativem Lidocain bei Asthma Patienten zu erwähnen. In humanmedizinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Lidocain die cytokininduzierte Aktivierung eosinophiler Granulozyten inhibiert. Durch inhalative Verabreichung von Lidocain konnte bei Asthmapatienten die Dosis der IGK reduziert werden, oder IGK in manchen Fällen sogar vollständig abgesetzt werden [83][84][85]. Nafe und Mitarbeiter untersuchten bei Katzen mit experimentell induziertem FA die Effekte von vernebeltem Lidocain auf die Atemwegshyperreaktivität und -entzündung. Hierzu wurden 5 gesunde Kontrollkatzen und 9 Katzen mit experimentell induziertem Asthma eingeschlossen. Die Katzen erhielten jeweils über 2 Wochen alle 8 Stunden ein Placebo oder Lidocain in einer Dosierung von 2mg/kg in 2%iger Lösung inhalativ mittels Vernebler, gefolgt von einer zweiwöchigen Wash-out-Periode, an welche sich der nächste Therapiezyklus anschloss. Lidocain konnte in dieser Studie die Atemwegshyperreaktivität reduzieren, hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Eosinophilen in der BALF. Schlussfolgernd könnte der Einsatz von Lidocain zur Reduktion der Atemwegshyperreaktivität beim FA vielversprechend sein. Als Monotherapie scheint es jedoch aufgrund des fehlenden Effekts auf die eosinophile Entzündung ungeeignet [86].

Aufgrund der Verfügbarkeit verschiedener Geräte und Methoden zur Aerosoltherapie stellt sich die Frage, wie eine Auswahl getroffen werden kann.

In verschiedenen humanmedizinischen Studien wurde die Effektivität von Verneblern und Dosieraerosolen verglichen. Wenn die Geräte richtig angewendet werden, sind beide Methoden vergleichbar effektiv. Daher wird die Auswahl meist individuell getroffen, abhängig von Präferenz des Patienten und seiner Fähigkeit, das Gerät richtig zu verwenden, von der Verfügbarkeit der einzusetzenden Medikamente und der zu verabreichenden Dosis [80][81][87][88].

In einer Studie wurde die Ablagerung von radioaktiv-markiertem FP im Respirationstrakt von 10 gesunden Hunden untersucht. Das Medikament wurde hierbei entweder über einen elektrischen Vernebler verabreicht oder über ein Dosieraerosol in Kombination mit einer IK. Über den Vernebler wurde eine höhere Ablagerung des Wirkstoffs im Respirationstrakt bei sieben Hunden nachgewiesen. Aber auch extrathorakal, im Bereich der Maulhöhle, des Oropharynx, Ösophagus

und des Magens lagerte sich vermehrt Wirkstoff ab. Dies könnte potenziell zu einer höheren systemischen Absorption des IGK führen und damit das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen. Beim Einsatz des Dosieraerosols über eine IK verblieb ein größerer Anteil im Gerät. Dies war jedoch zu erwarten, da es charakteristisch für die Funktionsweise einer IK ist, dass größere Partikel in der Kammer verbleiben und nur die kleineren, therapeutisch wirksamen Partikel eingeatmet werden. Bei drei Hunden konnte mit der Kombination aus Dosieraerosol und IK eine höhere Ablagerung von FP erzielt werden als mit dem Vernebler. Mit beiden Geräten war die Ablagerung des Medikaments in der Lunge insgesamt gering (0,2-6,1 %) [82]. Diese Messwerte sind jedoch vergleichbar mit Werten, die bei Kleinkindern nachgewiesen wurden (durchschnittlich 5,4 %) [80].

In einer weiteren Studie wurde die Effizienz der Verabreichung von BD via Dosieraerosol und IK mit der Verabreichung über einen Vernebler bei Katzen verglichen. Hierzu wurden zwölf gesunde Katzen eingeschlossen, bei denen durch Carbachol eine Bronchokonstriktion ausgelöst wurde. Die bronchienerweiternde Wirkung wurde mittels GKPG über Messung des Parameters Penh evaluiert. In dieser Studie erwiesen sich beide Methoden als vergleichbar effektiv [31].

Folglich sollte die Auswahl des Geräts zur Inhalation auch in der Tiermedizin individuell getroffen werden.

5.2. Dosieraerosole und Inhalationskammern

5.2.1. Funktionsweise und Einsatz in der Humanmedizin

IK oder Aerosolvorschaltkammern werden als Zusatzgeräte in Kombination mit Dosieraerosolen verwendet [64][63]. Im Englischen werden sie als „Spacer“ bezeichnet. Wie der Name schon sagt, wird durch den „Spacer“ ein zusätzlicher Raum zwischen dem Dosieraerosol und dem Mund des Patienten geschaffen [87][89]. Dadurch wird einerseits die Geschwindigkeit der Partikel im Aerosol verringert, wodurch die Ablagerung in der Lunge erhöht werden kann [90][91]. Andererseits wird die Partikelgröße reduziert, da die Zeit zur Evaporation des Aerosols verlängert ist (Abb.4) [11][90][62].

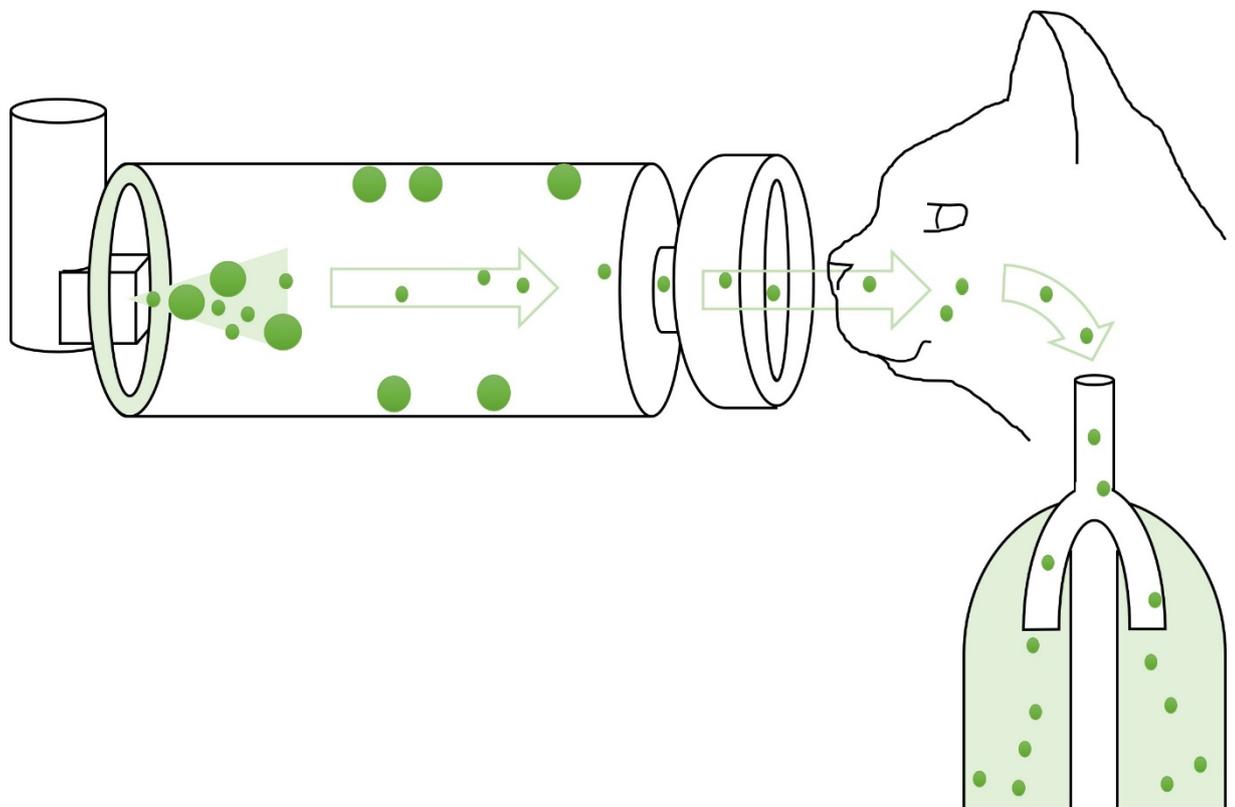


Abb.4 Reduktion der Partikelgröße durch Verwendung einer Inhalationskammer

Auslösen des Dosieraerosols bewirkt Freisetzung von Aerosolpartikel verschiedener Größe in die Kammer. Durch den zusätzlichen Raum zwischen Dosieraerosol und Patient, wird die Geschwindigkeit des Aerosols verlangsamt, die Partikelgröße wird reduziert. Große Partikel verbleiben in der Inhalationskammer, vermehrt kleine Partikel, die in die unteren Atemwege gelangen können, entstehen und können in der Lunge die erwünschte Wirkung entfalten.

Quelle: © F.Klenk

Fig.4 Particle size reduction by using a spacer device

By actuation of the metered dose inhaler aerosol particles of different sizes are released in the chamber. Due to the additional space between metered dose inhaler and patient, the velocity of the aerosol is reduced and therefore the particle size is reduced as well. Larger aerosol particles remain in the spacer chamber, while smaller particles reach the lower airways and are able to develop the desired effect in the lungs.

Source: © F.Klenk

Größere Partikel lagern sich dabei an der Innenwand des Spacers ab anstatt im Oropharynx, während die kleineren Partikel in die Lunge gelangen. Dadurch, dass die IK größere Partikel zurückhält, werden Nebenwirkungen, die mit oropharyngealer Deposition des Medikaments verbunden sind, reduziert [87][62]. Hierzu gehören beim Menschen Rachenirritation, Heiserkeit, Dysphonie, orale Candidose sowie systemische Nebenwirkungen durch Abschlucken des Medikaments [90][62].

In einer älteren humanmedizinischen Studie wurde mittels Radiotracer-technik die Verteilung der Aerosolpartikel bei der Nutzung eines Dosieraerosols mit und ohne IK untersucht. Beim Gebrauch des Dosieraerosols allein gelangten im Durchschnitt 8,7 % des Aerosols in die Lunge und ca. 80,9 % lagerten sich im Mundrachenraum ab. Bei Verwendung des Dosieraerosols in Kombination mit einer IK lag der Anteil des Aerosols, der die Lunge erreichte, bei rund 20,9 %. Durchschnittlich 16,5 % lagerten sich im Mundrachenraum ab und circa 55,8 % verblieben in der IK [92].

Neben Spacer-IK, welche lediglich mehr Raum zwischen Dosieraerosol und Mund des Patienten schaffen, gibt es IK, die über ein Ein-Weg-Ventil verfügen, welches sich erst öffnet, wenn der Patient atmet (engl. „valved holding chamber“) [93]. Folglich verbleibt das Aerosol in der Kammer, bis der Patient einatmet, wodurch die Notwendigkeit der Koordination von Auslösen des Aerosolsprays und Inspiration verringert wird [94]. Auch wenn eine gewisse Verzögerung zwischen Auslösen und Inspiration möglich ist, sollte auch bei Verwendung dieser IK das Aerosol möglichst rasch inhaliert werden [93]. Besonders bei Patienten, die keine spezielle Atemtechnik anwenden, sondern nur im normalen Atemrhythmus einatmen können, ist die Verwendung von IK mit Ventil notwendig [95]. Dies trifft zum Beispiel auf Säuglinge, Kleinkinder und ältere Menschen zu [51][63][64][90][96].

5.2.2. Einsatz bei Hund und Katze

In der Tiermedizin bietet die Aerosoltherapie mit Dosieraerosolen, kombiniert mit IK und Maske, neue Therapieoptionen für chronisch-entzündliche Erkrankungen der unteren Atemwege [18][30][39][97]. Meist wird die Inhalation von Hunden und Katzen gut toleriert (siehe Abb.5) [27][38][30].



Abb.5 Anwendung einer Inhalationskammer mit Maske zur Medikamentenapplikation bei einer Katze. Quelle: © F.Klenk

Fig.5 Use of a spacer chamber with mask for drug application in a cat. Source: © F.Klenk

Die Tiere sollten schrittweise an den Gebrauch von Maske und IK gewöhnt werden. Zunächst kann nur das Aufsetzen der Maske geübt und erst danach die Maske mit angeschlossener IK und Dosieraerosol verwendet werden. Bei sehr ängstlichen Tieren kann das Dosieraerosol ausgelöst werden, bevor die Maske dem Patienten aufgesetzt wird. Idealerweise wird der Sprühstoß jedoch erst ausgelöst, wenn sich

die Maske über der Schnauze des Patienten befindet. Der Patient sollte 7-10 Atemzüge des Aerosols über die Kammer einatmen [20][28]. Der Patientenbesitzer kann dies über die Bewegung der Ventilklappe überprüfen [98][99].

Die Autoren empfehlen, in den ersten zwei Wochen nach Therapiebeginn zusätzlich GK oral zu verabreichen, bis der Patient an die Inhalation gewöhnt ist und diese zuverlässig gelingt. Die oralen GK können anschließend in den meisten Fällen allmählich ausgeschlichen werden. Als Hilfestellung für ein erfolgreiches Inhalationstraining können Tierbesitzer beispielsweise über die Homepage der *International society of feline medicine* Videos abrufen, in welchen schrittweise die Inhalation trainiert wird (Link: <https://icatcare.org/inhaler-training/>) [100].

5.2.3. Einflussfaktoren auf die Medikamentenabgabe

Um eine konstante Medikamentenabgabe über die IK zu gewährleisten, sind einige Maßnahmen zu beachten. Die Maske sollte ein möglichst geringes Totraumvolumen haben, da andernfalls besonders bei Patienten mit geringem Tidalvolumen die Medikamentenabgabe reduziert ist [89]. Außerdem sollte die Maske möglichst dicht mit der Nase abschließen, damit zum einen nur ein geringer Anteil des Medikaments bei der Expiration verloren geht und zum anderen die Ablagerung an Haut und Augen minimal ist [97]. Kürzlich wurde in einer Studie die extrapulmonale und pulmonale Deposition eines Radiopharmakons bei Inhalation mit drei verschiedenen Geräten bei zehn gesunden Hunden untersucht. Die Hunde inhalierten entweder über eine IK speziell für Hunde mit der mitgelieferten Maske in Standardgröße (*Aerodawg*, Trudell Medical International), mit einer speziell angefertigten Maske in Kombination mit dem *Aerodawg* Spacer oder mit einer speziell angefertigten Maske und einer pädiatrischen IK (*Aerochamber plus child*, Trudell medical International). Es konnte kein signifikanter Unterschied bei der Lungendeposition mit den unterschiedlichen Geräten festgestellt werden. Mit der pädiatrischen IK und der speziell angefertigten Maske konnte jedoch eine geringere extrapulmonale Deposition des Wirkstoffs nachgewiesen werden. Da dieselbe Maske in Verwendung mit der *Aerodawg* IK eine höhere extrapulmonale Deposition erreichte, scheint diese Beobachtung jedoch nicht mit Leckage der Maske zusammenzuhängen und konnte nicht erklärt werden.

Die Ergebnisse legen nahe, dass bei Hunden zur Inhalationstherapie anstelle einer speziellen IK für Hunde auch kostengünstigere pädiatrische IK mit speziell angefertigter Maske eingesetzt werden können [97].

Des Weiteren ist zu beachten, dass sich elektrostatische Ladung innerhalb der Kammer aufgrund ihrer nichtleitenden Plastikoberfläche aufbauen kann [51][63][101]. Dadurch werden die Aerosolpartikel an die Kammerwand angezogen, was folglich den Anteil des Medikaments, welcher in die Lunge gelangen kann, verringert [62][93]. Die elektrostatische Ladung kann reduziert werden, indem die IK regelmäßig mit einer geringen Menge Wasser und handelsüblichem Spülmittel gewaschen wird [11][89]. Anschließend sollte die IK nicht abgespült oder abgetrocknet werden, sondern lufttrocknen [90]. Der antistatische Effekt hält dann bis zu vier Wochen an [102].

Mittlerweile gibt es auch IK mit antistatischer Beschichtung, die eine effektive Medikamentenabgabe gewährleisten [90]. In einer Studie beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine antistatische Kammer nutzten, seltener in der Notaufnahme wegen akuter Asthmaanfälle vorgestellt wurden und dass der Zeitraum bis zur Verschlechterung der Symptome länger war als bei Patienten, die keine antistatische Kammer verwendeten [62].

5.3. Kontamination und Reinigung

Da IK langfristig in Gebrauch sind, sollten sie regelmäßig gereinigt werden [63][62]. Zum einen ist eine Reinigung erforderlich, um eine einwandfreie Funktion der Klappen zu gewährleisten, zum anderen aus hygienischen Gründen [62][63]. Dabei sollte den Hinweisen der Hersteller in der Gebrauchsanweisung gefolgt werden.

