

# Iatrogene Hufrehe – forensische Aspekte

Hartmut Gerhards

Klinik für Pferde der Universität München

## Zusammenfassung

Unter iatrogene Hufrehe sind Reheerkrankungsfälle zu verstehen, die im Zusammenhang mit einer tierärztlichen Behandlung auftreten. In früheren Zeiten kam es hauptsächlich nach Behandlungen mit stark wirkenden Laxantien, sog. Drastika, zu Hufrehe, während heute insbesondere die glukokortikoidtherapieassoziierte Hufrehe eine gewisse Rolle spielt. Weil es keine Dosierung gibt, die zwar noch erwünschte Wirkungen hat, Rehe aber sicher nicht auslösen kann, und weil oft schwer feststellbar ist, ob die mit Glukokortikoiden behandelte Krankheit oder Störung selbst oder die Therapie die Rehe ausgelöst hat, ist es ratsam, über das seltene Risiko aufzuklären. Eine besonders kritische Indikationsstellung und Risikoaufklärung erscheint insbesondere dann erforderlich, wenn bestimmte Risikofaktoren vorliegen. Die Anwendungshinweise in den Beipackzettelangaben müssen streng eingehalten werden, da Abweichungen von den Vorgaben als Umwidmung gesehen werden können und vom Anwender hierfür ggf. die Risikohaftung übernommen werden muss. Mit Darmmukosaschäden assoziierte Hufrehe kann iatrogen indirekt durch überdosierte nicht-steroidale Antiphlogistika, insbesondere Phenylbutazon, und dessen ulcerogene Wirkung entstehen, oder im Zuge der Behandlungen von Pferden mit enterocolitischen Erkrankungen nach Antibiotikagaben auftreten. Andere indirekt iatrogene Rehefälle sind solche, die nach komplikationsbehafteten, zur längeren Entlastung zwingenden Eingriffen an Gelenken auftreten, wobei es zur Überbelastung der unbehandelten Gliedmaße kommt. Die forensische Einordnung dieser Fälle muss sich stets nach dem Einzelfall richten.

**Schlüsselwörter:** Iatrogene Hufrehe / Pharmakotherapie und Hufrehe bei Pferden / unerwünschte Wirkung / Forensik

## Iatrogenic equine laminitis – some medicolegal aspects

Iatrogenic laminitis is defined as laminitis induced by any veterinary treatment in equids, but which is mainly induced by drug therapy. In former times, iatrogenic laminitis was a feared entity after administration of strong laxatives such as aloe and tartar emetic or castor oil. Today, mainly glucocorticoid therapy-induced, typically very severe laminitis is a clinical and forensic problem. Other more indirect iatrogenic laminitis cases are laminitis cases after antibiotics-associated diarrhea (duodenitis/proximal jejunitis or typhlocolitis) eg. following colic surgery, or laminitis associated with abuse of non-steroidal anti-inflammatory drugs, or laminitis in an excessively loaded limb after a painful surgical complication in the opposite limb, such as septic arthritis. To avoid successfully being sued for iatrogenic laminitis associated with glucocorticoid therapy, it is recommended to strictly adhere to the recommended types of application and to the recommended maximum dosages in the patient information leaflet of the manufacturer. Although the incidence of glucocorticoid therapy-induced laminitis seems to be low, it is also recommended to obtain informed consent prior to treatment in cases with obviously increased risk for laminitis (eg. horses that were previously affected with laminitis, with diseases associated with sepsis and endotoxaemia, in obese horses or horses with metabolic syndrome and cushing syndrome, horses recently treated with depot glucocorticoids).

**Keywords:** Iatrogenic laminitis / drug-therapy induced laminitis / adverse drug reaction / forensics

## Einleitung

Iatrogene oder vom Tierarzt verursachte bzw. durch tierärztliche Behandlungen (ungewollt) erzeugte Hufrehe ist ein lang bekanntes und gefürchtetes Phänomen in der Pferdeheilkunde. Dabei ist in erster Linie an Hufrehe infolge von Medikamentenbehandlung zu denken. Jedoch können im Einzelfall auch chirurgische Maßnahmen zu Rehe führen. Das Ursachenspektrum stellt sich heute allerdings etwas anders dar, als noch in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts. Spielte damals das Auftreten von Hufrehe im Zusammenhang mit Drastikagaben eine bedeutende Rolle, so ist seit den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts Hufrehe nach Glukokortikoidgaben ganz in den Vordergrund getreten. Der Artikel soll auf das Problem der iatrogenen Hufrehe aufmerksam machen und – soweit möglich – dadurch zu dessen Vermeidung beitragen.

