

Prävalenz und Behandlungsmöglichkeiten von Läsionen der Drüsenschleimhaut beim Pferd (Equine Glandular Gastric Disease)

Rosa Barsnick

Bonn

Zusammenfassung: Magengeschwüre beim Pferd verursachen vielfältige Symptome von Koliken bis Rittigkeitsproblemen und Leistungsmin- derung. Daher werden diese in der Pferdepraxis häufig untersucht und diagnostiziert, wobei die Relevanz von Magenerkrankungen bei Sport- pferden zunehmend erkannt wird. Im Zuge dessen steigt auch das wissenschaftliche Interesse. Magengeschwüre werden nach Erscheinungs- bild und Lokalisation (Plattenepithel- oder Drüsenmagenschleimhautläsionen) in zwei verschiedene Erkrankungen eingeteilt: Equine Squamous Gastric Disease (ESGD) und Equine Glandular Gastric Disease (EGGD). Die sichere Diagnose ist nur per Gastroskopie möglich, und beide Krankheitsbilder können parallel auftreten. Für die Befundung anhand von Graduierungs- oder Scoring-Systemen gibt es einen internationa- len Konsens für ESGD, aber eine standardisierte Graduierung oder eine einheitliche Nomenklatur für EGGD hat sich noch nicht vollständig durchgesetzt. Bei Sport- und Freizeitpferden ist EGGD zu einem größeren klinischen Problem geworden als ESGD, wobei die Prävalenz der Erkrankung von vielen Faktoren abhängt, insbesondere von denen, die mit der Haltung und Nutzungsart zusammenhängen. Es besteht Einig- keit in der Tierärzteschaft darüber, dass eine orale Omeprazol-Monotherapie bei der Behandlung von EGGD nicht wirksam ist, und bisherige Therapieansätze beinhalten zumeist die Kombination von Omeprazol und Sucralfat oder Misoprostol, für deren Anwendung eine Umwidmung notwendig ist. Dennoch gibt es viele refraktäre Fälle von EGGD, weshalb neue Behandlungsoptionen, für die es zunehmende Evidenz gibt, häufiger untersucht und eingesetzt werden, wie z.B. die Verabreichung einer intramuskulären Langzeit-Omeprazol-Suspension. Dieser Über- sichtsartikel umfasst allgemeine und spezielle Informationen zu Pathogenese, Prävalenz und Behandlungsmöglichkeiten von EGGD.

Schlüsselwörter: Magengeschwüre, Pferd, EGGD, ESGD, EGUS, Therapie

Prevalence and treatment options of lesions of the glandular mucosa in horses (Equine Glandular Gastric Disease)

Gastric disease in horses causes a wide range of clinical symptoms from colic to under-saddle problems and reduced performance. As a result, it is commonly investigated and diagnosed in equine practice with the relevance of gastric disease in sport horses being increasingly recognised. With greater recognition comes an increase in research interest. This again improves understanding of gastric disease, which is now classified according to appearance and localisation (squamous or glandular gastric mucosal lesions) as two different diseases, Equine Squamous Gastric Disease (ESGD) and Equine Glandular Gastric Disease (EGGD). Gastrosco- py is the only reliable means of diagnosing either condition. There is an international consensus on grading or scoring systems for ESGD, but standardised grading or nomenclature for EGGD has not yet been fully accepted. In those treated sports and leisure horses, EGGD has become a greater clinical problem than ESGD with the prevalence of the condition depending on many factors, particularly those related to management and equestrian discipline. There is a consensus that oral omeprazole monotherapy is not effective in the management of EGGD and clinicians are now using off-label alter- natives such as sucralfate or misoprostol. Nevertheless, there are many refractory cases of EGGD, so new treatment options with emerging evidence on efficacy, such as long-acting injectable omeprazole, are being investigated and used. This review article includes general and specific information on the pathogenesis, prevalence, and treatment options for EGGD.