Nosokomiale Infektionen durch Inhalationsgeräte sind in der Humanmedizin in vielen Studien beschrieben worden, für IK liegen jedoch weniger Daten vor als für Vernebler [94]. Es ist nicht überraschend, dass Geräte, die nicht in einem sterilen Umfeld aufbewahrt werden, Kontamination aufweisen können [94]. Dennoch stellt sich die Frage, ob die Nutzung eines bakteriell kontaminierten Inhalationsgerätes Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben könnte und ob das Risiko für eine

bakterielle Infektion bei Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Atemwegserkrankung erhöht ist [94]. IK können potenziell kontaminiert werden, da sie Kontakt mit Schleimhäuten haben. Über die Kammer gelangen Aerosolpartikel in die unteren Atemwege, weshalb sie genauso wie Vernebler regelmäßig gereinigt und desinfiziert werden sollten [90][102].

In einer Studie, in der die Kontamination von 62 IK von Kindern mit Asthma untersucht wurde, stellte sich heraus, dass 36 % der Kammern und 26 % der Masken bakteriell kontaminiert waren. Hierbei waren Keime wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* vorherrschend. Bakterielle Kontamination von anderen Inhalationsgeräten, besonders Verneblern, ist in der Humanmedizin gut dokumentiert [94].

Die bakterielle Kontamination von Spacern und Verneblern kann mit angemessenen Reinigungsmaßnahmen reduziert werden, um eine Infektion des Patienten über die Geräte zu verhindern [94][103]. Bisher konnte jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen der Reinigungsfrequenz von Verneblern oder Spacern und der Morbidität von Asthmapatienten festgestellt werden. Unzureichende Reinigungsmaßnahmen und eine daraus resultierende beeinträchtigte Funktion des Gerätes können außerdem die Medikamentenabgabe über das Inhalationsgerät verringern [103][104]. Aus den meisten Studien geht hervor, dass Patienten, die den empfohlenen Reinigungsmaßnahmen folgten, minimal oder nicht kontaminierte Vernebler besaßen [105][106][107]. In einer Studie wurden die Spacer von 64 Kindern auf Kontamination untersucht. Hierbei wiesen 38 % der untersuchten IK eine Kontamination auf. Dominierende Kontaminanten waren hierbei Umweltkeime, vor allem *Bacillus* Spezies. Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der angewandten Reinigungsmethode oder der Nutzungsdauer des Spacers mit dessen Kontaminationsgrad festgestellt werden [108].

Die in den Gebrauchsanweisungen aufgeführten Reinigungsanweisungen für die verschiedenen Geräte können je nach Hersteller unterschiedlich ausfallen [109][110].

Besonders wichtig scheint die vollständige Trocknung des Inhalationsgerätes nach Reinigung zu sein [107][111]. Gram-negative Bakterien sind die vorherrschenden

beschriebenen Kontaminanten. Diese überleben am besten in feuchtem Milieu und sind empfindlich für trockene Umgebungen [94][105][107]. In einer Studie von Cohen und Mitarbeitern variierte die Kontaminationsrate signifikant in Abhängigkeit von der Trocknungsmethode [94].

In der Tiermedizin gibt es bisher keine Studien, die die Kontamination von IK bei Kleintieren untersucht haben. Eine Studie, in welcher unter Laborbedingungen veterinärmedizinische IK zweier Hersteller mit *Pseudomonas aeruginosa* kontaminiert wurden, konnte zeigen, dass eine Reinigung und Dekontamination nach Herstellerangaben stets erfolgreich war [112].

Eine gründliche Aufklärung der Tierbesitzer über die korrekte Anwendung und Reinigung der Geräte erscheint in jedem Fall essenziell für eine erfolgreiche Inhalationstherapie bei Hund und Katze [81][102][111].

6. Fazit für die Praxis

Die Wirksamkeit der inhalativen Verabreichung von GK und BD zur Behandlung chronischer Atemwegserkrankungen bei Hunden und Katzen wurde in verschiedenen Studien bestätigt. Obwohl Nebenwirkungen auch beim Einsatz von IGK auftreten können, sind diese meist weniger stark ausgeprägt als bei der systemischen Verabreichung. Besonders bei Patienten, bei denen systemische GK kontraindiziert sind oder die unter starken Nebenwirkungen leiden, stellt die Inhalation eine gute Behandlungsalternative dar. Da die Gewöhnung des Patienten an die Inhalation zeitaufwändig und schwierig sein kann, ist es wichtig, den Besitzer über die Vorteile der Inhalationstherapie gegenüber systemischer Gabe von GK aufzuklären. Eine gründliche Anleitung und Beratung der Besitzer bezüglich Handhabung und Pflege der IK ist essenziell für eine erfolgreiche Therapie.

Weitere Studien sind nötig, um die pharmakologischen Eigenschaften von IGK bei Hund und Katze genauer zu erforschen und adäquate Dosierungsempfehlungen für die jeweiligen Spezies zu ermitteln.

Literaturverzeichnis

1. Melamies, M.; Vainio, O.; Spillmann, T.; Junnila, J.; Rajamäki, M.M. Endocrine Effects of Inhaled Budesonide Compared with Inhaled Fluticasone Propionate and Oral Prednisolone in Healthy Beagle Dogs. *Vet. J.* **2012**, *194*, 349–353, doi:10.1016/j.tvjl.2012.04.029.
2. Reinerer, C.R. Advances in the Understanding of Pathogenesis, and Diagnostics and Therapeutics for Feline Allergic Asthma. *Vet. J.* **2011**, *190*, 28–33, doi:10.1016/j.tvjl.2010.09.022.
3. Trzil, J.E.; Reinerer, C.R.; Trzil, J.E.; Reinerer, C.R. Update on Feline Asthma. *Vet Clin Small Anim* **2014**, *44*, 91–105, doi:10.1016/j.cvsm.2013.08.006.
4. McKiernan, B.C. Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Bronchitis: Twenty Years of Experience. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* **2000**, *30*, 1267–1278, doi:10.1016/S0195-5616(00)06006-X.
5. Clercx, C.; Peeters, D. Canine Eosinophilic Bronchopneumopathy. *Vet Clin Small Anim* **2007**, *37*, 917–935, doi:10.1016/j.cvsm.2007.05.007.
6. Cohn, L.A.; DeClue, A.E.; Cohen, R.L.; Reinerer, C.R. Effects of Fluticasone Propionate Dosage in an Experimental Model of Feline Asthma. *J. Feline Med. Surg.* **2010**, *12*, 91–96, doi:10.1016/j.jfms.2009.05.024.
7. Reinerer, C.R.; Brownlee, L.; Decile, K.C.; Seguin, B.; Berghaus, R.D.; Nelson, R.W.; Gershwin, L.J. Inhaled Flunisolide Suppresses the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis, but Has Minimal Systemic Immune Effects in Healthy Cats. *J. Vet. Intern. Med.* **2006**, *20*, 57–64, doi:10.1892/0891-6640(2006)20[57:IFSTHA]2.0.CO;2.
8. Cocayne, C.G.; Reinerer, C.R.; DeClue, A.E. Subclinical Airway Inflammation despite High-Dose Oral Corticosteroid Therapy in Cats with Lower Airway Disease. *J. Feline Med. Surg.* **2011**, *13*, 558–563, doi:10.1016/j.jfms.2011.04.001.
9. Dahl, R. Systemic Side Effects of Inhaled Corticosteroids in Patients with Asthma. *Respir. Med.* **2006**, *100*, 1307–1317,

doi:10.1016/j.rmed.2005.11.020.

10. Lovinsky-Desir, S.; O'Connor, G.T. Evolving Strategies for Long-Term Asthma Management. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **2020**, *324*, 2265–2267, doi:10.1001/jama.2020.16895.
11. Rubin, B.K.; Fink, J.B. The Delivery of Inhaled Medication to the Young Child. *Pediatr. Clin. North Am.* **2003**, *50*, 717–731, doi:10.1016/S0031-3955(03)00049-X.
12. Ankermann, T.; Brendel-Müller, K.; Klein, M.O. Medikamente Zur Therapie Des Asthma Bronchiale Im Kindesalter. **2010**, 6–23.
13. Trizil, J.E. Feline Asthma Diagnostic and Treatment Update. *Vet Clin Small Anim* **2020**, *50*, 375–391.
14. McCarthy, G.M.; Quinn, P.J. Bronchoalveolar Lavage in the Cat: Cytological Findings. *Can. J. Vet. Res.* **1989**, *53*, 259–263.
15. Grotheer, M.; Schulz, B. Felines Asthma Und Chronische Bronchitis – Übersicht Zu Diagnostik Und Therapie Feline Asthma and Chronic Bronchitis – an Overview of Diagnostics and Therapy Einleitung Ätiologie Und Pathophysiologie Klinische Symptomatik Diagnostische Abklärung Risikofak. *Thieme* **2019**, 175–188.
16. Galler, A.; Shibly, S.; Bilek, A.; Hirt, R.A. Inhaled Budesonide Therapy in Cats with Naturally Occurring Chronic Bronchial Disease (Feline Asthma and Chronic Bronchitis). *J. Small Anim. Pract.* **2013**, *54*, 531–536, doi:10.1111/jsap.12133.
17. Adamama-Moraitou, K.K.K.; Patsikas, M.N.N.; Koutinas, A.F.F. Feline Lower Airway Disease: A Retrospective Study of 22 Naturally Occurring Cases from Greece. *J. Feline Med. Surg.* **2004**, *6*, 227–233, doi:10.1016/j.jfms.2003.09.004.
18. Leemans, J.; Kirschvink, N.; Clerex, C.; Cambier, C.; Gustin, P. Functional Response to Inhaled Salbutamol and/or Ipratropium Bromide in Ascaris Suum-Sensitised Cats with Allergen-Induced Bronchospasms. *Vet. J.* **2010**, *186*, 76–83, doi:10.1016/j.tvjl.2009.07.021.

19. Garrity, S.; Lee-Fowler, T.; Reinero, C. Feline Asthma and Heartworm Disease: Clinical Features, Diagnostics and Therapeutics. *J. Feline Med. Surg.* **2019**, *21*, 825–834, doi:10.1177/1098612X18823348.
20. Padrid, P. Feline Asthma: Diagnosis and Treatment. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* **2000**, *30*, 1279–1293, doi:10.1016/S0195-5616(00)06007-1.
21. Padrid, P.A.; Hornof, W.J.; Kurpershoek, C.J.; Cross, C.E. Canine Chronic Bronchitis A Pathophysiologic Evaluation of 18 Cases. *J. Vet. Intern. Med.* **1990**, *4*, 172–180.
22. Johnson, L.R. Exacerbations of Chronic Bronchitis. In *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*; Drobatz, K.J., Hopper, K., Rozanski, E., Silverstein, D.C., Eds.; John Wiley & Sons, Inc., 2019; pp. 215–210.
23. Dhillon, K.S.; Kaur, S.J. Diagnosis and Management of Canine Chronic Bronchitis : A Review. *J. Entomol. Zool. Stud.* **2020**, *8*, 1102–1105.
24. Johnson, L.R.; Johnson, E.G.; Hulsebosch, S.E.; Dear, J.D.; Vernau, W. Eosinophilic Bronchitis, Eosinophilic Granuloma, and Eosinophilic Bronchopneumopathy in 75 Dogs (2006-2016). *J. Vet. Intern. Med.* **2019**, *33*, 2217–2226, doi:10.1111/jvim.15605.
25. Casamian-Sorrosal, D.; Silvestrini, P.; Blake, R.; Kortum, A.; Watson, P.J.; Martínez, Y.; Lopez Alvarez, J.; Keegan, S. Clinical Features and Long-Term Follow-up of 70 Cases of Canine Idiopathic Eosinophilic Lung Disease. *Vet. Rec.* **2020**, *187*, 14–17, doi:10.1136/vr.105193.
26. Clercx, C.; Peeters, D.; Snaps, F.; Hansen, P.; McEntee, K.; Detilleux, J.; Henroteaux, M.; Day, M.J. Eosinophilic Bronchopneumopathy in Dogs. *J. Vet Intern Med* **2000**, *14*, 282–291.
27. Canonne, A.M.; Bolen, G.; Peeters, D.; Billen, F.; Clercx, C. Long-Term Follow-up in Dogs with Idiopathic Eosinophilic Bronchopneumopathy Treated with Inhaled Steroid Therapy. *J. Small Anim. Pract.* **2016**, *57*, 537–542, doi:10.1111/jsap.12529.
28. Venema, C.; Patterson, C. Feline Asthma - What's New and Where Might

- Clinical Practice Be Heading? *J. Feline Med. Surg.* **2010**, *12*, 681–692.
29. Reiner, C.R. Feline Asthma. In *Veterinary Allergy*; Noli, C., Foster, A., Rosenkrantz, W., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd., 2014; pp. 239–245 ISBN 0521626951.
 30. Rozanski, E.A.; Bach, J.F.; Shaw, S.P.P. Advances in Respiratory Therapy. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* **2007**, *37*, 963–974, doi:10.1016/j.cvsm.2007.05.009.
 31. Leemans, J.; Kirschvink, N.; Bernaerts, F.; Clercx, C.; Cambier, C.; Gustin, P. A Pilot Study Comparing the Antispasmodic Effects of Inhaled Salmeterol, Salbutamol and Ipratropium Bromide Using Different Aerosol Devices on Muscarinic Bronchoconstriction in Healthy Cats. *Vet. J.* **2009**, *180*, 236–245, doi:10.1016/j.tvjl.2007.11.008.
 32. Kirschvink, N.; Leemans, J.; Delvaux, F.; Snaps, F.; Jaspert, S.; Evrard, B.; Delattre, L.; Cambier, C.; Clercx, C.; Gustin, P. Inhaled Fluticasone Reduces Bronchial Responsiveness and Airway Inflammation in Cats with Mild Chronic Bronchitis. *J. Feline Med. Surg.* **2006**, *8*, 45–54, doi:10.1016/j.jfms.2005.07.001.
 33. Mardell, E. Investigation and Treatment of Feline Chronic Bronchial Disease. *In Pract.* **2007**, *29*, 138–146, doi:10.1136/inpract.29.3.138.
 34. Rieder, J.; Mischke, R. Immunsuppressive Therapie Bei Hunden Und Katzen. *Tierärztliche Prax. Kleintiere* **2018**, *2*, 105–118.
 35. Behrend, E.N.; Kemppainen, R.J. Glucocorticoid Therapy: Pharmacology, Indications, and Complications. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* **1997**, *27*, 187–213, doi:10.1016/S0195-5616(97)50027-1.
 36. Plumb, D.C. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*; 7th ed.; PharmaVet Inc.: Stockholm, Wisconsin, 2011; ISBN 978-0-4709-5965-7.
 37. Lowe, A.D.; Campbell, K.L.; Graves, T. Glucocorticoids in the Cat. *Vet. Dermatol.* **2008**, *19*, 340–347, doi:10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x.
 38. Bexfield, N.H.; Foale, R.D.; Davison, L.J.; Watson, P.J.; Skelly, B.J.;

- Herrtage, M.E. Management of 13 Cases of Canine Respiratory Disease Using Inhaled Corticosteroids. *J. Small Anim. Pract.* **2006**, *47*, 377–382, doi:10.1111/j.1748-5827.2006.00028.x.
39. Cohn, L.A.; DeClue, A.E.; Reinero, C.R. Endocrine and Immunologic Effects of Inhaled Fluticasone Propionate in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med* **2008**, *22*, 37–43, doi:10.1111/j.1939-1676.2007.0011.x.
40. Nelson, R.W.; Couto, C.G. *Innere Medizin Der Kleintiere*; Nelson, R.W., Couto, C.G., Eds.; 2nd ed.; Elsevier, Urban & Fischer Verlag: München, 2010; ISBN 978-3-437-57042-1.
41. Smith, S.A.; Tobias, A.H.; Fine, D.M.; Jacob, K.A.; Ployngam, T. Corticosteroid-Associated Congestive Heart Failure in 12 Cats. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.* **2004**, *2*, 159–170.
42. Ployngam, T.; Tobias, A.H.; Smith, S.A.; Torres, S.M.F.; Ross, S.J. Hemodynamic Effects of Methylprednisolone Acetate Administration in Cats. *Am. J. Vet. Res.* **2006**, *67*, 583–587, doi:10.2460/ajvr.67.4.583.
43. Masters, A.K.; Berger, D.J.; Ware, W.A.; Langenfeld, N.R.; Coetzee, J.F.; Mochel, J.P.M.; Ward, J.L. Effects of Short-Term Anti-Inflammatory Glucocorticoid Treatment on Clinicopathologic, Echocardiographic, and Hemodynamic Variables in Systemically Healthy Dogs. *Am. J. Vet. Res.* **2018**, *79*, 411–423, doi:10.2460/ajvr.79.4.411.
44. Oyola, M.G.; Handa, R.J. Hypothalamic–Pituitary–Adrenal and Hypothalamic–Pituitary–Gonadal Axes: Sex Differences in Regulation of Stress Responsivity. *Stress* **2017**, *20*, 476–494, doi:10.1080/10253890.2017.1369523.
45. Zöllner, E.W. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Suppression in Asthmatic Children on Inhaled Corticosteroids: Part 1. Which Test Should Be Used? *Pediatr. Allergy Immunol.* **2007**, *18*, 401–409, doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00540.x.
46. Creedon, J.M.B. Controversies Surrounding Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency in Animals. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **2015**, *25*,