## Historisches

### Hufrehe im Zusammenhang mit Drastikagaben

Bereits in der Fachliteratur des vergangenen und vereinzelt in der des vor-vergangenen Jahrhunderts, in der Zeit der vor-

chemischen Arzneimittelproduktion, wurde das Auftreten von schweren Magen-Darmschleimhautentzündungen bzw. einer Gastro-enteritis toxica (Dieckerhoff 1904) nach stark wirksamen Laxantiengaben (Drastika) beschrieben (Fröhner und Eberlein 1920). In dieser Hinsicht war die Aloe-Pille (aus Aloeextrakt bzw. Aloepulver und grüner Seife) gefürchtet. Sie wurde bei Kolon- und Blinddarmobstipationen und bei chronischer Kolik verabreicht. Fröhner (1929) schlug als „große Laxierdosis“ 50,0-75,0 [g] Aloepulver pro Pferd vor und wies gleichzeitig warnend darauf hin, dass bei „sehr großen Aloedosen“ sowie bei gleichzeitiger Verabreichung von Brechweinstein (Tartarus emeticus od. stibiatus) bei Pferden Hufrehe als „toxisches Exanthem“ beobachtet worden war. Dennoch wurde Aloe als „Ableitungsmittel“ bei Hufrehe, also zur Rehebehandlung empfohlen. Die Warnhinweise vor Drastika finden sich aber auch noch in den letzten Auflagen des „Lehrbuch der Speziellen Chirurgie für Tierärzte und Studierende“ von Silbersiepe/Berge/Müller noch (Müller 1976, 1986). In die Gruppe der Drastika gehörte auch das Dioxyanthrachinon-Präparat Istizin®, das als Abführmittel bei Pferden als Aloe-Ersatz in Dosen von 10-20 g/Pferd bis in die 60er Jahre des vergangenen Jahrhunderts eingesetzt wurde. Das Präparat führte in der angegebenen Dosie-

nung nach 30-50 Stunden zu einem 1 bis 2 Tage anhaltenen Durchfall (Fröhner 1929). Auch im Zusammenhang mit Istizin®-Therapien wurde über das Vorkommen von Hufrehefällen berichtet (Zeller 1982). Rizinusöl bzw. dessen Hauptwirkstoff Rizinolein wirkt als eher schwaches Laxans. Die nach Rizinusölgaben beobachteten schweren Rehe-Fälle waren vermutlich auf die Verunreinigung mit Rizin (aus Schalen des Rizinussamens) zurückzuführen (Fröhner 1929). Das Alkaloid der Arekanuss, Arekolin, (erregt die Drüsensekretion und die glatte Muskulatur, vergleichbar mit Physostigmin) hingegen galt als Mittel mit sehr guter Wirkung gegen Rehe (Fröhner 1929). Aus heutiger Sicht muss bedacht werden, dass einige der Rehefälle nach den genannten Mitteln möglicherweise auch ohne deren Gabe, allein durch Schädigung der Darmschleimhaut infolge schwerer Obstipationen und/oder Darmschleimhautentzündungen aufgetreten sein können. Auch heute kann noch in hartnäckigen Verstopfungskolikfällen (ohne Operationserlaubnis) in Einzelfällen Hufrehe beobachtet werden kann. Außerdem ist Hufrehe nach Colitis X (hämorrhagisch-nekrotisierende Typhlocolitis) bekannt und gefürchtet, wie Hufrehe durch exzessive Getreideaufnahme (Müller 1976 und 1986, Harris und Kronfeld 2003) und experimentell durch intragastrale Gabe von Maismehl (Kohlenhydratüberdosis-Modell) und Extrakten aus schwarzer Walnuss auf dem Umweg über Darmschleimhautreizungen induziert werden kann (Parks 2011). Andererseits können die Reizung der Darmschleimhaut und danach Rehe auch durch die drastisch wirkenden Abführmittel selbst, besonders bei hoher Dosierung, hervorgerufen worden sein (Müller 1976, 1986). Zeller (1982) war aufgrund eigener Erfahrungen mit der Behandlung von Kolon- und Blinddarmverstopfungen mit Rizinusöl (mangels anderer therapeutischer Möglichkeiten nach den Kriegsjahren) überzeugt, dass durch entsprechende Rizinusöldosen regelmäßig Rehe ausgelöst werden könne. Jedenfalls dürften darmentzündungs- und darmnekroseassoziierte (Endo-) Toxine und Endotoxämien sowie darmnekroseassoziierte Proteine eine Rolle bei der Reheentstehung im Zusammenhang mit Darmschleimhautentzündungen spielen, seien diese durch die in früheren Zeiten üblichen Drastikagaben oder, wie heute, durch toxische oder Fütterungsrehe sowie durch spontane enterocolitische und septische Erkrankungen hervorgerufen (Müller 1986, Cohen et al. 1994, Parks 2011).