Keywords: gastric disease, horse, EGGD, ESGD, EGUS, treatment

Zitation: Barsnick R. (2021) Prävalenz und Behandlungsmöglichkeiten von Läsionen der Drüsenschleimhaut beim Pferd (Equine Glandular Gastric Disease). *Pferdeheilkunde* 37, 368–378; DOI 10.21836/PEM20210403

Korrespondenz: Dr. Rosa Barsnick, Johannes-Henry-Str. 9, 53113 Bonn; rosa.barsnick@gmail.com

Eingereicht: 30.12.2021 | **Angenommen:** 15.3.2021

Einleitung

Erkrankungen des Magens können bei Pferden zu einer Rei- he von unterschiedlichen klinischen Symptomen führen (Leer- kauen, Gähnen, Inappetenz, milde bis starke Koliken, Ab- wehrverhalten, Sattelzwang, Unrittigkeit, Leistungsmin- derung

und weitere). Diese wirken sich negativ auf die Leistungsbe- reitschaft und das Wohlbefinden der Tiere aus (Banse et al. 2018). Die Prävalenz von Magengeschwüren ist sowohl bei Sport- als auch bei Freizeitpferden sehr hoch (Tabelle 1), und die Thematik ist den meisten Pferdebesitzer/innen bekannt. Spätestens seit dem Jahr 2015, in dem das European College of Equine Internal Medicine (ECEIM) die Konsens-Erklärung

zum Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS consensus statement, 2015) veröffentlichte, ist die Tierärzteschaft sensibilisiert worden, die umgangssprachlich und in Fachkreisen auch heute noch zusammenfassend „Magengeschwüre“ genannten pathologischen Veränderungen der Pferdemagenschleimhaut als zwei unterschiedliche Krankheitsbilder zu betrachten: Equine Squamous Gastric Disease (ESGD) und Equine Glandular Gastric Disease (EGGD) (Banse und Andrews 2019, Schwarz 2020, Sykes et al. 2015a).

Weil ESGD und EGGD unter dem Überbegriff Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS) zusammengefasst sind und oft gemeinsam auftreten, werden diese unterschiedlichen Ausprägungen von Magenschleimhautläsionen fast immer gleichermaßen als „Magengeschwüre“ oder „Magenulzera“ bezeichnet, und die Behandlung mit Protonenpumpen-Blockern (Omeprazol) ist bei beiden Krankheitsbildern in der Regel der erste Therapieansatz. Die Differenzierung in unterschiedliche Krankheitsbilder wird nach Einschätzung der Autorin bislang nicht ausreichend betont, und besonders Pferdehalter/innen sind nach wie vor ungenügend über die unterschiedlichen Formen von „Magengeschwüren“ aufgeklärt. Das wirkt sich bislang teilweise sogar negativ auf die Bereitschaft zur Diagnostik per Gastroskopie aus, weil viele Pferdehalter/innen (und auch einige Tierärzt/innen) noch davon ausgehen, dass das Ansprechen auf eine Omeprazoltherapie ohne vorangegangene Gastroskopie ausreichend Beweis für vermutete Magengeschwüre ist. Der häufige Umkehrschluss, bei Nichtbesserung der Symptome trotz Omeprazolgabe habe das Pferd ein anderes Problem, kann dann aber schlichtweg falsch sein. Viele wissen zudem nicht, dass Pferde mit EGUS refraktär gegenüber oralem Omeprazol sein können, denn es gibt sogenannte „non-responder“ oder „Therapieversager“, die für eine effektive Säurehemmung höhere als die vom Hersteller empfohlenen Dosen Omeprazol benötigen oder aus anderen Gründen nicht auf die Therapie ansprechen (Gough et al. 2020, Sykes 2019). Die in der Praxis häufig durchgeführte „diagnostische Therapie“, ist demnach eine Vorgehensweise, die sehr irreführend sein kann und nicht zu empfehlen ist. Zumindest sollten die Pferdebesitzer/innen unbedingt dahingehend aufgeklärt werden, dass eine Nichtbesserung der Symptomatik unter Omeprazol nicht damit gleichzusetzen ist, dass kein Magenproblem besteht, sondern dass weiterführende Diagnostik angezeigt ist. Besonders Läsionen in der Drüsen-