- 107–112, doi:10.1111/vec.12270.
47. Hübner, M.; Hochhaus, G.; Derendorf, H. Comparative Pharmacology, Bioavailability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Inhaled Glucocorticosteroids. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **2005**, *25*, 469–488, doi:10.1016/j.iac.2005.05.004.
 48. Pedersen, S. Clinical Safety of Inhaled Corticosteroids for Asthma in Children: An Update of Long-Term Trials. *Drug Saf.* **2006**, *29*, 599–612, doi:10.2165/00002018-200629070-00005.
 49. Pescollderungg, L.; Radetti, G.; Gottardi, E.; Peroni, D.G.; Pietrobelli, A. Systemic Activity of Inhaled Corticosteroid Treatment in Asthmatic Children: Corticotrophin Releasing Hormone Test., doi:10.1136/thorax.58.3.227.
 50. Chang, C. hoon; Cohn, L.A.; DeClue, A.E.; Liu, H.; Reiner, C.R. Oral Glucocorticoids Diminish the Efficacy of Allergen-Specific Immunotherapy in Experimental Feline Asthma. *Vet. J.* **2013**, *197*, 268–272, doi:10.1016/j.tvjl.2013.01.008.
 51. Hess, D.R. Aerosol Delivery Devices in the Treatment of Asthma. *Respir. Care* **2008**, *53*, 699–723.
 52. Byers, C.G.; Dhupa, N. Feline Bronchial Asthma: Treatment. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* **2005**, *27*, 426–432.
 53. Hochhaus, G. New Developments in Corticosteroids. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2004**, *1*, 269–274, doi:10.1513/pats.200402-007MS.
 54. Derendorf, H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Inhaled Corticosteroids in Relation to Efficacy and Safety. *Respir. Med.* **1997**, *91*, 22–28, doi:10.1016/S0954-6111(97)90102-5.
 55. Brus, R. Effects of High-Dose Inhaled Corticosteroids on Plasma Cortisol Concentrations in Healthy Adults. *Arch Intern Med* **1999**, *159*, 1903–1908.
 56. Daley-Yates, P.T.; Price, A.C.; Sisson, J.R.; Pereira, A.; Dallow, N. Beclomethasone Dipropionate: Absolute Bioavailability, Pharmacokinetics

- and Metabolism Following Intravenous, Oral, Intranasal and Inhaled Administration in Man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2001**, *51*, 400–409, doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01374.x.
57. Johnson, M.; Glaxo, F. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Inhaled Glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* **1996**, *97*, 169–176.
58. Sim, D.; Griffiths, A.; Armstrong, D.; Clarke, C.; Rodda, C.; Freezer, N. Adrenal Suppression from High-Dose Inhaled Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *Eur Respir J* **2003**, *21*, 633–636, doi:10.1183/09031936.03.00306302.
59. Högger, P.; Rohdewald, P. Binding Kinetics of Fluticasone Propionate to the Human Glucocorticoid Receptor. *Steroids* **1994**, *59*, 597–602, doi:10.1016/0039-128X(94)90054-X.
60. Reinero, C.R.; Decile, K.C.; Byerly, J.R.; Berghaus, R.D.; Walby, W.F.; Berghaus, L.J.; Hyde, D.M.; Schelegle, E.S.; Gershwin, L.J. Effects of Drug Treatment on Inflammation and Hyperreactivity of Airways and on Immune Variables in Cats with Experimentally Induced Asthma. *Am. J. Vet. Res.* **2005**, *66*, 1121–1127, doi:10.2460/ajvr.2005.66.1121.
61. Leemans, J.; Kirschvink, N.; Clercx, C.; Snaps, F.; Gustin, P. Effect of Short-Term Oral and Inhaled Corticosteroids on Airway Inflammation and Responsiveness in a Feline Acute Asthma Model. *Vet. J.* **2012**, *192*, 41–48, doi:10.1016/j.tvjl.2011.01.020.
62. McIvor, R.A.; Devlin, H.M.; Kaplan, A. Optimizing the Delivery of Inhaled Medication for Respiratory Patients: The Role of Valved Holding Chambers. *Can. Respir. J.* **2018**, *2018*, doi:10.1155/2018/5076259.
63. Laube, B.L.; Janssens, H.M.; De Jongh, F.H.C.; Devadason, S.G.; Dhand, R.; Diot, P.; Everard, M.L.; Horvath, I.; Navalesi, P.; Voshaar, T.; et al. What the Pulmonary Specialist Should Know about the New Inhalation Therapies. *Eur. Respir. J.* **2011**, *37*, 1308–1331, doi:10.1183/09031936.00166410.
64. Lavorini, F.; Fontana, G.A. Targeting Drugs to the Airways: The Role of Spacer Devices. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2009**, *6*, 91–102,

doi:10.1517/17425240802637862.

65. Vargo, C.L.; Banovic, F. Localized Demodicosis in a Dog After Fluticasone Propionate Treatment for Chronic Bronchitis. *Top. Companion Anim. Med.* **2021**, *45*, 100578, doi:10.1016/j.tcam.2021.100578.
66. Bizikova, P. Localized Demodicosis Due to Demodex Cati on the Muzzle of Two Cats Treated with Inhalant Glucocorticoids. *Vet. Dermatol.* **2014**, *25*, 22-e58, doi:10.1111/vde.12123.
67. Hirt, R.A. Felines Asthma Bronchiale - Überblick Und Neue Erkenntnisse. **2003**, *90*, 110–123.
68. Bolognin, M.; Kirschvink, N.; Leemans, J.; De Buscher, V.; Snaps, F.; Gustin, P.; Peeters, D.; Clercx, C. Characterisation of the Acute and Reversible Airway Inflammation Induced by Cadmium Chloride Inhalation in Healthy Dogs and Evaluation of the Effects of Salbutamol and Prednisolone. *Vet. J.* **2009**, *179*, 443–450, doi:10.1016/j.tvjl.2007.10.004.
69. De Simoi, V.; Schulz, B. Canine Eosinophilic Bronchopneumopathy. *Kleintierpraxis* **2018**, *63*, 475–488, doi:10.2377/0023-2076-63-475.
70. Kirschvink, N.; Leemans, J.; Delvaux, F.; Snaps, F.; Clercx, C.; Gustin, P. Bronchodilators in Bronchoscopy-Induced Airflow Limitation in Allergen-Sensitized Cats. *J. Vet. Intern. Med.* **2005**, *19*, 161–167, doi:10.1892/0891-6640(2005)19<161:BIBALI>2.0.CO;2.
71. Fernández-Parra, R.; Pey, P.; Reinero, C.; Malvè, M. Salbutamol Transport and Deposition in the Upper and Lower Airway with Different Devices in Cats : A Computational Fluid Dynamics Approach. *Animals* **2021**, *11*, 1–20.
72. Reinero, C.R.; Delgado, C.; Spinka, C.; DeClue, A.E.; Dhand, R. Enantiomer-Specific Effects of Albuterol on Airway Inflammation in Healthy and Asthmatic Cats. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2009**, *150*, 43–50, doi:10.1159/000210379.
73. Dhand, R.; Goode, M.; Reid, R.; Fink, J.B.; Fahey, P.J.; Tobin, M.J. Preferential Pulmonary Retention of (S)-Albuterol after Inhalation of Racemic Albuterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1999**, *160*, 1136–1141,

doi:10.1164/ajrccm.160.4.9812074.

74. Keir, S.; Page, C.; Spina, D. Bronchial Hyperresponsiveness Induced by Chronic Treatment with Albuterol: Role of Sensory Nerves. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2002**, *110*, 388–394, doi:10.1067/mai.2002.126661.
75. Cugell, D.W. Clinical Pharmacology and Toxicology of Ipratropium Bromide. *Am. J. Med.* **1986**, *81*, 18–22, doi:10.1016/0002-9343(86)90457-2.
76. Kips, J.C.; O'Connor, B.J.; Inman, M.D.; Svensson, K.; Pauwels, R.A.; O'Byrne, P.M. A Long-Term Study of the Antiinflammatory Effect of Low-Dose Budesonide plus Formoterol versus High-Dose Budesonide in Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *161*, 996–1001, doi:10.1164/ajrccm.161.3.9812056.
77. Eickelberg, O.; Roth, M.; Lörx, R.; Bruce, V.; Rüdiger, J.; Johnson, M.; Block, L.H. Ligand-Independent Activation of the Glucocorticoid Receptor by B₂-Adrenergic Receptor Agonists in Primary Human Lung Fibroblasts and Vascular Smooth Muscle Cells. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 1005–1010, doi:10.1074/jbc.274.2.1005.
78. Chung, K.F. The Complementary Role of Glucocorticosteroids and Long-Acting β -Adrenergic Agonists. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **1998**, *53*, 7–13, doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb04887.x.
79. Geller, D.E. Comparing Clinical Features of the Nebulizer, Metered-Dose Inhaler, and Dry Powder Inhaler. *Respir. Care* **2005**, *50*, 1313–1321, doi:10.1006/geno.1995.1140.
80. Wildhaber, J.H.; Dore, N.D.; Wilson, J.M.; Devadason, S.G.; LeSouëf, P.N. Inhalation Therapy in Asthma: Nebulizer or Pressurized Metered-Dose Inhaler with Holding Chamber? In Vivo Comparison of Lung Deposition in Children. *J. Pediatr.* **1999**, *135*, 28–33, doi:10.1016/S0022-3476(99)70323-9.
81. Dolovich, M.B.; Ahrens, R.C.; Hess, D.R.; Anderson, P.; Dhand, R.; Rau, J.L.; Smaldone, G.C.; Guyatt, G. Device Selection and Outcomes of Aerosol

- Therapy: Evidence-Based Guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* **2005**, *127*, 335–371, doi:10.1378/chest.127.1.335.
82. Chow, K.E.; Tyrrell, D.; Yang, M.; Abraham, L.A.; Anderson, G.A.; Mansfield, C.S. Scintigraphic Assessment of Deposition of Radiolabeled Fluticasone Delivered from a Nebulizer and Metered Dose Inhaler in 10 Healthy Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **2017**, *31*, 1849–1857, doi:10.1111/jvim.14832.
83. Hunt, L.W.; Frigas, E.; Butterfield, J.H.; Kita, H.; Blomgren, J.; Dunnette, S.L.; Offord, K.P.; Gleich, G.J. Treatment of Asthma with Nebulized Lidocaine: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2004**, *113*, 853–859, doi:10.1016/j.jaci.2004.02.039.
84. Ohnishi, T.; Kita, H.; Mayeno, A.N.; Okada, S.; Sur, S.; Broide, D.H.; Gleich, G.J. Lidocaine in Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF) Is an Inhibitor of Eosinophil-Active Cytokines. *Clin. Exp. Immunol.* **1996**, *104*, 325–331, doi:10.1046/j.1365-2249.1996.32737.x.
85. Decco, M.L.; Neeno, T.A.; Hunt, L.W.; O’Connell, E.J.; Yunginger, J.W.; Sachs, M.I. Nebulized Lidocaine in the Treatment of Severe Asthma in Children: A Pilot Study. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* **1999**, *82*, 29–32, doi:10.1016/S1081-1206(10)62656-7.
86. Nafe, L.A.; Guntur, V.P.; Dodam, J.R.; Lee-Fowler, T.M.; Cohn, L.A.; Reiner, C.R. Nebulized Lidocaine Blunts Airway Hyper-Responsiveness in Experimental Feline Asthma. *J. Feline Med. Surg.* **2013**, *15*, 712–716, doi:10.1177/1098612X13476705.
87. Kwok, P.C.L.; Chan, H.-K. Delivery of Inhalation Drugs to Children for Asthma and Other Respiratory Diseases. *Adv Drug Deliv Rev* **2014**, *73*, 83–88, doi:10.1016/j.addr.2013.11.007.
88. Levison, H.; Children, S. PEDIATRIC PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS Nebulized Albuterol in a c u t e Bronchiolitis. *History* **1990**, 2–6.

89. Mitchell, J.P.; Nagel, M.W. Valved Holding Chambers (VHCs) for Use with Pressurised Metered-Dose Inhalers (PMDIs): A Review of Causes of Inconsistent Medication Delivery. *Prim. Care Respir. J.* **2007**, *16*, 207–214, doi:10.3132/pcrj.2007.00034.
90. Vincken, W.; Levy, M.L.; Scullion, J.; Usmani, O.S.; Dekhuijzen, P.N.R.; Corrigan, C.J. Spacer Devices for Inhaled Therapy: Why Use Them, and How? *ERJ Open Res.* **2018**, *4*, 00065–02018, doi:10.1183/23120541.00065-2018.
91. Grossman, J. The Evolution of Inhaler Technology. *J. Asthma* **1994**, *31*, 55–64, doi:10.3109/02770909409056770.
92. Newman, S.P.; Millar, A.B.; Lennard-Jones, T.R.; Moren, F.; Clarke, S.W. Improvement of Pressurised Aerosol Deposition with Nebuhaler Spacer Device. *Thorax* **1984**, *39*, 935–941, doi:10.1136/thx.39.12.935.
93. Rubin, B.K.; Fink, J.B. Optimizing Aerosol Delivery by Pressurized Metered-Dose Inhalers. *Respir. Care* **2005**, *50*, 1191–1197.
94. Cohen, H.A.; Cohen, Z.; Pomeranz, A.S.; Czitron, B.; Kahan, E. Bacterial Contamination of Spacer Devices Used by Asthmatic Children. *J. Asthma* **2005**, *42*, 169–172, doi:10.1081/jas-54625.
95. Nikander, K.; Nicholls, C.; Denyer, J.; Pritchard, J. The Evolution of Spacers and Valved Holding Chambers. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **2014**, *27*, doi:10.1089/jamp.2013.1076.
96. Amirav, I.; Newhouse, M.T. Review of Optimal Characteristics of Face-Masks for Valved-Holding Chambers (VHCs). *Pediatr. Pulmonol.* **2008**, *43*, 268–274, doi:10.1002/ppul.20767.
97. Carranza Valencia, A.; Hirt, R.; Kampner, D.; Hiebl, A.; Tichy, A.; Rütthemann, P.; Pagitz, M. Comparison of Pulmonary Deposition of Nebulized 99m Technetium-Diethylenetriamine-Pentaacetic Acid through 3 Inhalation Devices in Healthy Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **2021**, *35*, 1080–1087, doi:10.1111/jvim.16064.
98. Trudell Medical International AeroKat* Für Katzen | Hat Ihre Katze Felines

- Asthma? Available online: <https://aerochamber.at/aerokat-fuer-katzen/> (accessed on 5 July 2021).
99. Cegla Medizintechnik RC-Animal-Chamber HUND | Inhalierhilfe Für Tiere Available online: <https://www.cegla.de/produkte/tiermedizin/rc-animal-chamber-hund> (accessed on 5 July 2021).
100. International Cat Care Inhaler Training Available online: <https://icatcare.org/inhaler-training/>.
101. Piérart, F.; Wildhaber, J.; Vrancken, I.; Devadason, S.; LE Souëf, P. Washing Plastic Spacers in Household Detergent Reduces Electrostatic Charge and Greatly Improves Delivery. *Eur Respir J* **1999**, *13*, 673–678.
102. O'Malley, C.A. Device Cleaning and Infection Control in Aerosol Therapy. *Respir. Care* **2015**, *60*, 917–930, doi:10.4187/respcare.03513.
103. Tay, E.T.; Needleman, J.P.; Avner, J.R. Nebulizer and Spacer Device Maintenance in Children with Asthma. *J. Asthma* **2009**, *46*, 153–155, doi:10.1080/02770900802538244.
104. Riquena, B.; Velloso Monte, L.D.F.; Lopes, A.J.; Da Silva-Filho, L.V.R.F.; Damaceno, N.; Da Silva Aquino, E.; Cauduro Marostica, P.J.; Ribeiro, J.D. Microbiological Contamination of Nebulizers Used by Cystic Fibrosis Patients: An Underestimated Problem. *J. Bras. Pneumol.* **2019**, *45*, 1–9, doi:10.1590/1806-3713/e20170351.
105. Cohen, H.A.; Kahan, E.; Cohen, Z.; Sarrell, M.; Beni, S.; Grosman, Z.; Ashkenazi, S. Microbial Colonization of Nebulizers Used by Asthmatic Children. *Pediatr. Int.* **2006**, *48*, 454–458, doi:10.1111/j.1442-200X.2006.02252.x.
106. Vassal, S.; Taamma, R.; Marty, N.; Sardet, A.; D'Athis, P.; Brémont, F.; Dalphin, M.L.; Plésiat, P.; Rault, G.; Thubert, J.; et al. Microbiologic Contamination Study of Nebulizers after Aerosol Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Am. J. Infect. Control* **2000**, *28*, 347–351, doi:10.1067/mic.2000.110214.
107. Ohki, M.; Hyo, Y.; Yoshiyama, Y.; Takano, H.; Takahata, J.; Suzuki, M.;

- Takeo, S.; Ogoshi, T.; Suzuki, K.; Takeuchi, K.; et al. Consensus Guidance of Nebulizer Therapy for Acute Rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* **2020**, *47*, 18–24, doi:10.1016/j.anl.2019.08.007.
108. De Vries, T.W.; Rienstra, S.R.; Van Der Vorm, E.R. Bacterial Contamination of Inhalation Chambers: Results of a Pilot Study. *J. Aerosol Med. Depos. Clear. Eff. Lung* **2004**, *17*, 354–356, doi:10.1089/jam.2004.17.354.
109. Cegla Medizintechnik Reinigungs-Und Desinfektionsanleitung RC-Animal Chamber Available online: <https://www.cegla.de/files/downloads/manuals/RC-Animal-Chamber-manual-de.pdf> (accessed on 5 July 2021).
110. Trudell Medical International Gebrauchsinformation AeroChamber Available online: <https://aerochamber.at/wp-content/uploads/2020/09/Gebrauchsinformation-AeroChamber-2020-print.pdf> (accessed on 5 July 2021).
111. Zuana, A. Della; Garcia, D. de O.; Juliani, R.C.T.P.; Silva Filho, L.V.R.F. da Effect That an Educational Program for Cystic Fibrosis Patients and Caregivers Has on the Contamination of Home Nebulizers. *J. Bras. Pneumol.* **2014**, *40*, 119–127, doi:10.1590/s1806-37132014000200004.
112. Klenk, F.K.; DeSimoi, V.; Wolf, G.; Schulz, B.S. Evaluation of Different Cleaning Methods for Feline Inhalation Chambers after Bacterial Contamination. *J. Feline Med. Surg.* **2021**, *23*, 181–184, doi:10.1177/1098612X2091335

III. PUBLIKATION

Klenk FK, De Simoi V, Zablotski Y, Ballhausen BD, Wolf G, Schulz B. Bacterial Contamination of Inhalation Chambers Used for Cats and Dogs with Chronic Airway Diseases. *Pathogens* 2023, 12, 275.