#### *Mit Glukokortikoidgaben assoziierte Hufrehe*

Bei chronischen Atemwegserkrankungen, bei akuten und chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparates, bei Hauterkrankungen, Allergien, ZNS-Traumata, allergischem und anaphylaktoidem sowie hämorrhagischem Schock und chronischer Augenentzündung kommt nicht selten eine Therapie mit relativ hohen Dosen von Glukokortikoiden zur Anwendung. Doch schon bald nach Einführung der ACTH- und besonders der Glukokortikoid-Therapie bei Pferden wurden schwere Hufrehefälle als Therapiekomplication registriert und als sog. Cortison-Rehe beschrieben (Gerber 1970, Pick 1970, Straub et al. 1972, Breuer 1973, Muylle und Oyaert 1973, Körner 1974). Insbesondere Triamcinolon (als Triamcinolonacetonid, TCA), aber auch Dexamethason und Betamethason, haben in dieser Hinsicht „traurige Berühmtheit“ erlangt (Lose 1980, Eustace und Redden 1990, Johnson et al. 2002). In Lehrbuchmitteilungen und publizierten Praxiser-

fahrungen finden sich zahlreiche, z.T. recht eindringliche Warnhinweise vor Rehe als unerwünschte Wirkung bei Glukokortikoidtherapie (Müller 1986, Harkins et al. 1993, Plumb 2002, Frisbie 2003, Ungemach 2003, Sojka et al. 2004, Kluge und Ungemach 2006, Gaughan 2009, Goodrich 2011, CliniPharm: www.vetpharm.unizh.ch). Inzwischen haben die Warnhinweise auch Eingang in die Beipackzettel von Glukokortikoidpräparaten der Arzneimittelhersteller gefunden. Erstaunlicherweise fehlen Angaben zur „Cortison-Rehe“ jedoch in manchen jüngeren Lehr- und Handbuchbeiträgen über Rehe(pathogenese) vollkommen (Budras et al. 2006, Belknap 2009, Parks 2011), während in Kapiteln über Glukokortikoidanwendung derselben Bücher die Rehegefahr stets thematisiert ist. Die intraartikuläre (intrasynoviale) Applikation von Glukokortikoiden (Goodrich 2011) scheint weniger stark reheauslösend zu wirken als die systemische Gabe. McCluskey und Kavenagh (2004) berichteten von 205 Pferden, denen Triamcinolonacetonid (TCA) in Dosen zwischen 10 und 80 mg injiziert worden waren. Einhundertvier Pferde hatten 40 mg Triamcinolon, 100 Pferde hatten 80 mg Triamcinolon und ein Pferd hatte 10 mg Triamcinolon erhalten. Einhundertzweiunddreißig Pferde (68,9%) hatten eine einmalige Injektion erhalten, 41 Pferde (31,1%) waren mehr als einmal injiziert worden. Bei 186 Pferden war das Präparat wegen Synovitis/Osteoarthritis intraartikulär (n=170) oder intratendovaginal (n=16) appliziert worden. Die übrigen 19 Patienten hatten das Präparat aus unterschiedlichen Indikationsstellungen erhalten. Die größte Gruppe davon waren Pferde mit Uveitis (5,4%, n=11), denen Triamcinolon subkonjunktival injiziert worden war. Rund 90% der Pferde gehörten der Vollblutrasse oder deren Kreuzungen an. Bei 4 der behandelten Pferde (4%) wurde Rehe diagnostiziert, zwei der Pferde hatten jedoch zuvor bereits Rehesymptome gezeigt. Diese beiden Pferde hatten nach der Behandlung aber keinen neuen Reheschub entwickelt. Ein Pferd entwickelte Rehe aufgrund einer Retentio secundinarum 18 Monate nach der Behandlung. Bei einem Pferd trat Rehe 1 Woche nach der intraartikulären Behandlung beider vorderer Fesselgelenke und der Karpalgelenke mit je 10 mg Triamcinolon auf. Allerdings war bei diesem Patienten bereits 7 Monate zuvor Rehe diagnostiziert worden. Die Autoren hielten es für möglich, wenn auch für unwahrscheinlich, dass bei weiteren Pferden Rehe aufgetreten war, die den Autoren dann jedoch nicht bekannt geworden war. Nach dieser Feldstudie scheint das Reherisiko nach TCA-Applikation jedenfalls eher gering. Manche Autoren bezweifeln sogar, dass es überhaupt einen schlüssigen Beweis dafür gebe, dass Glukokortikoide Rehe induzieren könnten und verweisen auf „bloße anekdotische“ Mitteilungen und fehlende experimentelle Beweise (French et al. 2000). Körner (1974) konnte trotz mehrfacher intramuskulärer TCA-Injektionen (4 x 200 mg TCA, Volon® A 40, im Abstand von 21 Tagen) bei 2 gesunden Pferden keine Rehe auslösen. Hingegen hatte Hood anlässlich der 4. Tagung über Pferdekrankheiten am 14.03.1981 in Essen von einer Versuchsanordnung berichtet, bei der 9 Pferden TCA so lange appliziert worden sei, bis die Nebenniere auf die ACTH-Stimulation nicht mehr reagiert habe, wonach alle Pferde in der Entstehungsphase sowie im akuten oder chronischen Stadium der Rehe verendet seien. Und Eyre et al. publizierten mit Hinweis auf die zunehmenden Berichte über „Cortison-Rehe“ schon 1979 eine In-vitro-Studie zur Frage der Wirkung von Hydrocortison und Betamethason auf Zehenarterienpräparate von Pferden in Krebslösungsbädern in Gegenwart von vasoaktiven