<https://doi.org/10.3390/pathogens12020275>



Article

Bacterial Contamination of Inhalation Chambers Used for Cats and Dogs with Chronic Airway Diseases

Friederike Karoline Klenk ^{1,*}, Vanessa De Simoi ¹, Yury Zablotski ¹, Bianca Désirée Ballhausen ², Georg Wolf ³ and Bianka Schulz ¹

¹ Clinic of Small Animal Medicine, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig Maximilians University of Munich, 80539 Munich, Germany

² Anicura Small Animal Clinic Haar, 85540 Haar, Germany

³ Institute for Infectious Diseases and Zoonoses, Ludwig Maximilians University of Munich, 80539 Munich, Germany

* Correspondence: klenk.friederike@gmail.com

Abstract: Inhalation chambers (ICs) are regularly used in veterinary medicine for the inhalative treatment of chronic respiratory diseases in dogs and cats. Since therapy is usually required lifelong and daily, devices are frequently in use. The aim of this study was to identify bacterial contamination of ICs used for cats and dogs in relation to the applied cleaning measures. Swabs from ICs of 66 cats and 19 dogs with chronic airway diseases were obtained using a standardized protocol and subsequently cultured. A questionnaire was completed by the pet owners regarding the history of their pet's illness and applied device cleaning measures. Overall, 64% (54/86) of the ICs were found to be contaminated; the mask was significantly ($p < 0.001$) more often contaminated than other device parts. Most cultured bacteria were environmental contaminants; however, some harbored pathogenic potential. Cleaning frequency and method did not significantly influence the presence of contamination. Bacterial contamination of ICs, used for cats and dogs, is common but is not significantly influenced by the type or frequency of cleaning. To avoid potential infection by opportunistic bacteria, the instruction of pet owners regarding the maintenance of the ICs is recommended.

Keywords: inhalation therapy; asthma; spacer devices; cleaning methods



Citation: Klenk, F.K.; De Simoi, V.; Zablotski, Y.; Ballhausen, B.D.; Wolf, G.; Schulz, B. Bacterial

Contamination of Inhalation Chambers Used for Cats and Dogs with Chronic Airway Diseases.

Pathogens **2023**, *12*, 275. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020275>

Academic Editor:
Daniëlle Gunn-Moore

Received: 30 December 2022
Revised: 5 February 2023
Accepted: 6 February 2023
Published: 8 February 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Chronic diseases of the lower airways are common in dogs and cats [1–3]. Feline asthma and feline chronic bronchitis are thought to affect at least 1% of the feline population [4,5]. In dogs, chronic bronchitis is considered one of the most common chronic respiratory diseases [3,6]. Especially in younger dogs, canine eosinophilic bronchopneumopathy represents a common chronic inflammatory respiratory condition [7].

Even though the etiology and pathophysiology of these chronic airway diseases are thought to be different, long-term therapy for all the above-mentioned conditions is similar, since the mainstay of drug therapy is glucocorticoids [8–10]. In dogs and cats, these were commonly administered orally or by injection [1,11].

In human medicine, the treatment of chronic respiratory diseases such as bronchial asthma and chronic bronchitis has been intensively investigated, and effective treatment strategies have been developed [12,13]. Inhaled therapy has been successfully used in human medicine for decades and is suggested to be the gold-standard treatment for patients with asthma or other chronic obstructive airway diseases [14,15]. Due to remaining concerns about possible side effects associated with long-term glucocorticoid therapy and coordination difficulties, especially in infants and children, improvement in aerosol delivery has been pursued through the development of inhalation aids such as spacers and valved holding chambers (VHC), hereafter referred to as inhalation chambers (ICs) [16–18]. The IC is used as an accessory device to pressurized metered dose inhalers, which contain

aerosolized drugs such as glucocorticoids or bronchodilators [19,20]. The additional space between the metered dose inhaler and the patient, through the IC, reduces the particle size and velocity of the aerosol and eliminates the need to coordinate the spray actuation and inspiration [21–23]. The reduction in particle size results in more therapeutically effective small particles being able to reach deep into the airway and larger particles remaining in the ICs instead of being deposited in the oropharynx, thereby reducing local side effects [14,21,24]. Through the use of ICs, originally intended for use by children and infants, the inhalative application of corticosteroids is also possible for animals [11,25,26]. For this purpose, ICs, in combination with facemasks, have been developed for veterinary use [27,28]. Targeting drugs directly to the airways instead of systemic application aims to reduce side effects arising from long-term glucocorticoid administration while preserving local therapeutic effects [2,29,30].

Since ICs are permanently in use, come in contact with mucous membranes, and are usually not kept in a sterile environment, the question about possible bacterial contamination and the necessity of preventive cleaning measures arises [24,31]. Manufacturers of ICs recommend regularly cleaning the devices and replacing them after one year of use [32,33]. However, to date, it has not been investigated whether bacterial contamination is common in devices used in veterinary medicine, and if cleaning measures might have an impact on contamination.

Therefore, the objective of this study was to evaluate the degree of bacterial contamination in ICs used for cats and dogs in relation to the cleaning measures applied by the owners.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Animals

In this prospective study, 85 ICs of client-owned cats ($n = 66$) and dogs ($n = 19$) were sampled. ICs of two different manufacturers that are commonly available in Germany were evaluated for bacterial contamination. For cats, devices included AeroKat[®] ($n = 53$) (Trudell Medical International, London, ON, Canada) and RC Animal Chamber[®] ($n = 12$) (Cegla Medizintechnik GmbH & Co. KG, Montabaur, Germany). For dogs, AeroDawg[®] ($n = 12$) (Trudell Medical International, London, ON, Canada) and RC Animal Chamber[®] ($n = 7$) (Cegla Medizintechnik GmbH & Co. KG, Montabaur, Germany) were sampled.

Inclusion criteria were regular use of one of the above-mentioned spacer devices over a period of at least one month before sampling.

2.2. Sample Collection

Three samples were collected from each IC according to a standardized protocol. For this purpose, sterile swabs with nutrient medium (Amies Transportmedium[®], Sarstedt, Nuebrecht, Germany) were used. The samples were taken from the spacer itself, making two rotations through the inside of the chamber with one swab. The second sample was taken with another swab from the valve level, performing one rotation from the chamber side, the other from the mask side. The third sample was taken with a swab from the mask, making two rotations through the inside of the facemask.

All samples were collected by previously instructed personnel; in 83/85 cases, these were veterinarians. Only two AeroKat ICs were sampled by the cat owners themselves, who had received detailed instructions about the sampling protocol in advance.

Every sample was sent to the Department of Bacteriology and Mycology of the Institute for Infectious Diseases and Zoonoses of LMU University of Munich for cultivation within 48 h after sampling.

2.3. Bacteriological Examination

The samples were applied to culture media using standard techniques. Culture media included Bordetella Agar (Difco[™] Bordet Gengou Agar Ref#248200, Becton Dickinson, Le Pont de Claix, France (BD) with 15% sheep blood), BBL[™] Columbia Agar with 5% sheep

blood (Ref# 211124, BD) and BBL™ Columbia colistin nalidixic acid (CNA) agar with 5% sheep blood (Ref 212104, BD) in order to provide appropriate media for a variety of aerobic bacterial species.

The inoculated agar plates were incubated at 36–38 °C and examined for bacterial growth after 24, 48, and 72 h. Bacterial growth was semiquantitatively assessed. Degree of contamination was defined as negligible (<10 colony forming units (CFU)), moderate (10–50 CFU), or severe (>50 CFU). If bacterial growth was identified, bacterial species were further classified using matrix-assisted laser desorption time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF, Microflex LT and MALDI Biotyper Identification-Software 3.1, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany; Library: Bruker Taxonomy Tree (8599 Spectra)).

2.4. Owner Questionnaire

At the time of sampling, owners completed a questionnaire about the use and maintenance of their pet's inhalation device. The questionnaire consisted of three sections. The first section included general questions about the IC, including product type, duration of use, potential replacement of the IC, and drug formulation used with the device.

In the second section, owners had to answer questions about the animal's airway disease, including potential infections that occurred under inhalation therapy.

In the third section, owners had to specify their cleaning routine, including method and frequency of cleaning and drying the device.

2.5. Statistical Analysis

Data were collected and analyzed with Microsoft Excel (V16.65). For statistical analysis of contaminated device parts, association between duration of use, and presence of contamination, as well as association between cleaning frequency and presence of contamination, the chi-square test was used. Fisher's exact test was performed using SPSS (IBM SPSS Statistics, V 28.0.1.1 (14)) and was applied for nominal data with sample size of less than 5. Therefore, the test was used to evaluate if a relationship between cleaning method and presence of contamination was present and for assessment of an association between cleaning frequency and degree of contamination. Significance level was set at $p < 0.05$ for all comparisons. Graphs were plotted using Microsoft PowerPoint (V16.65).

3. Results

3.1. Sample Population

Samples were taken from devices used in 66 cats and 19 dogs. Feline asthma was the most common diagnosis in cats (57/66; 86.4%), followed by feline chronic bronchitis (7/66; 10.6%). Other indications for inhalation therapy included chronic rhinitis and not further investigated chronic cough (one each; 3.0%). In dogs, eosinophilic bronchopneumopathy was the most common disease (10/19; 52.6%), followed by canine chronic bronchitis (5/19; 26.3%). Other diseases (4/19; 21.0%) were bronchiectasis, tracheal collapse, and not further investigated chronic cough.

3.2. Presence of Contamination

In total, 54 of 85 sampled devices were found to be contaminated (64.0%). In the canine samples, 16/19 (84.2%) devices, and in the feline samples, 38/66 (57.6%) devices were contaminated, respectively. Among the contaminated devices, 30/54 (55.5%) showed negligible, 18/54 (33.3%) moderate, and 6/54 (11.1%) severe bacterial growth. Most prone to contamination was the mask, which was contaminated in 46/54 (85.2%) contaminated devices, followed by the chamber in 23/54 (42.6%) and the adapter in 20/54 (37.0%) cases. The mask was significantly more frequently contaminated than the adapter ($p < 0.001$) or the chamber ($p < 0.001$).

3.3. Isolated Microorganisms

Bacteria are displayed in Table 1 according to their taxonomic families and species for a better overview. In most samples, multiple microbial species could be identified. *Staphylococcus* spp. were the predominant bacteria, followed by *Acinetobacter* spp., *Micrococcus* spp., and *Bacillus* spp.

Table 1. Isolated bacteria.

Family	Genus	Number (%) of Isolates
<i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.	50 (30.9)
<i>Moraxellaceae</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	19 (11.8)
	<i>Moraxella</i> spp.	4 (2.5)
<i>Micrococcaceae</i>	<i>Micrococcus</i> spp.	14 (8.6)
	<i>Rothia</i> spp.	3 (1.8)
	<i>Kocuria</i> spp.	4 (2.5)
	<i>Pseudarthrobacter</i> spp.	3 (1.8)
<i>Bacillaceae</i>	<i>Bacillus</i> spp.	14 (8.6)
	<i>Alkalihalobacillus</i> spp.	1 (0.6)
	<i>Lysinibacillus</i> spp.	1 (0.6)
	<i>Priestria</i> spp.	1 (0.6)
<i>Pseudomonadaceae</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.	7 (4.3)
<i>Microbacteriaceae</i>	<i>Pseudoclavibacter</i> spp.	1 (0.6)
	<i>Microbacterium</i> spp.	1 (0.6)
<i>Caulobacteriaceae</i>	<i>Brevundimonas</i> spp.	2 (1.2)
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	1 (0.6)
	<i>Leclercia</i> spp.	1 (0.6)
<i>Enterococcaceae</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	2 (1.2)
Others		16 (9.9)
Bacteria without further differentiation		14 (8.6)
Fungi/hyphae		3 (1.8)

3.4. Device Use and Maintenance

Pet owners specified their cleaning frequencies as daily, after every use respectively (12/85; 14.1%), weekly (35/85; 41.2%), monthly (16/85; 18.8%), or less common/never (22/85; 25.8%). There was no association between the frequency of cleaning and contamination of the device (Table 2).

Table 2. Contamination of inhalation chambers by frequency of cleaning ($n = 85$).

Cleaning Frequency	Presence of Contamination		Total Number	p -Value
	Contaminated	Clean		
daily/after every use	8	4	12	0.72
weekly	20	14	34	
monthly	10	7	17	
less common/never	16	6	22	

Furthermore, the degree of contamination did not significantly differ with regard to the frequency of cleaning ($p = 0.06$); results are shown in Table 3.

Table 3. Degree of contamination in inhalation chambers by frequency of cleaning ($n = 85$).

Cleaning Frequency	Degree of Contamination				p -Value
	Not Contaminated	Negligible	Moderate	Severe	
daily/after every use	4	2	3	3	0.06
weekly	14	16	4	0	
monthly	7	3	5	2	
less common/never	6	9	6	1	

Regarding the duration of use of the IC, owners reported that 19 devices had been in use for less than six months (22.3%), 20 between six months and one year (23.5%), and 46 for more than one year (54.1%). There was no statistically significant association between the presence of contamination and the duration of use of the device ($p = 0.99$).

Finally, the cleaning method was evaluated in context with the presence of contamination; results are shown in Figure 1.

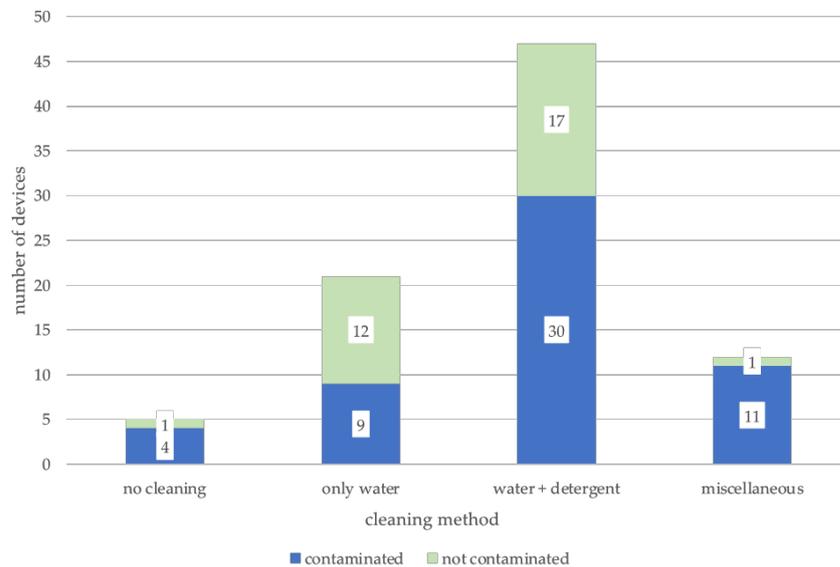


Figure 1. Presence of contamination, depending on cleaning method. Number of contaminated and clean devices in green and blue is shown for each cleaning method. Miscellaneous summarizes individual cleaning methods. Contamination did not significantly differ among the evaluated cleaning methods ($p = 0.07$).

Most owners stated that they cleaned with water and dishwashing detergent (47/85; 55.3%), followed by water only (21/85; 24.7%), miscellaneous methods (12/85; 14.1%), and owners who reported never cleaning their pet's device (5/85; 5.9%). The applied cleaning method had no significant impact on the presence of contamination in the samples ($p = 0.07$).

4. Discussion

To the authors' knowledge, this is the first study evaluating bacterial contamination of inhalation devices in veterinary medicine so far.

In the present study, 64% of the sampled devices were contaminated. The contamination rate of the masks was significantly higher than the contamination of the adapter and chamber. Since the mask comes in contact with the patient's muzzle and the surrounding environment, a higher contamination of this part was expected. In the case reports of two cats and a dog, local demodicosis of the skin area, which came in contact with a facemask, occurred after therapy with inhalative glucocorticoids, presumably due to local immunosuppression [34,35]. In addition, it seems possible that contact with a mask contaminated with potentially pathogenic bacteria might also be a source of skin or wound infections. Since masks are usually made of silicon and do not have antistatic coating as some chambers do, more intensive cleaning or even disinfection of this part could be

a possibility to avoid local infection induced by local immunosuppressive effects of the inhalative glucocorticoids.

Most bacterial species isolated in this study account as commensals of the skin or bacteria commonly found in the environment; therefore, their isolation from the IC is not surprising. Human and pet skin come in contact with the device during use, as well as the nose and muzzle of the patient, which are covered by the mask. The most common contaminants were *Staphylococcus* (*S.*) spp., isolated from 50 samples; among them, *S. hominis* was most frequently detected, followed by *S. epidermidis* and *S. pseudintermedius*. *S. hominis* and *S. epidermidis* are part of the resident skin flora in humans [36]. *Staphylococci*, especially *S. epidermidis*, has also been recognized as a main component of the canine and feline nasal and skin microbiota [37–39]. *S. pseudintermedius*, which was isolated from five devices, is a commensal of the skin, but is also considered potentially pathogenic, causing otitis externa and skin or urinary tract infections in susceptible dogs and cats [40,41]. *Micrococcaceae* were the second most common bacteria isolated, closely followed by *Moraxcellaceae* in this study. *Micrococcus* spp. are commonly isolated from the skin of dogs and cats. Among the *Moraxcellaceae*, *Moraxella* spp. belong to the predominant commensal species of the oral and nasal cavity in cats and dogs; *Acinetobacter* spp. are also described as a regular component of the canine nasal and skin microbiota [37–39,42,43]. *Bordetella* species could not be identified in any of the samples. *Bordetella bronchiseptica* is considered a primary pathogen of the respiratory tract in cats and dogs, involved in various respiratory tract diseases [44,45]. The duration of environmental persistence has not been conclusively investigated for this pathogen, but is thought to last at least 10 days [44]. Furthermore, *Pseudomonas* spp. were detected in seven samples. This organism can be found ubiquitous in the environment as well as in low numbers on the skin and in the airways of healthy animals [37,38,46,47]. However, *Pseudomonas* spp. are also considered one of the main species involved in cats with rhinitis [48].

The presence of microbial contamination in inhalation equipment has especially been studied in human cystic fibrosis patients, since respiratory infections are the primary cause of death in these patients [49–52]. In addition, there are some studies that evaluated the bacterial contamination of nebulizers and spacers used by human patients with asthma. Cohen and coworkers found 35.5% of the spacers used by asthmatic children to be contaminated. Some of the isolated bacteria were considered potentially pathogenic, including *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, and *Klebsiella pneumoniae*. In contrast to our study, in that investigation, device samples with less than 10 colony-forming units were defined as clean [53]. In a similar study evaluating the contamination of nebulizers used by asthmatic children, 66.7% of the nebulizers were found to be contaminated with microorganisms, predominantly *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* [54]. Lower numbers of 38% contaminated spacer devices were detected in another study evaluating the contamination of spacer devices used by children with asthma. However, only device samples with over 50 colony-forming units were defined as contaminated. In that study, predominantly environmental bacteria, most often *Bacillus* spp. were detected [55]. Most isolated bacteria in the present study are considered environmental inhabitants or a regular part of the nasal, oral, or cutaneous microbiome in dogs and cats. This leads to the assumption that the bacteria originated from the patient itself or its direct surroundings. Nevertheless, overexposure to potentially pathogenic bacteria might affect the patient's health, especially for chronically ill patients. It is known that dysbiosis of the microbiome can lead to an increase in opportunistic pathogenic bacteria, leading to secondary infections [48]. Secondary bacterial infections might promote exacerbations of chronic respiratory diseases due to increased respiratory stress [56]. If reinfection through contaminated inhalation equipment is possible, and if the use of contaminated equipment promotes disease, exacerbations cannot be proven with certainty so far. In human medicine, studies have been performed to evaluate if contamination of inhalation devices is linked to insufficient asthma control. It could be shown that contamination of the devices and frequency of cleaning had no impact on the course of the disease [57,58]. In the present study, disease control had not been investigated, but would be an interesting aspect to include in future studies.

In the present study, the cleaning frequency did not significantly influence the presence or degree of bacterial contamination. ICs were regarded as contaminated, even if only low numbers of <10 CFU were detected. Samples with 10–50 CFU were defined as moderately contaminated, and those with >50 CFU as severely contaminated. In a veterinary study evaluating the contamination of breathing systems used during anesthesia, only very low numbers of bacteria, <10 CFU per sampling site, could be found, and the amount did not increase over the two-month study period [59]. A human study reported similar results in anesthesia systems, with an average of 1–9 CFU detected at every sampling site [60]. Even though breathing systems used in anesthesia differ greatly from the ICs studied here, we chose to take even those ICs with negligible, very mild contamination (<10 CFU) into account as contaminated. Since this study is the first in the veterinary field to examine the bacterial contamination of inhalation chambers, we chose this classification of the degree of contamination to provide a comprehensive overview of the results.

In the questionnaire used in this study, only 5.1% of the pet owners reported signs of a bacterial respiratory tract infection during inhalation therapy. However, it should be noted that most owners could not differentiate between respiratory signs due to a secondary infection of the airways and their pets' chronic respiratory signs because of the underlying disease; therefore, secondary bacterial infections might have been underdiagnosed in some cases. In addition, owners who reported a secondary bacterial infection during inhalation therapy might have mistaken the signs of disease exacerbation for a secondary infection.

The duration of IC use had no impact on the presence of contamination either; however, manufacturers of spacer devices suggest annual replacement of the chambers. Looking at the results of this study, replacement does not seem necessary to avoid contamination, but might be advisable to maintain sufficient IC function.

Proper drying of nebulizers and spacers resulted in lower contamination rates in human studies, presumably because Gram-negative bacteria, frequently colonizing the environment, less commonly survive in dry environments [52–54]. Insufficient drying of the ICs might be an explanation for a slightly higher contamination rate, regarding absolute numbers, observed in the chambers that were cleaned daily or after every use (66.7%) compared with those only cleaned once a week (58.8%). Another explanation would be more frequent use of the more frequently cleaned devices resulting in greater exposure to environmental bacteria [55].

The limitations of this study were a relatively small sample size and the unknown reliability of the clients' answers in the questionnaire. In addition, even if the clients were asked not to change their cleaning habits before sampling, it cannot be excluded that some might have cleaned differently or more intensively prior to sampling. Furthermore, defining ICs with very low numbers of isolated bacteria (<10 CFU) as contaminated might have led to overreporting of bacterial contamination. It must be taken into account that such minor bacterial growth could also be due to contamination during the sample collection and handling process and, therefore, might not represent the actual degree of contamination appropriately. Further studies that build on the results of this study could use duplicate or triplicate sampling protocols to exclude accidental contamination occurring in the sample handling process and narrow down the actual amount of contamination and type of bacteria more precisely.

5. Conclusions

Although ICs used for cats and dogs are commonly contaminated with bacteria, most are predominantly commensals of the regular cutaneous, nasal, and oral microbiome. The role of contaminated spacers in disease control and prevention of exacerbations currently remains unclear. Nevertheless, proper spacer maintenance and cleaning are advised, not only to reduce the risk of exposure to potential pathogens, but also to maintain adequate spacer function.

Only 28% of pet owners cleaned their devices according to manufacturers' instructions. Clients should be instructed by their veterinarians about the proper use and maintenance of the device to ensure optimal drug delivery and patient safety.

Author Contributions: Conceptualization, F.K.K. and B.S.; methodology, F.K.K., V.D.S., G.W. and B.S.; validation, F.K.K. and B.S.; formal analysis, F.K.K. and Y.Z.; investigation, F.K.K., V.D.S., B.D.B. and B.S.; resources, F.K.K., V.D.S., B.D.B. and B.S.; data curation, F.K.K.; writing—original draft preparation, F.K.K. and B.S.; writing—review and editing, F.K.K., B.S., V.D.S., B.D.B., G.W. and Y.Z.; visualization, F.K.K.; supervision, B.S.; project administration, B.S.; funding acquisition, B.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article. All materials and laboratory costs were provided by the Clinic of Small Animal Medicine, LMU University of Munich.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Ethical Committee of the Faculty of Veterinary Medicine, LMU University of Munich, No. AZ 266-30-04-2021.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The authors confirm that all data analyzed in the study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declared no potential conflict of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Reiner, C.R.; Brownlee, L.; Decile, K.C.; Seguin, B.; Berghaus, R.D.; Nelson, R.W.; Gershwin, L.J. Inhaled Flunisolide Suppresses the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis, but Has Minimal Systemic Immune Effects in Healthy Cats. *J. Vet. Intern. Med.* **2006**, *20*, 57–64. [\[CrossRef\]](#)
2. Galler, A.; Shibly, S.; Bilek, A.; Hirt, R.A. Inhaled Budesonide Therapy in Cats with Naturally Occurring Chronic Bronchial Disease (Feline Asthma and Chronic Bronchitis). *J. Small Anim. Pract.* **2013**, *54*, 531–536. [\[CrossRef\]](#)
3. Dhillon, K.S.; Kaur, S.J. Diagnosis and Management of Canine Chronic Bronchitis: A Review. *J. Entomol. Zool. Stud.* **2020**, *8*, 1102–1105.
4. Cohn, L.A.; DeClue, A.E.; Cohen, R.L.; Reiner, C.R. Effects of Fluticasone Propionate Dosage in an Experimental Model of Feline Asthma. *J. Feline Med. Surg.* **2010**, *12*, 91–96. [\[CrossRef\]](#)
5. Trzil, J.E.; Reiner, C.R.; Trzil, J.E.; Reiner, C.R. Update on Feline Asthma. *Vet. Clin. Small Anim.* **2014**, *44*, 91–105. [\[CrossRef\]](#)
6. McKiernan, B.C. Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Bronchitis: Twenty Years of Experience. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **2000**, *30*, 1267–1278. [\[CrossRef\]](#)
7. Canonne, A.M.; Bolen, G.; Peeters, D.; Billen, F.; Clercx, C. Long-Term Follow-up in Dogs with Idiopathic Eosinophilic Bronchopneumopathy Treated with Inhaled Steroid Therapy. *J. Small Anim. Pract.* **2016**, *57*, 537–542. [\[CrossRef\]](#)
8. Casamian-Sorrosal, D.; Silvestrini, P.; Blake, R.; Kortum, A.; Watson, P.J.; Martinez, Y.; Lopez Alvarez, J.; Keegan, S. Clinical Features and Long-Term Follow-up of 70 Cases of Canine Idiopathic Eosinophilic Lung Disease. *Vet. Rec.* **2020**, *187*, 14–17. [\[CrossRef\]](#)
9. Bexfield, N.H.; Foale, R.D.; Davison, L.J.; Watson, P.J.; Skelly, B.J.; Herrtage, M.E. Management of 13 Cases of Canine Respiratory Disease Using Inhaled Corticosteroids. *J. Small Anim. Pract.* **2006**, *47*, 377–382. [\[CrossRef\]](#)
10. Garrity, S.; Lee-Fowler, T.; Reiner, C. Feline Asthma and Heartworm Disease: Clinical Features, Diagnostics and Therapeutics. *J. Feline Med. Surg.* **2019**, *21*, 825–834. [\[CrossRef\]](#)
11. Mardell, E. Investigation and Treatment of Feline Chronic Bronchial Disease. *Practice* **2007**, *29*, 138–146. [\[CrossRef\]](#)
12. Rubin, B.K.; Fink, J.B. The Delivery of Inhaled Medication to the Young Child. *Pediatr. Clin. N. Am.* **2003**, *50*, 717–731. [\[CrossRef\]](#)
13. Grossman, J. The Evolution of Inhaler Technology. *J. Asthma* **1994**, *31*, 55–64. [\[CrossRef\]](#)
14. McIvor, R.A.; Devlin, H.M.; Kaplan, A. Optimizing the Delivery of Inhaled Medication for Respiratory Patients: The Role of Valved Holding Chambers. *Can. Respir. J.* **2018**, *2018*, 5076259. [\[CrossRef\]](#)
15. Lavorini, F.; Fontana, G.A. Targeting Drugs to the Airways: The Role of Spacer Devices. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2009**, *6*, 91–102. [\[CrossRef\]](#)
16. Amirav, I.; Newhouse, M.T. Aerosol Therapy with Valved Holding Chambers in Young Children: Importance of the Facemask Seal. *Pediatrics* **2001**, *108*, 389–394. [\[CrossRef\]](#)
17. Everard, M.L.; Clark, A.R.; Milner, A.D. Drug Delivery from Holding Chambers with Attached Facemask. *Arch. Dis. Child.* **1992**, *67*, 580–585. [\[CrossRef\]](#)
18. Hochhaus, G. New Developments in Corticosteroids. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2004**, *1*, 269–274. [\[CrossRef\]](#)

19. Venema, C.; Patterson, C. Feline Asthma—What’s New and Where Might Clinical Practice Be Heading? *J. Feline Med. Surg.* **2010**, *12*, 681–692. [CrossRef]
20. Laube, B.L.; Janssens, H.M.; De Jongh, F.H.C.; Devadason, S.G.; Dhand, R.; Diot, P.; Everard, M.L.; Horvath, I.; Navalesi, P.; Voshaar, T.; et al. What the Pulmonary Specialist Should Know about the New Inhalation Therapies. *Eur. Respir. J.* **2011**, *37*, 1308–1331. [CrossRef]
21. Kwok, P.C.L.; Chan, H.-K. Delivery of Inhalation Drugs to Children for Asthma and Other Respiratory Diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2014**, *73*, 83–88. [CrossRef]
22. Mitchell, J.P.; Nagel, M.W. Valved Holding Chambers (VHCs) for Use with Pressurised Metered-Dose Inhalers (PMDIs): A Review of Causes of Inconsistent Medication Delivery. *Prim. Care Respir. J.* **2007**, *16*, 207–214. [CrossRef]
23. Nikander, K.; Nicholls, C.; Denyer, J.; Pritchard, J. The Evolution of Spacers and Valved Holding Chambers. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **2014**, *27*, S-4-S-23. [CrossRef]
24. Vincken, W.; Levy, M.L.; Scullion, J.; Usmani, O.S.; Dekhuijzen, P.N.R.; Corrigan, C.J. Spacer Devices for Inhaled Therapy: Why Use Them, and How? *ERJ Open Res.* **2018**, *4*, 00065-2018. [CrossRef]
25. Padrid, P. Feline Asthma: Diagnosis and Treatment. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **2000**, *30*, 1279–1293. [CrossRef]
26. Carranza Valencia, A.; Hirt, R.; Kampner, D.; Hiebl, A.; Tichy, A.; Rütthemann, P.; Pagitz, M. Comparison of Pulmonary Deposition of Nebulized 99m Technetium-Diethylenetriamine-Pentaacetic Acid through 3 Inhalation Devices in Healthy Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **2021**, *35*, 1080–1087. [CrossRef]
27. Trudell Medical International Trudell Medical Animal Health. Available online: <https://www.trudellmed.com/trudell-animal-health> (accessed on 8 August 2021).
28. Cegla Medizintechnik RC-Animal-Chamber. Available online: <https://www.rc-animal-chamber.de/> (accessed on 8 August 2021).
29. Cohn, L.A.; DeClue, A.E.; Reiner, C.R. Endocrine and Immunologic Effects of Inhaled Fluticasone Propionate in Healthy Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **2008**, *22*, 37–43. [CrossRef]
30. Rozanski, E.A.; Bach, J.F.; Shaw, S.P.P. Advances in Respiratory Therapy. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **2007**, *37*, 963–974. [CrossRef]
31. O’Malley, C.A. Device Cleaning and Infection Control in Aerosol Therapy. *Respir. Care* **2015**, *60*, 917–930. [CrossRef]
32. Trudell Medical International Instructions for Use AeroKat and AeroDawg. Available online: https://www.trudellanimalhealth.com/sites/default/files/documents/Instructions_for_Use_AeroKat_and_AeroDawg_2019.pdf (accessed on 8 August 2021).
33. Cegla Medizintechnik Reinigungs-Und Desinfektionsanleitung RC-Animal Chamber. Available online: <https://www.cegla.de/files/downloads/manuals/RC-Animal-Chamber-manual-de.pdf> (accessed on 5 July 2021).
34. Bizikova, P. Localized Demodicosis Due to Demodex Cat on the Muzzle of Two Cats Treated with Inhalant Glucocorticoids. *Vet. Dermatol.* **2014**, *25*, 222.e58. [CrossRef]
35. Vargo, C.L.; Banovic, F. Localized Demodicosis in a Dog After Fluticasone Propionate Treatment for Chronic Bronchitis. *Top. Companion Anim. Med.* **2021**, *45*, 100578. [CrossRef]
36. Brown, M.M.; Horswill, A.R. *Staphylococcus epidermidis*-Skin Friend or Foe? *PLoS Pathog.* **2020**, *16*, e1009026. [CrossRef]
37. Weese, J.S. The Canine and Feline Skin Microbiome in Health and Disease. *Vet. Dermatol.* **2013**, *24*, 137–146. [CrossRef]
38. Hoffmann, A.R.; Patterson, A.P.; Diesel, A.; Lawhon, S.D.; Ly, H.J.; Stephenson, C.E.; Mansell, J.; Steiner, J.M.; Dowd, S.E.; Olivry, T.; et al. The Skin Microbiome in Healthy and Allergic Dogs. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e83197. [CrossRef]
39. Tress, B.; Dorn, E.S.; Suchodolski, J.S.; Nisar, T.; Ravindran, P.; Weber, K.; Hartmann, K.; Schulz, B.S. Bacterial Microbiome of the Nose of Healthy Dogs and Dogs with Nasal Disease. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0176736. [CrossRef]
40. Priyantha, R.; Gaunt, M.C.; Rubin, J.E. Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus Pseudintermedius* Colonizing Healthy Dogs in Saskatoon, Canada. *Can. Vet. J.* **2016**, *57*, 65–69.
41. Rubin, J.E.; Ball, K.R.; Chirino-Trejo, M. Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus Aureus* and *Staphylococcus Pseudintermedius* Isolated from Various Animals. *Can. Vet. J.* **2011**, *52*, 162–164.
42. Sturgeon, A.; Pinder, S.L.; Costa, M.C.; Weese, J.S. Characterization of the Oral Microbiota of Healthy Cats Using Next-Generation Sequencing. *Vet. J.* **2014**, *201*, 223–229. [CrossRef]
43. Dorn, E.S.; Tress, B.; Suchodolski, J.S.; Nisar, T.; Ravindran, P.; Weber, K.; Hartmann, K.; Schulz, B.S. Bacterial Microbiome in the Nose of Healthy Cats and in Cats with Nasal Disease. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0180299. [CrossRef]
44. Egberink, H.; Addie, D.; Belák, S.; Boucraut-Baralon, C.; Frymus, T.; Gruffydd-Jones, T.; Hartmann, K.; Hosie, M.J.; Lloret, A.; Lutz, H.; et al. Bordetella Bronchiseptica Infection in Cats ABCD Guidelines on Prevention and Management. *J. Feline Med. Surg.* **2009**, *11*, 610–614. [CrossRef]
45. Taha-Abdelaziz, K.; Bassel, L.L.; Harness, M.L.; Clark, M.E.; Register, K.B.; Caswell, J.L. Cilia-Associated Bacteria in Fatal Bordetella Bronchiseptica Pneumonia of Dogs and Cats. *J. Vet. Diagn. Investig.* **2016**, *28*, 369–376. [CrossRef]
46. Foster, S.F.; Martin, P. Lower Respiratory Tract Infections in Cats. Reaching beyond Empirical Therapy. *J. Feline Med. Surg.* **2011**, *13*, 313–332. [CrossRef]
47. Windsor, R.C.; Johnson, L.R. Canine Chronic Inflammatory Rhinitis. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* **2006**, *21*, 76–81. [CrossRef]
48. Meepoo, W.; Jaroensong, T.; Pruksakorn, C.; Rattanasrisomporn, J. Investigation of Bacterial Isolations and Antimicrobial Susceptibility of Chronic Rhinitis in Cats. *Animals* **2022**, *12*, 1572. [CrossRef]
49. Blau, H.; Mussaffi, H.; Mei Zahav, M.; Prais, D.; Livne, M.; Cziton, B.M.; Cohen, H.A. Microbial Contamination of Nebulizers in the Home Treatment of Cystic Fibrosis. *Child. Care. Health Dev.* **2007**, *33*, 491–495. [CrossRef]