biogenen Amininen und der möglichen Bedeutung der Glukokortikoide bei Rehe. In der 16. Auflage des Lehrbuchs der Speziellen Chirurgie von *Silbersiepe et al.* (1986) ist die klare Warnung festgehalten: „Hufrehe ist eine gefürchtete Komplikation bei einer länger andauernden Applikation von bestimmten Kortikosteroiden in höherer Dosierung. Besondere Gefahr besteht bei der Volon-A-Applikation (= TCA), besonders nach höherer Dosierung. Die danach auftretende Rehe entwickelt sich gewöhnlich frühestens 3 Wochen nach der Injektion und verläuft sehr therapieresistent“. *Körner* (1974) in seiner Dissertation und *Byars* (1987) in einem Tagungsbeitragsmanuskript von 1986 verwiesen auf die bekannte Gefahr der Reheinduktion durch hohe Dosen von Dexamethason und TCA. *Körner* verweist auf die bis Anfang der 70er Jahre des vergangenen Jahrhunderts übliche Verwendung von Glukokortikoiden bei der Rehetherapie, bezeichnet diese sog. als damalige Standardtherapie und warnte davor. Auch *Hood* (1983) und *Byars* (1987) sprachen sich gegen die Verwendung von Glukokortikoiden zur Rehebehandlung aus.

Gerichtliche Auseinandersetzungen wegen schwerer Rehe nach Glukokortikoidapplikation zur Behandlung orthopädischer Erkrankungen, Myopathien, Schock, Dermatitis und Bronchitis sind durchaus nicht nur aus der fernen Vergangenheit überliefert. In einem Fall aus dem Jahr 2006 führte eine paravertebrale Injektionstherapie mit verschiedenen Medikamenten unter Verwendung von Betamethason bei einem Pony von ca. 400 kg Körpergewicht zu Rehe mit tödlichem Ausgang, wobei Betamethason nur geringfügig überdosiert war. Im Jahr 2002 kam es bei einem Warmblutpferd mit einem Körpergewicht von 635 kg nach Injektion von je 2 ml Volon® A 10 in jedes Hüftgelenk (insgesamt 40 mg TCA) nach einer Woche zu schwerer, tödlich verlaufender Rehe. Nach einer Dosierungsempfehlung von *Ungemach* (2003) können pro Gelenk bis 20 mg verabreicht werden, maximal aber nur 30 mg. Falls die Injektion nur vermeintlich in die Hüftgelenke appliziert wurde: Bei systemischer Gabe soll die TCA-Dosierung von 0,02 bis 0,04 mg/kg nicht überschritten werden. Demnach hätten dem Pferd nur 26 mg TCA gegeben werden dürfen (*Ungemach* 2003), nach *French et al.* (2000) maximal 32,5 mg (0,05 mg/kg). *Gaughan* (2009) empfiehlt mit Hinweis auf die Rehegefahr hingegen nicht mehr als 6 bis 12 mg TCA oder weniger intraartikulär zu verwenden und rät, wenn mehrere Gelenke injiziert werden, nicht mehr als 18 mg TCA als Gesamtdosis zu applizieren. An diesen Beispielen mag die enge therapeutische Breite des in Deutschland nicht als Pferdepräparat zur Verfügung stehenden TCAs deutlich werden. Möglicherweise ist aber die Gefahr der Reheinduktion durch TCA bei leichteren Pferden (Vollblütern) und bei sicherer intraartikulärer Applikation geringer (*McCluskey* und *Kavenagh* 2004), als bei akzidenteller paraartikulärer Injektion oder bei Infiltrationsbehandlungen (paravertebral) und damit systemischer bzw. intramuskulärer Verabreichung an schwerere Pferde. Besondere Vorsicht im Zusammenhang mit einer Glukokortikoidtherapie muss bei Pferden und besonders bei Ponys angewendet werden, die bereits an Hufrehe oder an disponierenden Stoffwechselstörungen (Equines Cushing Syndrom, metabolisches Syndrom) leiden. Über einen dramatischen Rehefall nach Glukokortikoidapplikation (TCA) mit nachfolgender gerichtlicher Auseinandersetzung, die bis zum Englischen Berufungsgerichtshof für Zivilsachen ausgetragen wurde, wurde 2007 in einer kleinen Artikelserie berichtet, die das