50. Vassal, S.; Taamma, R.; Marty, N.; Sardet, A.; D'Athis, P.; Brémont, F.; Dalphin, M.L.; Plésiat, P.; Rault, G.; Thubert, J.; et al. Microbiologic Contamination Study of Nebulizers after Aerosol Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Am. J. Infect. Control* **2000**, *28*, 347–351. [[CrossRef](#)]
51. Riquena, B.; Velloso Monte, L.D.F.; Lopes, A.J.; Da Silva-Filho, L.V.R.F.; Damaceno, N.; Da Silva Aquino, E.; Cauduro Marostica, P.J.; Ribeiro, J.D. Microbiological Contamination of Nebulizers Used by Cystic Fibrosis Patients: An Underestimated Problem. *J. Bras. Pneumol.* **2019**, *45*, 1–9. [[CrossRef](#)]
52. Hutchinson, G.R.; Parker, S.; Pryor, J.A.; Duncan-Skingle, F.; Huffman, P.N.; Hodson, M.E.; Kaufmann, M.E.; Pitt, T.L. Home-Use Nebulizers: A Potential Primary Source of Burkholderia Cepacia and Other Colistin-Resistant, Gram-Negative Bacteria in Patients with Cystic Fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* **1996**, *34*, 584–587. [[CrossRef](#)]
53. Cohen, H.A.; Cohen, Z.; Pomeranz, A.S.; Czitron, B.; Kahan, E. Bacterial Contamination of Spacer Devices Used by Asthmatic Children. *J. Asthma* **2005**, *42*, 169–172. [[CrossRef](#)]
54. Cohen, H.A.; Kahan, E.; Cohen, Z.; Sarrell, M.; Beni, S.; Grosman, Z.; Ashkenazi, S. Microbial Colonization of Nebulizers Used by Asthmatic Children. *Pediatr. Int.* **2006**, *48*, 454–458. [[CrossRef](#)]
55. De Vries, T.W.; Rienstra, S.R.; Van Der Vorm, E.R. Bacterial Contamination of Inhalation Chambers: Results of a Pilot Study. *J. Aerosol Med.* **2004**, *17*, 354–356. [[CrossRef](#)]
56. Grotheer, M.; Hirschberger, J.; Hartmann, K.; Castelletti, N.; Schulz, B. Comparison of Signalment, Clinical, Laboratory and Radiographic Parameters in Cats with Feline Asthma and Chronic Bronchitis. *J. Feline Med. Surg.* **2020**, *22*, 649–655. [[CrossRef](#)]
57. Shepherd, M.W.; Hogan, M.B.; Hayes, R.; Flesher, S.; Gillette, C. Spacer Microbial Contamination and Asthma Outcomes: Case Series. *J. Asthma* **2022**, *59*, 755–756. [[CrossRef](#)]
58. Tay, E.T.; Needleman, J.P.; Avner, J.R. Nebulizer and Spacer Device Maintenance in Children with Asthma. *J. Asthma* **2009**, *46*, 153–155. [[CrossRef](#)]
59. Pelligand, L.; Hammond, R.; Rycroft, A. An Investigation of the Bacterial Contamination of Small Animal Breathing Systems during Routine Use. *Vet. Anaesth. Analg.* **2007**, *34*, 190–199. [[CrossRef](#)]
60. Du Moulin, G.C.; Saubermann, A.J. The Anesthesia Machine and Circle System Are Not Likely to Be Sources of Bacterial Contamination. *Anesthesiology* **1977**, *47*, 353–358. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

IV. DISKUSSION

Der Gebrauch von Inhalationskammern (IK) und Dosieraerosolen bietet neben der Aerosolinhalation über Vernebler die Möglichkeit, Hunden und Katzen lokal Medikamente zu verabreichen. IK werden als Zusatzgeräte zu Dosieraerosolen verwendet, welche ein Arzneimittel (meist Glukokortikoide oder Bronchodilatoren) in Aerosolform enthalten. Durch den zusätzlichen Raum zwischen Dosieraerosol und Patient wird zum einen die Partikelgröße und Geschwindigkeit des Aerosols reduziert und zum anderen entfällt die Notwendigkeit einer Koordination von Sprühstoß und Inspiration (MITCHELL und NAGEL, 2007; KWOK und CHAN, 2014; NIKANDER et al., 2014). Die Reduktion der Partikelgröße führt dazu, dass mehr therapeutisch wirksame, kleine Partikel tief in die Atemwege gelangen können und größere Partikel in der IK verbleiben, anstatt sich im Oropharynx abzulagern, wodurch lokale Nebenwirkungen reduziert werden (KWOK und CHAN, 2014; McIVOR et al., 2018; VINCKEN et al., 2018). Da das Aerosol durch das eingebaute Ventil der IK zumindest kurzfristig in der Kammer verbleibt und erst bei Inspiration freigesetzt wird, eignet sich diese Methode der Inhalationstherapie insbesondere für Patienten, die die Inspiration nicht ausreichend koordinieren können. Daher wurden die Geräte ursprünglich für Senioren und Kleinkinder verwendet, finden seit einigen Jahren aber auch Anwendung bei Hunden und Katzen (AMIRAV und NEWHOUSE, 2008; HESS, 2008; LAVORINI und FONTANA, 2009; LAUBE et al., 2011; VINCKEN et al., 2018). Die Inhalationstherapie wird in der Tiermedizin bei chronischen Erkrankungen der unteren Atemwege eingesetzt. In diversen Studien hat sich diese Therapiemethode als effektiv erwiesen und ist mit geringeren Nebenwirkungen verbunden als eine systemische Glukokortikoid Therapie (REINERO et al., 2005; BEXFIELD et al., 2006; KIRSCHVINK et al., 2006; COHN et al., 2008; COHN et al., 2010; CHANG et al., 2013; GALLER et al., 2013; CANONNE et al., 2016).

Da die Inhalationstherapie in der Regel lebenslanglich durchgeführt werden muss und daher die IK langfristig im Einsatz sind, empfehlen die Hersteller der IK eine regelmäßige Reinigung und den jährlichen Ersatz des Geräts durch ein Neues. Durch regelmäßige Reinigung soll nicht nur eine Kontamination des Geräts verhindert werden, sondern auch eine optimale Funktionsweise gewährleistet sein

(LAUBE et al., 2011; McIVOR et al., 2018).

Während es bereits humanmedizinische Studien zur Kontamination von Inhalationsgeräten gibt, ist die hier präsentierte Arbeit nach unserem Kenntnisstand die erste, welche diese Thematik im tiermedizinischen Bereich untersucht hat. Zielsetzung der vorliegenden Studie war zum einen, die Häufigkeit bakterieller Kontamination der IK von Hunden und Katzen zu untersuchen und dabei relevante Bakterienspezies zu identifizieren. Außerdem wurde untersucht, ob die Kontamination durch Reinigungsart, -frequenz oder Nutzungsdauer signifikant beeinflusst wird.

Hierzu wurden Patientenbesitzer aus den Patientenregistern dreier Kliniken im Raum München kontaktiert, welche eine IK erworben hatten oder deren Tier mit einer chronischen Lungenerkrankung diagnostiziert worden war. Einschlusskriterien für die Studienteilnahme war eine regelmäßige Nutzung der IK seit mindestens einem Monat. Somit konnten insgesamt 85 IK, hiervon 66 von Katzen und 19 von Hunden in die Studie eingeschlossen werden.

Indikation für eine Inhalationstherapie sind in der Veterinärmedizin insbesondere chronische Erkrankungen der unteren Atemwege wie felines Asthma, chronische Bronchitis bei Hund und Katze und eosinophile Lungenerkrankung des Hundes (REINERO et al., 2005; BEXFIELD et al., 2006; COHN et al., 2010; GALLER et al., 2013; CANONNE et al., 2016).

In der vorliegenden Studie war unter den Katzen das feline Asthma (57/66) die häufigste Indikation für die Inhalationstherapie, gefolgt von chronischer Bronchitis (7/66). Weitere Indikationen bei je einer Katze waren chronische Rhinitis und ein nicht ätiologisch abgeklärter chronischer Husten. Zum Einsatz inhalativer Glukokortikoide bei chronischer Rhinitis liegen derzeit keine prospektiven Studien vor, allerdings wird ihr Einsatz in einigen Publikationen für diese Indikation erwähnt (VEIR et al., 2006; WINDSOR and JOHNSON, 2006; KACZMAR et al., 2018).

Bei den von uns eingeschlossenen Hunden war die eosinophile Bronchopneumopathie die häufigste Erkrankung (10/19), gefolgt von der chronischen Bronchitis (5/19); als weitere Indikationen wurden Bronchiektasien (2/19), Trachealkollaps (1/19) und nicht weiter abgeklärter chronischer Husten (1/19) genannt. Bei Patienten mit Trachealkollaps können Glukokortikoide eingesetzt werden, um sekundär auftretende Entzündung der Atemwege zu

reduzieren. Wenn möglich, sollten sie jedoch nur kurzfristig eingesetzt werden, da sich die mit einem langfristigen Einsatz verbundenen Nebenwirkungen wie Hecheln, Gewichtszunahme und erhöhtes Risiko für Sekundärinfektionen nachteilig auf den Zustand des Patienten auswirken können. Die Verabreichung von Glukokortikoiden in Aerosolform wird auch für diese Indikation der systemischen Applikation vorgezogen (TAPPIN, 2016; DELLA MAGGIORE et al., 2020). Bronchiektasie beschreibt eine pathologische Dilatation von Bronchien mit sekundärer Ansammlung von Sekreten. Hunde mit eosinophiler Bronchopneumopathie weisen oft Bronchiektasien auf, wahrscheinlich als Folge der gewebeschädigenden Wirkung von Eosinophilen auf das Stützgewebe der Atemwege (JOHNSON et al., 2019; CASAMIAN et al., 2020; SZATMÁRI et al., 2022).

Die vorliegende Studie zeigte, dass 64 % der beprobten Kammern kontaminiert waren. In humanmedizinischen Studien, welche die Kontamination von Verneblern bei Patienten mit Cystischer Fibrose untersuchten, konnten ähnliche Kontaminationsraten von rund 57 bis 65 % verzeichnet werden (VASSAL et al., 2000; DELLA-ZUANA et al., 2014; RIQUEÑA et al., 2019). In anderen Studien, die eine Kontamination von IK, welche von asthmatischen Kindern genutzt wurden, untersuchten, lag die Kontaminationsrate bei jeweils rund 36 und 37 %; allerdings wurde in beiden Studien eine höhere Anzahl an koloniebildenden Einheiten noch als nicht kontaminiert definiert als in der vorliegenden Arbeit (DE VRIES et al., 2004; COHEN et al., 2005).

Die Kontaminationsrate der Maske war in der aktuellen Arbeit signifikant höher als die Kontamination der anderen Teile, Adapter und Kammer. Da die Maske direkten Kontakt mit der Schnauze des Patienten und der Umgebung hat, war eine höhere Kontamination dieses Teils zu erwarten. Dennoch ist es möglich, dass Kontakt zu einer mit potenziell pathogenen Bakterien kontaminierten Maske zu lokalen Haut- oder Wundinfektionen führen kann. Es gibt Fallberichte zu zwei Katzen und einem Hund, welche inhalativ über eine IK mit Glukokortikoiden behandelt wurden, bei denen eine Demodikose im Gesichtsbereich auftrat. Betroffen war der Bereich der Schnauze, der von der Maske bedeckt war und so dem Aerosol bei der Inhalation ausgesetzt war. Man vermutete als Ursache die lokale Immunsuppression der Haut durch Kontakt mit den Glukokortikoiden (BIZIKOVA, 2014; VARGO und BANOVIĆ, 2021). Da die Masken aus Silikon bestehen und im Gegensatz zur

Kammer keine antistatische Beschichtung aufweisen, wäre eine intensivere Reinigung oder sogar Desinfektion der Maske eine Möglichkeit, lokale Infektionen durch die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide zu vermeiden.

Die IK von Hunden waren mit rund 84 % deutlich häufiger kontaminiert als die der feline Patienten (58 %). Allerdings ist zu beachten, dass die Probenanzahl beider Patientengruppen sich deutlich unterscheiden, da insgesamt 19 Hundeeinhalationskammern und 66 Katzeinhalationskammern eingeschlossen wurden. Gründe dafür, warum weniger Hunde eingeschlossen werden konnten, können nur vermutet werden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die orale Verabreichung von Tabletten bei Hunden im Vergleich zu Katzen oft deutlich einfacher ist und daher Besitzer lieber diese Therapieform wählten, anstatt ihren Hund an die Inhalationstherapie zu gewöhnen. Allerdings sind Hunde im Vergleich zu Katzen deutlich sensibler gegenüber unerwünschten Nebenwirkungen bei der Verabreichung systemischer Glukokortikoide, weshalb gerade bei dieser Spezies eine lokale, inhalative Applikation vorgezogen werden sollte (COHN et al., 2008; LOWE et al., 2008). Eine gute Aufklärung der Besitzer durch den Tierarzt hinsichtlich der Wirkungsweise der Medikamente und der Vorteile einer inhalativen Therapie ist essenziell für eine gute Besitzercompliance.

Die in der vorliegenden Studie isolierten Bakterienspezies waren vorrangig Kommensalen der Haut und Schleimhaut sowie Umweltkeime. Dies erklärt sich durch den Kontakt von Haut des Besitzers als auch Haut, Maul und Nase des Tieres zur IK bei der Inhalation.

Häufigste Kontaminanten waren Bakterien der Spezies *Staphylokokkus* (*S.*), welche in rund 20 % der Proben nachgewiesen wurden. Am häufigsten wurde *S. hominis* nachgewiesen, gefolgt von *S. epidermidis* und *S. pseudintermedius*. *S. hominis* und *S. epidermidis* sind Bestandteil der Hautflora des Menschen (BROWN und HORSWILL, 2020). Darüber hinaus sind Staphylokokken, insbesondere *S. epidermidis* auch Hauptbestandteil des Mikrobioms der caninen und feline Nasenhöhle und Haut (WEESE, 2013; HOFFMANN et al., 2014; TRESS et al., 2017). *S. pseudintermedius* wurde bei 6 % der IK nachgewiesen, hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Kommensalen der Haut von Hund und Katze, jedoch auch um einen potenziell pathogenen Keim, welcher zu Otitiden, sowie Haut-, Wund- und Harnwegsinfektionen führen kann (RUBIN et al., 2011; PRIYANTHA et al., 2016).

Des Weiteren wurden *Micrococcaceae* am zweithäufigsten isoliert, gefolgt von *Moraxcellaceae*. *Micrococcus* spp. werden in der Regel ebenfalls von der Haut bei Hund und Katze isoliert. Unter den *Moraxcellaceae* gehören *Moraxella* spp. zu den vorherrschenden Bakterien in der Maul- und Nasenhöhle von Katzen und Hunden; auch *Acinetobacter* spp. wird als regulärer Bestandteil der Nasen- und Hautmikrobiota von Hunden angesehen (WEESE, 2013; DORN et al., 2014; HOFFMANN et al., 2014; STURGEON et al., 2014; TRESS et al., 2017). *Bordetella* spp. konnten in keiner der Proben nachgewiesen werden. *Bordetella bronchiseptica* ist ein primärer Krankheitserreger des Respirationstrakts von Hunden und Katzen und Auslöser für respiratorische Erkrankungen (EGBERINK et al., 2009; TAHA-ABDELAZIZ et al., 2016). Auch *Pseudomonas* spp. wurden in sieben Proben nachgewiesen. Diese Bakterien können ubiquitär in der Umwelt gefunden werden und in geringer Anzahl auch auf der Haut und Schleimhaut gesunder Tiere (WINDSOR und JOHNSON, 2006; FOSTER und MARTIN, 2011; WEESE, 2013; HOFFMANN et al., 2014). Andererseits sind *Pseudomonas* spp. auch als Erreger bei feliner Rhinitis beschrieben (MEEPO et al., 2022).

Cohen und Mitarbeiter zeigten, dass 35 % der IK, welche von Kindern mit Asthma verwendet wurden, sowie 26 % der Masken, kontaminiert waren. Manche der isolierten Bakterien stellten hierbei potenzielle Krankheitserreger dar, wie *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* und *Klebsiella pneumoniae*. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden jedoch Geräte mit weniger als 10 koloniebildenden Einheiten (CFU) als sauber definiert (COHEN et al., 2005). In einer weiteren Studie, welche die Kontamination von Verneblern asthmatischer Kinder untersuchte, waren 67 % dieser Inhalationsgeräte bakteriell kontaminiert, überwiegend mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella pneumoniae* (COHEN et al., 2006). Eine geringere Kontamination von 38 % der untersuchten IK wurden in einer anderen Studie aufgezeigt, in der ebenfalls IK von Kindern mit Asthma untersucht wurden. In dieser Studie wurden allerdings nur IK als kontaminiert definiert, wenn sie mehr als 50 CFU aufwiesen. Hauptkontaminant waren hierbei Bakterien der Gattung *Bacillus* (DE VRIES et al., 2004).

Die unterschiedlichen Ergebnisse der oben erwähnten humanmedizinischen Studien und der hier vorliegenden Arbeit können auch auf unterschiedliche Protokolle zur Probengewinnung und Kultivierung zurückzuführen sein. Dennoch sind die angewandten Methoden ähnlich, denn es wurde neben anderen Nährmedien

bei allen Studien, einschließlich der vorliegenden, Blutagar mit Schafblut verwendet und die Probengewinnung erfolgte mittels Tupferprobennahme. Cohen und Mitarbeiter führten in beiden oben genannten Studien die Probennahme mit sterilen Baumwolltupfern durch, welche zuvor mit einem sterilen Transportmedium befeuchtet wurden. Zur anschließenden Kultivierung der Proben verwendeten sie Blutagar mit 5 % Schafblut (COHEN et al., 2005; COHEN et al., 2006). De Vries und Mitarbeiter verwendeten in ihrer Studie ebenfalls mit steriler Kochsalzlösung befeuchtete Tupfer (keine Angabe zum Material der Tupferspitze). Die Proben wurden dann auf Schafblutagar und Kochblutagar (Schokoladenagar) kultiviert (DE VRIES et al., 2004).

In der vorliegenden Studie erfolgte die Anzucht der Proben auf drei verschiedenen Nährböden: Bordetellen-Agar, Columbia Blutagar mit 5% Schafblut und Columbia Colistin-Nalidixinsäure (CNA) Agar mit 5 % Schafblut. Columbia Blutagar ist ein Universalmedium, welches zur Anzucht anspruchsvoller Mikroorganismen verwendet werden kann. Zudem dient er als Indikatormedium zur Differenzierung von Bakterien anhand ihrer hämolytischen Eigenschaften. Columbia CNA-Agar dagegen ist ein Selektivnährmedium zum Nachweis gram-positiver Kokken. Bordetellen-Agar dient dem Nachweis gleichnamiger Bakterien (ATLAS, 2010; ARYAL, 2022). Diese drei Nährböden wurden ausgewählt, um ein möglichst breites Spektrum an Bakterienspezies detektieren zu können.

In der vorliegenden Studie wurden die Tupfer zur Probennahme nicht befeuchtet, jedoch unmittelbar nach Beprobung in steriles Transportmedium überführt. Die Befeuchtung von Tupfern mit steriler Kochsalzlösung vor der Probennahme verbesserte die Rückgewinnung von Bakterien von zuvor kontaminierten trockenen Oberflächen in kontrollierter Laborumgebung. Diese Technik könnte daher der alleinigen Verwendung trockener Tupfer vorzuziehen sein (LANDERS et al., 2010). Auf der anderen Seite konnte in einer anderen Studie die Effizienz von Tupfern aus Viskose, woraus auch die in der vorliegenden Studie verwendeten Tupfer bestanden, nicht durch vorangegangene Befeuchtung im Vergleich zu trockenen Tupfern verbessert werden (ROSE et al., 2004).

Die meisten in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Bakterien waren Umweltkeime oder regulärer Bestandteil des nasalen, kutanen oder oralen Mikrobioms von Hund und Katze. Daher ist anzunehmen, dass die isolierten Bakterien vom Patienten selbst oder dessen unmittelbarem Umfeld stammten.

Dennoch kann eine übermäßige Exposition gegenüber potenziell pathogenen Bakterien die Gesundheit der Patienten beeinträchtigen, insbesondere bei chronisch kranken und immunsupprimierten Patienten. Auch eine Dysbiose des oralen oder respiratorischen Mikrobioms kann zur Vermehrung opportunistisch pathogener Keime führen, die folglich Sekundärinfektionen verursachen können (MEEPO et al., 2022). Bakterielle Sekundärinfektionen könnten eine Verschlechterung chronischer Lungenerkrankungen herbeiführen, unter anderem durch erhöhte Atemarbeit, Entzündungsprodukte und Verlegung der Atemwege (GROTHER et al., 2020). Ob eine Infektion oder Reinfektion der Atemwege durch kontaminierte Inhalationsgeräte möglich ist und ob die Verwendung kontaminierter Geräte zu einer Verschlechterung der Grunderkrankung führen kann, konnte bisher jedoch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

In dieser Studie hatte die Reinigungsfrequenz der IK keinen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein oder den Grad der Kontamination. Zu demselben Ergebnis kam eine humanmedizinische Studie, welche die Reinigungspraxis von IK und Verneblern bei Kindern mit Asthma und ihre Auswirkung auf die Asthma-Morbidität untersuchte. Dabei wurden Kinder, deren Inhalationsgeräte nach jedem Gebrauch oder nach jeder zweiten Benutzung gereinigt wurden, innerhalb eines Jahres nicht häufiger in der Notaufnahme vorstellig als Kinder, deren Geräte seltener gereinigt wurden. Die Kontamination von Inhalationsgeräten korrelierte nicht mit einer unzureichenden Asthmakontrolle (TAY et al., 2009). Ebenso wurde in einer weiteren Studie, welche jedoch nur sieben pädiatrische Asthmapatienten einschloss, der Krankheitsverlauf durch Kontamination der Geräte und Reinigungsfrequenz nicht beeinflusst (SHEPHERD et al., 2022). In der Studie von Cohen und Mitarbeitern andererseits waren die Kammern und Masken, welche nach jedem Gebrauch gereinigt wurden, signifikant weniger kontaminiert als die IK, welche täglich oder seltener als einmal pro Tag gereinigt wurden (COHEN et al., 2005). In der vorliegenden Studie wurde die Morbidität und klinische Kontrolle der Atemwegserkrankungen nicht untersucht, doch wäre dies ein interessanter Aspekt, der in künftigen Studien berücksichtigt werden sollte.

In dem in der vorliegenden Studie eingesetzten Fragebogen gaben nur 5 % der Besitzer an, dass bei ihrem Tier unter Inhalationstherapie eine bakterielle Atemwegsinfektion diagnostiziert worden war. Allerdings ist zu beachten, dass es vielen Besitzern schwerfiel, die respiratorischen Symptome der zugrundeliegenden

chronischen Lungenerkrankung von Anzeichen einer bakteriellen Sekundärinfektion zu unterscheiden. Dadurch könnten bakterielle Sekundärinfektionen möglicherweise unterdiagnostiziert worden sein. Ebenso könnten die Besitzer, welche angaben, dass eine bakterielle Sekundärinfektion auftrat, die Symptome einer solchen mit einer Verschlechterung der Grunderkrankung verwechselt haben.

Die Nutzungsdauer der IK beeinflusste in der vorliegenden Studie das Vorhandensein einer Kontamination ebenfalls nicht. Zu demselben Ergebnis kamen De Vries und Mitarbeiter (2004). In ihrer Studie konnte außerdem kein Zusammenhang zwischen Art der Reinigung, Modell der IK und den damit verwendeten Medikamenten nachgewiesen werden. Lediglich der Zeitpunkt der letzten Reinigung vor Beprobung der IK hatte Einfluss auf den Kontaminationsgrad. Je mehr Zeit seit Reinigung vergangen war, desto weniger wahrscheinlich war eine Kontamination. Diese Beobachtung wurde auf die Häufigkeit der Verwendung der IK zurückgeführt. Da eine frequente Verwendung und damit vermutlich häufigere Reinigung der IK durch vermehrte Exposition gegenüber Umweltkeimen das Risiko einer Kontamination erhöhen könnte (DE VRIES et al., 2004). Die Hersteller der meisten veterinärmedizinisch eingesetzten IK empfehlen, diese nach einem Jahr durch eine neue zu ersetzen. Angesichts der Ergebnisse dieser Studie scheint ein Austausch nicht zwingend erforderlich zu sein, um eine Kontamination zu vermeiden, könnte aber ratsam sein, um eine ausreichende Funktion der IK aufrechtzuerhalten. Neben hygienischen Gründen sollten die IK auch deshalb regelmäßig gereinigt werden, um eine einwandfreie Bewegung der Ventilkappen zwischen Kammer und Maske zu erhalten (LAUBE et al., 2011). Durch den Gebrauch können sich außerdem Reste des Aerosols in der Kammer ablagern, diese sollten durch Reinigung entfernt werden (TRUDELL MEDICAL INTERNATIONAL, 2019). Darüber hinaus kann die Innenseite der IK aufgrund der Plastikoberfläche elektrostatisch geladen sein oder es kann sich durch die Auslösung des Aerosols elektrostatische Ladung innerhalb der IK aufbauen. Aus humanmedizinischen Studien geht hervor, dass elektrostatische Ladung der IK zu reduzierter Medikamentenabgabe führen und somit die Wirksamkeit des genutzten Medikaments beeinträchtigen kann. Um die elektrostatische Ladung zu reduzieren, sollte die IK regelmäßig mit handelsüblichem Spülmittel und Wasser durchgespült werden, ohne sie anschließend auszuwaschen. Eine sehr geringe

Spülmittelmenge scheint ausreichend zu sein und der Effekt hält bis zu vier Wochen an (PIÉRART et al., 1999; MITCHELL und NAGEL, 2007; HESS, 2008; LAUBE et al., 2011; McIVOR et al. 2018). Alternativ können antistatische Kammern verwendet werden; solche sind auch im veterinärmedizinischen Bereich erhältlich. (MITCHELL und NAGEL, 2007; HESS, 2008).

Die ordnungsgemäße Trocknung von Verneblern und IK führte in Humanstudien zu geringeren Kontaminationsraten, vermutlich, weil gramnegative Bakterien, die häufig die Umgebung besiedeln, in einer trockenen Umgebung schlechter überleben (HUTCHINSON et al., 1996; COHEN et al., 2005; COHEN et al., 2006). Eine unzureichende Trocknung der IK könnte eine Erklärung für die etwas höhere absolute Kontaminationsrate in der vorliegenden Studie sein, die bei den Kammern beobachtet wurde, welche täglich oder nach jedem Gebrauch gereinigt wurden (67 %), im Vergleich zu den Kammern, welche nur einmal pro Woche gereinigt wurden (59 %). Eine weitere mögliche Erklärung wäre die häufigere Verwendung der frequent gereinigten Geräte, die zu einer größeren Belastung durch Umweltbakterien führen könnte (DE VRIES et al., 2004).

IK wurden in der vorliegenden Arbeit als kontaminiert definiert, auch wenn nur geringe Zahlen von <10 CFU nachgewiesen wurden (vernachlässigbare Kontamination). Proben mit 10–50 CFU wurden als moderat kontaminiert und solche mit >50 CFU als stark kontaminiert definiert. In einer veterinärmedizinischen Studie, in der die Kontamination von Beatmungssystemen, die während der Anästhesie verwendet werden, untersucht wurde, konnten nur sehr geringe Mengen an Bakterien (<10 CFU pro Beprobungslokalisation) nachgewiesen werden, und die Menge nahm während des zweimonatigen Studienzeitraums, während routinemäßiger Nutzung ohne Reinigung oder Sterilisation, nicht zu (PELLIGAND et al., 2007). In einer Humanstudie wurden bei Anästhesiesystemen ähnliche Ergebnisse erzielt, wobei an jeder Probennahmestelle durchschnittlich 1–9 CFU nachgewiesen wurden (DU MOULIN und SAUBERMANN, 1977). Obwohl sich die in der Anästhesie verwendeten Beatmungssysteme stark von den hier untersuchten IK unterscheiden, wurden in der vorliegenden Studie auch IK mit sehr geringer Kontamination von weniger als 10 CFU als kontaminiert betrachtet, um einen umfassenden Überblick über den Kontaminationsstatus und die nachgewiesenen Bakterienspezies zu

erhalten. Es ist jedoch zu beachten, dass die Klassifizierung von IK, bei denen eine sehr geringe Bakterienzahl (<10 CFU) isoliert wurde, als kontaminiert, zu einer Überbewertung der bakteriellen Kontamination geführt haben kann. Es muss berücksichtigt werden, dass ein solches geringes Bakterienwachstum auch auf eine Kontamination während der Probennahme und -bearbeitung zurückzuführen sein könnte und daher möglicherweise nicht den tatsächlichen Kontaminationsgrad angemessen wiedergibt.

Darüber hinaus waren Limitationen der Studie der relativ kleine Stichprobenumfang, vor allem bezogen auf unterschiedliche Erkrankungen der Patienten, und die unbekannt Zuverlässigkeit der Tierbesitzer in Bezug auf die Beantwortung der Fragen. Auch wenn die Besitzer gebeten wurden, ihre Reinigungsgewohnheiten vor der Probenentnahme nicht zu ändern, kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige vor der Beprobung der IK diese anders oder intensiver gereinigt haben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, die bakterielle Kontamination von IK von Hunden und Katzen mit Atemwegserkrankungen zu untersuchen und dabei relevante Bakterien zu identifizieren. Zudem wurde untersucht, ob die Kontamination durch Reinigungsart, -frequenz oder Nutzungsdauer signifikant beeinflusst wurde.

Es konnten insgesamt 85 IK, davon 66 von Katzen und 19 von Hunden, eingeschlossen werden. Unter den Katzen war das feline Asthma die Hauptindikation für eine Inhalationstherapie und betraf 57 Katzen. Weitere Indikationen waren chronische Bronchitis bei sieben Katzen und andere Erkrankungen. Bei den Hunden war die eosinophile Bronchopneumopathie die häufigste Erkrankung bei zehn Hunden, gefolgt von der chronischen Bronchitis bei fünf Patienten. Weitere Indikationen umfassten Bronchiektasien, Trachealkollaps und nicht weiter abgeklärter chronischer Husten.