Problem aus mehreren Richtungen beleuchtete (*Dutton* 2007, *Bathe* 2007, *Bailey* und *Elliot* 2007). Aber nicht nur nach TCA ist mit Hufrehe als unerwünschte Wirkung zu rechnen, wie auch der beispielhaft erwähnte Gerichtsfall mit leichter Betamethason- (Celestovet®)-Überdosierung zeigt. Über Rehe nach Betamethason (9-Fluor-16-methyl-prednisolon) informierten *Vernimb et al.* (1977), während *Muyllé* und *Oyaert* bereits 1973 auf Rehe nach mehrwöchiger Behandlung von dämpfigen Pferden mit Dexamethason aufmerksam machten. Für Betamethason (als Acetat und Dinatriumphosphat in Celestovet®) finden sich folgende Beipackzettelangaben zur Anwendung bei Pferden: „nicht-infektiöse Entzündungen der Gelenke. Gegenanzeigen: Die Anwendung von Glukokortikoiden sollte nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen bei: Equiden, da als Komplikation eine glukokortikoid-induzierte Rehe auftreten kann. Nebenwirkungen: Hufrehe. Dosierung u. Anwendung: 2,5-5 ml Tier intraartikulär“. Laut Zulassungsinhaberinnen wurden zwischen 1999 und 2009 5 Rehefälle gemeldet. Anhand der verkauften Dosen bei mittlerer Dosierung wäre somit 1 Fall auf 38.393 Behandlungen gemeldet worden (= 0,0026 %).

Die Häufigkeit der durch Glukokortikoidtherapie verursachten iatrogenen Rehe tritt im Vergleich mit Häufigkeit anderer Reheursachen wie Duodenitis/Jejunitis, Enterocolitis, exzessive Kraffutteraufnahme und equinem Cushing Syndrom glücklicherweise ganz in den Hintergrund (*Cohen et al.* 1994, *Donaldson et al.* 2004, *Slater et al.* 1995). *Slater et al.* (1995) führten in einer epidemiologischen Studie im Umfeld der texanischen Universität College Station nur 3 von 35 Rehefällen (ca. 9%) auf eine Steroidvorbehandlung zurück. *Bathe* (2007) nennt nur 3 Rehefälle auf 2000 intraartikuläre Behandlungen mit Dosen zwischen 20 und 45 mg TCA. Andererseits ist damals (*Körner* 1974) wie heute mit einer möglicherweise hohen Dunkelziffer zu rechnen, da auch aus Furcht vor In-Regressnahme nicht alle Fälle von Rehe bezüglich einer vorangegangenen Glukokortikoidtherapie ätiologisch geklärt werden. Nicht jedes Glukokortikoid wirkt äquivalent reheausslösend. *Byars* hatte bereits (1987) auf die besondere reheausslösende unerwünschte Wirkung von TCA und Dexamethason hingewiesen. Behandlungen mit TCA und Dexamethason sind nach *Johnson et al.* (2002) bezüglich deren reheinduktorischer Potenz riskanter als Prednison oder Prednison. Die höhere Potenz des TCA bezüglich Reheinduktion im Vergleich mit Dexamethason kann mit dem deutlich länger anhaltenden Zustand eines Hypoadrenokortizismus nach TCA-Verabreichung (6 bis 14 Tage) im Vergleich mit Dexamethason (2 bis 7 Tage) eine Erklärung finden werden (*Slone et al.* 1983). Die Pathogenese der reheverursachenden Wirkung der Glukokortikoidbehandlung ist jedoch nicht vollständig geklärt (*Bailey* und *Elliot* 2007) und ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Es ist möglich, dass Glukokortikoide bisher nicht ausreichend definierte Veränderungen an Gefäßwänden, an der Darmwandbarriere und an Zellmembranen bei Pferden hervorrufen, wodurch dann von ebenfalls noch unbekanntem Triggerfaktoren Hufrehe ausgelöst werden kann. Nach *Eyre et al.* (1979) und *Johnson et al.* (2004) tragen eine erhöhte Ansprechbarkeit der Zehenarterien nach Glukokortikoiden und eine lokal im Hufbeintragapparat erhöhte Glukokortikoid-Aktivität durch verschiedene Mechanismen zur Reheentstehung und –zum Krankheitsverlauf bei. Dexamethason und TCA führen laut *Slone et al.* (1983) zur Natrium-Retention, dadurch zu Gefäßödemen, die wiederum

Hypertension und Vasokonstriktion verstärken. Die Autoren vermuten dass die Tiere durch eine länger anhaltende glukokortikoidinduzierte Nebennierenrindenhypofunktion nicht adäquat auf eine mögliche Endotoxinämie reagieren können, was wiederum Rehe auslösen könne.

#### *Medikamentenverursachte Hufrehe – Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)*

In Einzelfällen wurde von Reheerkrankungen nach Missbrauch von Phenylbutazon berichtet. In einem selbst untersuchten Fall hatte ein 6 Monate altes Fohlen an allen vier Hufen nach 10 g Phenylbutazon per os als Einzeldosis wegen Kolik ausgeschuht. Bei der Sektion wurden u.a. eine partielle Kolonnekrose und schwere Nierenveränderungen gefunden. Die schädigende Wirkung des Phenylbutazons dürfte, wie bei anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika, in der kolon-schleimhautschädigenden Wirkung, die besonders bei Ponys und Fohlen gefürchtet ist (*Ernst und Trumble 2011*), liegen. Dabei können offensichtlich sowohl einmalige relative hohe Überdosierungen als auch prolongierte Verabreichungen gewichtsbezogener „normaler“ (für die kurzfristige Behandlung empfohlener) Dosierungen oder auch nur leichte, jedenfalls aber ulcerogene Dosierungen zu Darmmukosaschäden und evtl. indirekt zu Rehe führen. Rehe als unerwünschte Wirkung einer Behandlung mit NSAIDs ist im neuesten Handbuch über Lahmheiten bei Pferden nicht thematisiert (*Ernst und Trumble 2011*). Eine fatale nachteilige Wirkung von Behandlungen mit NSAIDs kann aber evtl. durch Unterdrückung von Symptomen einer Reheerkrankung resultieren, in dem akute Rehe zu spät diagnostiziert und behandelt wird und indem Pferde mit chronischer Rehe unsachgemäß belastet werden.

#### *Medikamentenverursachte Hufrehe – Antibiotika*

Antibiotikagaben (Tetrazykline, Trimethoprim/Sulfonamid-Präparate, Gentamicin, u.a.) wurden und werden angeschuldigt, antibiotikaassoziierte Diarrhoen, aber auch schwere Colitis X (Typhlocolitis) auslösen zu können (*Wollanke und Gerhards, 2003*). Hufrehe tritt bei Pferden, die die akute Erkrankung mehrere Tage überleben, nicht selten als Folge der Colitis X in Erscheinung (*Wollanke und Gerhards 2003*). Hier könnte man sich auf den Standpunkt stellen, dass Antibiotikagaben und deren Folgen für die Darmflora und –mukosa zumindest indirekt Rehe auslösen können und dass diese Rehe somit auch als iatrogene Rehe angesehen werden kann. Diese Rehe wäre bei korrekter Indikationsstellung für die Antibiotikatherapie jedoch als unvermeidlich anzusehen.

#### *Hufrehe nach chirurgischen Maßnahmen*

Im weitesten Sinne könnte man unter iatrogene Hufrehe auch eine solche Hufreheerkrankung verstehen, die im Zusammenhang mit einer chirurgischen Therapie auftritt. Zu nennen wäre das Ausschuheln infolge Lederhautnekrose nach Hautdruckschäden unter Hartschalenverbänden, aber auch die Überbelastungsrehe an einer Gliedmaße, die durch eine komplikationsbehaftete Behandlung der Partnergliedmaße auftritt (Belastungsrehe). Dazu kann es z.B. durch septische

Arthritis nach Gelenkoperationen oder -injektionen kommen.

### **Forensische Bedeutung iatrogener Hufrehe**

In forensischer Hinsicht gilt es – wie stets – die erforderliche Sorgfalt bei der Behandlung von Pferden zu beachten. Im Hinblick auf medikamenteninduzierte Hufrehe bedeutet das, im Rahmen der Zulassung die jeweiligen Indikationen und Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen eines Arzneimittels genau zu beachten, die empfohlenen Dosierungen nicht zu überschreiten und nur die zugelassene(n) Verabreichungsart(en) zu verwenden. Jede Abweichung von der empfohlenen Anwendung kann als „Umwidmung“ gesehen werden. Das bedeutet, dass der Therapeut die Verantwortung für „Off-label-Behandlungen“ übernehmen muss. Bei einer Glukokortikoid-Therapie ist eine kritische Indikationsstellung besonders wichtig. Wegen der allgemein bekannten reinkonditionierenden Potenz von exogenen Glukokortikoidgaben, die auch zu den Hinweisen auf Rehe als Komplikation bzw. unerwünschte Wirkung in den Arzneimittelbeipackzetteln geführt haben, muss nach *Ungemach (2003)* stets über Rehegefahr aufgeklärt werden. Der Lehrbuchautor weist darauf hin, dass das Risiko der Glukokortikoid-induzierten Hufrehe mit steigender Dosierung zunimmt, und dass deshalb bei Pferden immer eine Risikoabschätzung dieser Nebenwirkung vorgenommen werden müsse und eine Aufklärung des Besitzers über diese Gefahr erforderlich sei. Angesichts der vielschichtigen juristischen Aspekte der tierärztlichen Aufklärungspflicht (unterschiedliche Herleitung der Aufklärungspflicht in der Tiermedizin vs. Humanmedizin, Komplikationsdichte, Affektionsinteresse) kann man sich die Frage stellen, ob die Aussage bezüglich der Aufklärungspflicht über Nebenwirkungen wohlreflektiert und hinsichtlich der Inzidenz der Hufrehe nach Glukokortikoidgaben klinisch und forensisch begründet ist. Man muss sich sogar fragen, ob es sich bei dem erwähnten Statement nicht lediglich um einen etwas leichtfertig dahingegangenen Allgemeinplatz handelt, zumal in der Einleitung auf ein tatsächlich bekanntermaßen stark reinduzierendes Glukokortikoid TCA Bezug genommen ist, das in Deutschland nicht für die Anwendung bei Pferden zugelassen ist. Konkret ist zu bezweifeln, dass sich der Lehrbuchautor bei seiner Äußerung zur Häufigkeit bzw. Seltenheit von Rehe nach bestimmungsgemäßer Glukokortikoidverabreichung über die Bedeutung seiner Forderung im Klaren war, zumal bei der Aussage weder zwischen den verschiedenen Glukokortikoiden und den Applikationsarten noch der Anwendungsdauer differenziert wird. Der Autor hält es im Gegensatz zu *Ungemach (2003)* nur für obligatorisch, über Rehegefahr infolge einer Therapie mit Glukokortikoiden aufzuklären, wenn 1. bereits vorher an Rehe erkrankte Pferde oder Ponys mit Glukokortikoiden behandelt werden müssen, 2., wenn eine länger andauernde Glukokortikoidtherapie nötig ist, oder 3. eine besonders hohe Dosierung Verwendung finden muss, oder 4. Fettleibigkeit (Adipositas), ggf. in Kombination mit einem sog. Cushing-Syndrom oder einem sog. metabolischen Syndrom vorliegt, oder 5., wenn sich nach Lage des Falles eine mögliche Vorbehandlung mit Glukokortikoiden ergeben haben kann. In diesen Situationen bzw. bei diesen besonderen Risiken ist – zumindest aus Sicht des Autors – eine Aufklärung bezüglich der Gefahren einer (erneuten) Reheausslösung durch eine Glukokortikoidtherapie erforderlich, auch wenn es tatsächlich