Es konnte nachgewiesen werden, dass ein Großteil (64 %) der untersuchten IK bakteriell kontaminiert waren. Von den kontaminierten Geräten waren 30/54 (56 %) vernachlässigbar, 18/54 (33 %) mild und 6/54 (11 %) stark kontaminiert. Hierbei war insbesondere die Maske signifikant häufiger betroffen als andere Bestandteile der IK. Bei den nachgewiesenen Bakterien handelte es sich vorrangig um Umweltkeime und Bestandteile der regulären Haut- oder Schleimhautflora von Menschen oder Tieren. Dennoch stellen einige der nachgewiesenen Bakterienspezies potentielle Infektionserreger im Respirationstrakt dar, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten. Interessanterweise hatten weder Reinigungsart und -frequenz noch die Nutzungsdauer der IK einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein einer Kontamination oder den Kontaminationsgrad. Nur 5 % der Besitzer gaben in dem Fragebogen an, dass bei ihrem Tier eine bakterielle Atemwegsinfektion während der Inhalationstherapie diagnostiziert worden war.

Die Studie konnte zeigen, dass bakterielle Kontaminationen von bei Hund und Katze verwendeten IK zwar häufig nachweisbar sind, es sich jedoch bei den Bakterien meist um Umweltkeime oder Kommensalen von Haut- und Schleimhaut handelte. Basierend auf den hier gewonnenen Ergebnissen wären weiterführende Untersuchungen zur Auswirkung bakterieller Kontamination auf die Funktion der

IK, sowie Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und Therapieerfolg wünschenswert.

VI. SUMMARY

Aim of the present study was to evaluate the bacterial contamination of inhalation chambers and to identify relevant bacterial contaminants. Moreover, the impact of cleaning protocols und frequency as well as duration of use on contamination of the device were evaluated.

In this study 85 Inhalation chambers were included, 66 of feline patients and 19 of canine patients. Among cats, feline asthma was the main indication for aerosol therapy, and involved 57 cats. Further indications were chronic bronchitis in seven cats, and other diseases. Among dogs, eosinophilic bronchopneumopathy was the predominant disease, affecting ten dogs, followed by chronic bronchitis in five canine patients. Further indications included bronchiectasis, tracheal collapse, and not further classified chronic cough.

The investigation was able to show that the majority (64 %) of inhalation chambers was contaminated with bacteria. Among the contaminated devices 30/54 (55 %) showed negligible, 18/54 (33 %) mild, and 6/54 (11 %) severe bacterial growth. Most affected by contamination was the mask. The bacteria detected were primarily environmental germs and components of the regular skin or mucosal flora of humans or animals. However, some bacteria harbor the risk of causing secondary infections, especially in chronically ill patients. Only 5 % of the pet owners indicated in the questionnaire that their animal had been diagnosed with a bacterial respiratory infection during inhalation therapy.

Interestingly, the cleaning protocol and frequency as well as the duration of use of the chamber had no statistically significant impact on the presence or degree of contamination.

The study provides the basis for further investigations regarding the impact of bacterial contamination on inhalation chamber function, as well as effects on disease progression and treatment success.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Amirav I, Newhouse MT. Review of optimal characteristics of face-masks for Valved-Holding Chambers (VHCs). *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 268–274.

Aryal S. List of Culture Media Used in Microbiology with Their Uses. 2022. Im Internet: <https://microbiologyinfo.com/list-of-culture-media-used-in-microbiology-with-their-uses/> (Aufgerufen am 03.03.2023)

Atlas, RM. *Handbook of Microbiological Media*; 4th ed.; CRC Press, Taylor & Francis Group, LLC: Boca Raton, Florida, 2010; ISBN 978-1-4398-0406-3

Bexfield NH, Foale RD, Davison LJ, Watson PJ, Skelly BJ, Herrtage ME. Management of 13 cases of canine respiratory disease using inhaled corticosteroids. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 377–382.

Bizikova P. Localized demodicosis due to *Demodex cati* on the muzzle of two cats treated with inhalant glucocorticoids. 2014; 25: 22-e58.

Blau H, Mussaffi H, Mei Zahav M, Prais D, Livne M, Czitron BM, Cohen HA. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child Care Health Dev.* 2007; 33(4): 491–5.

Brown MM, Horswill AR. *Staphylococcus epidermidis*-Skin friend or foe? *PLoS Pathog.* 2020; 16(11): 1–6.

Canonne AM, Bolen G, Peeters D, Billen F, Clercx C. Long-term follow-up in dogs with idiopathic eosinophilic bronchopneumopathy treated with inhaled steroid therapy. *J Small Anim Pract* 2016; 57: 537–542.

Carranza Valencia A, Hirt R, Kampner D, Hiebl A, Tichy A, Rütthemann P, Pagitz M. Comparison of pulmonary deposition of nebulized 99m technetium-

diethylenetriamine-pentaacetic acid through 3 inhalation devices in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2021; 35: 1080–1087.

Casamian-Sorrosal D, Silvestrini P, Blake R, Kortum A, Watson PJ, Martínez Y, Alvarez JL, Keegan S. Clinical features and long-term follow-up of 70 cases of canine idiopathic eosinophilic lung disease. *Vet Rec.* 2020; 187(8): 14–7.

Chang C, Cohn LA, DeClue AE, Liu H, Reinero CR. Oral glucocorticoids diminish the efficacy of allergen-specific immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet J* 2013; 197: 268–272.

Cohen HA, Cohen Z, Pomeranz AS, Czitron B, Kahan E. Bacterial Contamination of Spacer Devices Used by Asthmatic Children. *J Asthma.* 2005; 42(3): 169–72.

Cohen HA, Kahan E, Cohen Z, Sarrell M, Beni S, Grosman Z, Ashkenazi S. Microbial colonization of nebulizers used by asthmatic children. *Pediatr Int.* 2006; 48(5): 454–8.

Cohn LA, DeClue AE, Cohen RL, Reinero CR. Effects of fluticasone propionate dosage in an experimental model of feline asthma. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 91–96.

Cohn LA, DeClue AE, Reinero CR. Endocrine and Immunologic Effects of Inhaled Fluticasone Propionate in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 37–43.

De Vries TW, Rienstra SR, Van Der Vorm ER. Bacterial contamination of inhalation chambers: Results of a pilot study. *J Aerosol Med* 2004; 17: 354–356.

Della-Zuana A, Garcia DO, Juliani RCTP, da Silva Filho LV. Effect that an educational program for cystic fibrosis patients and caregivers has on the contamination of home nebulizers. *J Bras Pneumol.* 2014; 40(2): 119–27.

Dorn ES, Tress B, Suchodolski JS, Nisar T, Ravindran P, Weber K, Hartmann K, Schulz B. Bacterial microbiome in the nose of healthy cats and in cats with nasal disease. *PLoS One*. 2017; 12(6): 1–23.

Du Moulin, G.C.; Saubermann, A.J. The Anesthesia Machine and Circle System Are Not Likely to Be Sources of Bacterial Contamination. *Anesthesiology* 1977, 47, 353–358.

Egberink H, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Bordetella bronchiseptica infection in cats ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg*. 2009; 11(7): 610–4.

Foster SF, Martin P. Lower respiratory tract infections in cats. Reaching beyond empirical therapy. *J Feline Med Surg*. 2011; 13(5): 313–32.

Galler A, Shibly S, Bilek A, Hirt RA. Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *J Small Anim Pract* 2013; 54: 531–536.

Grotheer M, Hirschberger J, Hartmann K, Castelletti N, Schulz B. Comparison of signalment, clinical, laboratory and radiographic parameters in cats with feline asthma and chronic bronchitis. *J Feline Med Surg*. 2020; 22(7): 649–55.

Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care*. 2008; 53(6): 699–723.

Hoffmann AR, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ, Stephenson CE, Mansell J, Steiner JM, Dowd SE, Olivry T, Suchodolski JS. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS One*. 2014; 9(1).

Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, Duncan-Skingle F, Huffman PN, Hodson ME, Kaufmann ME, Pitt TL. Home-use nebulizers: A potential primary source of *Burkholderia cepacia* and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 1996; 34(3): 584–7.

Johnson LR, Johnson EG, Hulsebosch SE, Dear JD, Vernau W. Eosinophilic bronchitis, eosinophilic granuloma, and eosinophilic bronchopneumopathy in 75 dogs (2006-2016). *J Vet Intern Med.* 2019 Sep 29; 33(5): 2217–26.

Kaczmar E, Rychlik A, Szweda M. The evaluation of three treatment protocols using oral prednisone and oral meloxicam for therapy of canine idiopathic lymphoplasmacytic rhinitis: A pilot study. *Ir Vet J.* 2018; 71(1): 1–12.

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F, Snaps F, Jaspard S, Evrard B, Delattre L, Cambier C, Clercx C, Gustin P. Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 45–54.

Kwok PCL, Chan HK. Delivery of inhalation drugs to children for asthma and other respiratory diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014; 73: 83–8.

Landers TF, Hoet A, Wittum TE. Swab Type, Moistening, and Preenrichment for *Staphylococcus Aureus* on Environmental Surfaces. *J. Clin. Microbiol.* 2010, 48, 2235–2236.

Laube BL, Janssens HM, De Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011; 37(6): 1308–31.

Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009; 6(1): 91–102.

Lowe AD, Campbell KL, Graves T. Glucocorticoids in the Cat. *Vet. Dermatol.* 2008, 19, 340-347.

McIvor RA, Devlin HM, Kaplan A. Optimizing the delivery of inhaled medication for respiratory patients: The role of valved holding chambers. *Can Respir J.* 2018.

Meepoo W, Jaroensong T, Pruksakorn C, Rattanasrisomporn J. Investigation of Bacterial Isolations and Antimicrobial Susceptibility of Chronic Rhinitis in Cats. *Animals.* 2022; 12(12): 1–10.

Melamies M, Vainio O, Spillmann T, Junnila J, Rajamäki MM. Endocrine effects of inhaled budesonide compared with inhaled fluticasone propionate and oral prednisolone in healthy Beagle dogs. *Vet J* 2012; 194: 349–353.

Mitchell JP, Nagel MW. Valved holding chambers (VHCs) for use with pressurised metered-dose inhalers (pMDIs): A review of causes of inconsistent medication delivery. *Prim Care Respir J.* 2007; 16(4): 207–14.

Nikander K, Nicholls C, Denyer J, Pritchard J. The evolution of spacers and valved holding chambers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014; 27.

O'Malley CA. Device cleaning and infection control in aerosol therapy. *Respir Care* 2015; 60: 917–930.

Pelligand L, Hammond R, Rycroft A. An Investigation of the Bacterial Contamination of Small Animal Breathing Systems during Routine Use. *Vet. Anaesth. Analg.* 2007, 34, 190–199.

Piérart F, Wildhaber J, Vrancken I, Devadason S, LE Souëf P. Washing Plastic Spacers in Household Detergent Reduces Electrostatic Charge and Greatly Improves Delivery. *Eur Respir J* 1999, 13, 673–678.

Reinero CR. Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Vet J* 2011; 190: 28-33.

Reinero CR, Brownlee L, Decile KC, Seguin B, Berghaus RD, Nelson RW, Gershwin LJ. Inhaled flunisolide suppresses the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, but has minimal systemic immune effects in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 57–64.

Reinero CR, Decile KC, Byerly JR, et al. Effects of drug treatment on inflammation and hyperreactivity of airways and on immune variables in cats with experimentally induced asthma. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1121–1127.

Riquena B, Velloso Monte LDF, Lopes AJ, Da Silva-Filho LVRF, Damaceno N, Da Silva Aquino E, et al. Microbiological contamination of nebulizers used by cystic fibrosis patients: An underestimated problem. *J Bras Pneumol*. 2019; 45(3): 1–9.

Shepherd M, Hogan MB, Hayes R, Flesher S, Gillette C. Spacer microbial contamination and asthma outcomes: case series. *J Asthma* 2022; 59: 755-756

Sturgeon A, Pinder SL, Costa MC, Weese JS. Characterization of the oral microbiota of healthy cats using next-generation sequencing. *Vet J*. 2014; 201(2): 223–9.

Szatmári V, van Geijlswijk IM. Sub-Antimicrobial Dosage Scheme of Doxycycline for the Chronic Treatment of Bronchiectasis in a Dog. *Vet Sci*. 2022; 9(3).

Taha-Abdelaziz K, Bassel LL, Harness ML, Clark ME, Register KB, Caswell JL. Cilia-associated bacteria in fatal *Bordetella bronchiseptica* pneumonia of dogs and cats. *J Vet Diagnostic Investig*. 2016; 28(4): 369–76.

Tay ET, Needleman JP, Avner JR. Nebulizer and spacer device maintenance in children with asthma. *J Asthma*. 2009; 46(2): 153–5.

Tress B, Dorn ES, Suchodolski JS, Nisar T, Ravindran P, Weber K, Hartmann K, Schulz B. Bacterial microbiome of the nose of healthy dogs and dogs with nasal disease. *PLoS One*. 2017; 12:1–18.

Trudell Medical International. Gebrauchsinformation AeroChamber. 2019. Im Internet:

<https://aerochamber.at/wpcontent/uploads/2020/09/Gebrauchsinformation-AeroChamber-2020-print.pdf> (aufgerufen am 05.07.2021).

Vargo CL, Banovic F. Localized Demodicosis in a Dog After Fluticasone Propionate Treatment for Chronic Bronchitis. *Top Companion Anim Med*. 2021; 45: 100578.

Vassal S, Taamma R, Marty N, Sardet A, D’Athis P, Brémont F, Dalphin ML, Plésiat P, Rault G, Thubert J, Dominique S, Lemeland JF, Derelle J, Blech MF, Roussey M, Perrin M, Sautegeau A. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. *Am J Infect Control*. 2000; 28(5): 347–51.

Veir JK, Lappin MR, Dow SW. Evaluation of a novel immunotherapy for treatment of chronic rhinitis in cats. *J Feline Med Surg*. 2006; 8(6): 400–11.

Venema C, Patterson C. Feline Asthma - What’s new and where might clinical practice be heading? *J Feline Med Surg* 2010; 12: 681–692

Vincken W, Levy ML, Scullion J, Usmani OS, Dekhuijzen PNR, Corrigan CJ. Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how? *ERJ Open Res*. 2018; 4(2): 00065–2018.

Weese JS. The canine and feline skin microbiome in health and disease. *Vet Dermatol*. 2013; 24(1): 137–46.

Windsor RC, Johnson LR. Canine Chronic Inflammatory Rhinitis. Clin Tech Small Anim Pract. 2006; 21(2): 76–81.

VIII. ANHANG

Fragebogen „Mikrobielle Kontamination von Inhalationskammern“

Allgemeine Fragen zur Inhalationskammer:

1. Welche Inhalationskammer nutzen Sie zur Therapie Ihres Tieres?
 - RC Chamber®
 - AeroKat®/AeroDawg®

2. Seit wann benötigt Ihr Tier eine Inhalationskammer und welches Präparat bekommt es?

3. Die Hersteller empfehlen die Inhalationskammer einmal jährlich durch eine neue Kammer zu ersetzen. Haben Sie Ihre Inhalationskammer schon einmal gegen eine Neue ausgetauscht? Wenn ja, wie oft tauschen Sie die Inhalationskammer aus?
 - Ich habe die Inhalationskammer noch nie durch eine neue ersetzt.
 - Ich ersetze die Inhalationskammer regelmäßig durch eine neue.
Häufigkeit: _____
wann zuletzt?: _____

Fragen zur Erkrankung des Tieres:

4. Aufgrund welcher Erkrankung benötigt Ihr Tier eine Inhalative Glucokortikoidtherapie?

5. Wurde während der Behandlung schon einmal eine bakterielle Infektion der Atemwege bei Ihrem Tier diagnostiziert? Wenn ja, wann und wie oft?
 - Nein
 - Ja
Häufigkeit: _____
wann zuletzt?: _____

Spezielle Fragen zur Reinigung der Inhalationskammer

6. Wie oft reinigen Sie die Inhalationskammer?

- nach jedem Gebrauch/täglich
- wöchentlich
- monatlich
- seltener

7. Wie reinigen Sie die Inhalationskammer?

8. Lassen Sie die Inhalationskammer nach der Reinigung immer vollständig lufttrocknen?

IX. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt allen voran meiner Doktormutter Dr. Bianka Schulz für die Betreuung dieser Arbeit. Ihre Unterstützung auf fachlicher und persönlicher Ebene, sowie ihr unermüdliches Engagement ermöglichten die Fertigstellung der beiden Publikationen und dieser Dissertation.

Des Weiteren möchte ich auch Herrn Dr. Georg Wolf für die Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Inhalationskammerstudie danken.

Meinen Freunden und Kollegen, insbesondere Katharina Zwicklbauer, möchte ich für ihren Beistand und Ermutigung während des gesamten Studiums und der Promotion danken.

Meinem Ehemann, Christian Klenk, danke ich von ganzem Herzen für seine Liebe, Motivation und geduldige Unterstützung bei der Vollendung dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Dr. Thomas und Eva-Maria Schröer, die immer an mich geglaubt haben, die mit mir den Weg von Schule, Ausbildung über das Tiermedizinstudium bis hin zur Promotion gegangen sind und mir diesen Weg ermöglicht haben. Ihnen widme ich in tiefer Dankbarkeit diese Arbeit.