nur relativ selten zu Hufrehe kommt. Dieses besonders dann, wenn die hochpotenten Glukokortikoide Triamcinolon und Dexamethason bzw. Betamethason verabreicht werden müssen oder wenn bereits zuvor Depotpräparate mit noch anhaltender Wirkung verabreicht worden sein könnten. Zwar haben sich manche Gerichte auf den Standpunkt gestellt, dass über sehr seltene oder sehr unbekannte Risiken und solche, die nicht einmal im Beipackzettel erwähnt sind, nicht aufgeklärt werden muss (z.B. OLG Hamm, 3 U 65/99). Wenn aber ein Risiko im Beipackzettel der Medikamente erwähnt ist und wenn es sich im Verwirklichungsfall um eine schwere Nebenwirkung handelt, könnte die gerichtliche Beurteilung anders ausfallen. Ob über das Risiko einer mit Sepsis und/oder Endotoxämie oder einer darmschadenassoziierten, nur indirekt iatrogenen Rehe aufgeklärt werden muss, muss sich nach Lage des Falles ergeben.

## Literatur

- Bailey S. R. und Elliott J. (2007) The corticosteroid laminitis story: 2. Science of if, when and how. *Equine Vet J.* 39, 7-11
- Bathe A. (2007) The corticosteroid laminitis story: 3. The clinician's viewpoint. *Equine Vet J.* 39, 12-13
- Breuer D. (1073) Indikationen und Nebenwirkungen der Corticoidtherapie beim Pferd. *Tierärztl. Umschau* 25, 86-88
- Budras K., Huskamp B. und Schneider J. (2006) Hufrehe. in: *Handbuch Pferdepraxis*. Hrsg.: Dietz O. u. Huskamp B., Enke Verlag, Stuttgart, 3. Aufl., S. 972-978
- Byars D. (1987) Medical Management of Laminitis. *Proc. 48th Ann. Conf. Veterinarians, Colorado State University, 1986*, S. 78-83
- Dieckerhoff W. (1904) Lehrbuch der Speziellen Pathologie und Therapie für Thierärzte. Erster Band. Die Krankheiten des Pferdes. Capitel 154: Toxische Magen-Darmentzündung. Verlag August Hirschwald, Berlin, S. 983-984
- Donaldson M. T., Jorgensen A. J. und Beech J. (2004) Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 224, 1123-1127
- Dutton H. (2007) The corticosteroid laminitis story: 1. Duty of care. *Equine Vet. J.* 39, 5-6
- Ernst N. S. und Trumble T. N. (2011) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. in: *Adams & Stashak's Lameness in Horses.*, Hrsg. Baxter, G.M., Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK, 6. Aufl., S. 975-978
- Eustace R. A. und Redden R. R. (1990) Iatrogenic laminitis. *Vet. Rec.* 126, 586
- French K., Pollitt C. C. und Pass M. A. (2000) Pharmacokinetics and metabolic effects of triamcinolone acetonide and their possible relationships to glucocorticoid-induced laminitis in horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 23, 287-292
- Frisbie D. D. (2003) Intraarticular corticosteroids. in: *Current Therapy in Equine Medicine 5*. Hrsg.: Robinson, N.E., Saunders, Philadelphia, S. 551-554
- Fröhner E. (1923) Lehrbuch der Arzneimittellehre für Tierärzte. Enke Verlag Stuttgart, 13. Aufl., S. 371-382
- Fröhner E. und Eberlein R. (1920) Kompendium der Speziellen Chirurgie. Enke Verlag Stuttgart, 6. Aufl., S. 363-367
- Gaughan E. M. (2009) Osteoarthritis. in: *Current therapy in equine medicine*. Hrsg.: Robinson, N.E., Sprayberry, K.A., Saunders Elsevier, 6. Aufl., S. 508-511
- Gerber H. (1970) Nebenwirkungen von Kortikoid-Behandlungen beim Großtier. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 112, 51-58
- Goodrich L. R. (2011) Intrasynovial corticosteroids. in: *Adams & Stashak's Lameness in Horses.*, Hrsg. Baxter, G.M., Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK, 6. Aufl., S. 964-965
- Harkins J. D., Carney J. M. und Tobin T. (1993) Clinical use and characteristics of the corticosteroids. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 9, 543-562
- Harris P. A. und Kronfeld D. S. (2003) Influence of dietary energy sources on health and performance. in: *Current Therapy in Equine Medicine 5*. Hrsg.: Robinson N. E. Saunders, Philadelphia, S. 698-704
- Hood D. M. (1983) Laminitis. *Equine Vet. Data* 4, 21
- Johnson P. J., Slight S. H., Ganjam V. K. und Kreeger J. M. (2002) Glucocorticoids and laminitis in the horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 219-236
- Johnson P. J., Ganjam V. K., Slight S. H., Kreeger J. M. und Messer N. T. (2004) Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in equine laminitis. *Equine Vet. J.* 36, 41-45
- Kluge K. und Ungemach F. R. (2006) Doping im Pferdesport. in: *Handbuch Pferdepraxis*. Hrsg.: Dietz O. u. Huskamp B., Enke Verlag, Stuttgart, 3. Aufl., S. 60-77
- Körner L. (1974) Untersuchungen über das Verhalten des Blutzuckers, des Natrium-, Kalium- und Kalziumgehalts, des Gesamteiweißgehalts des Serums und der eosinophilen Granulozyten nach intramuskulärer Applikation von TRIAMCINOLON. *Diss. Med. Vet. Hannover*
- Lose M. P. (1980) Drug-induced laminitis in a colt. *Mod. Vet. Pract.* 61, 608-610
- Müller H. (1976, 1986) Silbersiepe/Berge/Müller: Spezielle Chirurgie für Tierärzte und Studierende. Enke Verlag, Stuttgart, 15. Aufl., S. 16. Aufl., S. 480
- Muyllé E. und Oyaert W. (1973): Lung function tests in obstructive pulmonary disease in horses. *Equine Vet. J.* 5, 37-44
- Parks A. (2011) Laminitis. in: *Baxter, G.M., Stashak, T.S., Belknap, J.K.: Lameness in the extremities. in: Adams and Stashak's Lameness in Horses*. Hrsg.: Baxter G. M., Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK, 6. Aufl., S. 535-558
- Pick M. (1970) Erste Erfahrungen in der Therapie der chronischen Erkrankungen des Respirationstraktes der Pferde mit Triamcinolon-Acetonid. *Tierärztl. Umschau* 25, 195-200
- Plumb D. C. (2002) *Veterinary drug handbook (Pocket Ed.)*. Iowa State Press Iowa, USA, 4. Aufl., S. 848-851
- Slater M. R., Hood D. M. und Carter G. K. (1995) Descriptive epidemiological study of equine laminitis. *Equine Vet. J.* 364-367
- Slone D. E., Purohit R. C., Ganjam V. K. und Lowe J. L. (1983) Sodium retention and cortisol (hydrocortisone) suppression caused by dexamethasone and triamcinolone in equids. *Am. J. Vet. Res.* 44, 280-283
- Sojka J. E., Levy M. und Couetil L. (2004) Drugs acting on the endocrine system. in: *Bertone, J. J. u. Horspool, L.J. (Hrsg.): Equine Clinical Pharmacology*. Saunders, Edinburgh, S. 75-76
- Straub R., Gerber H. und Schatzmann U. (1972) Dexamethason-Behandlung bei chronischer Lungenerkrankung des Pferdes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 114, 529-539
- Ungemach F. R. (2003) Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen. 5 Kortikosteroide. in: *Löscher W., Ungemach F. R. u. Kroker R. (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Parey Buchverlag im Blackwell Verlag, Berlin, 6. Aufl., S. 339-357
- Vernimb G. D., Van Hoose L. M. und Hennessey P. W. (1977) Onset and duration of corticosteroid effect after injection of Betasone for treating equine arthropathies. *Results of laboratory and clinical studies. Vet. Med. Small Anim. Clin.* 72, 241-244.
- Wollanke B. und Gerhards H. (2003) Unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder, Therapie und Prophylaxe der „Colitis X“ des Pferdes. *Pferdeheilkunde* 19, 359-364
- Zeller R. (1982) persönliche Mitteilung 1982

Prof. Hartmut Gerhards  
Klinik für Pferde  
Universität München  
Veterinärstraße 13  
80539 München  
gerhards@lmu.de