schleimhaut heilen nur in etwa 10–30% der Fälle unter oraler Omeprazolgabe vollständig ab (Rendle und Hallowell 2019b, Sykes 2019, Sykes et al. 2015b). Möglicherweise werden zudem schwerere Pferde, z.B. großbrahmige Warmblutpferde, schnell unterdosiert, weil die bisher noch am häufigsten eingesetzte in Deutschland zugelassene Omeprazolpaste für Pferde (GastroGard®) auf 575 kg Körpergewicht je Tube ausgelegt ist, viele Warmblüter aber deutlich über 600 kg wiegen, und die gewohnte Dosis von einer Tube pro Tag nicht immer nach oben angepasst wird. Andererseits konnte in einer Studie gezeigt werden, dass auch geringere Dosen (1–2 mg/kg) als vom Hersteller empfohlen (4 mg/kg, Gastrozol®, Axon Animal Health, Australien) bei kutanen Läsionen zu einer vergleichbaren Heilungsrate führen können (Sykes et al. 2015b), bei einem anderen Präparat (Abgard®, Ablar, USA) konnte dieser Effekt aber nicht hervorgerufen werden (Sykes et al. 2014). Das zeigt, dass der Therapieerfolg bei geringerer Dosis vom Management und vom Präparat abhängig und daher nicht zuverlässig ist. Bei glandulären Läsionen war die geringere Dosis grundsätzlich nachteilig (Sykes et al. 2015b, 2014). Demnach kann eine stufenweise Dosisreduktion, wie sie in Deutschland oft während einer mehrwöchigen Therapie vorgenommen wird, besonders bei glandulären Läsionen von Nachteil sein.

Ein weiterer sehr wichtiger Punkt ist der Einfluss von Fütterung auf die Säurehemmung durch orales Omeprazol. Studien bei Vollblütern haben gezeigt, dass bei ad libitum Heufütterung die Resorption des Wirkstoffes und damit auch die säurehemmende Wirkung inkonstant ist und die Erhöhung des pH-Werts über 4 über lange Zeitperioden unzureichend ist (Sykes et al. 2019, 2017b). Allerdings wurden diese Messungen mittels perkutaner Gastrotomie gemessen, und es besteht die Möglichkeit, dass diese invasive Messmethode die Motilität des Magens beeinflusst. Bei Messungen mit einer intragastralen pH-Elektrode, die über den Ösophagus eingesetzt wurde, wurden erst nach der Heufütterung, die auf eine Nüchternphase folgte, pH-Werte von über 4 beobachtet. Daraus wurde geschlossen, dass die Verabreichung des Omeprazols gleichzeitig mit der Fütterung erfolgen soll (Recknagel et al. 2020). Leider wurden in dieser Veröffentlichung diese Ergebnisse nicht mit den Ergebnissen vorangegangener Studien hierzu verglichen und diskutiert, und der Studienaufbau der Studien unterscheidet sich stark von den Studien von Sykes et al.. Aus

Tab. 1 Die Prävalenz von ESGD und EGGD in verschiedenen Populationen von Pferden | Prevalence of ESGD and EGGD in different horse populations

Nutzungsart/Sportsparte	ESGD	EGGD	Literaturnachweis
Vollblut Rennpferde	>70%	45–65%	(Begg und O’Sullivan 2003; Bell et al. 2007; Habershon-Butcher et al. 2012; Murray et al. 1996; Sykes et al. 2015b; Vatistas et al. 2010)
Traber	30%		(Jonsson und Egenvall 2006)
Distanzpferde	57–93%	27–82%	(Niето et al. 2004; Rendle und Hallowell 2019a, 2019b; Tamzali et al. 2011)
Turnierpferde unterschiedlicher Sparten	40–58%	64–73%	(Bach et al. 2013; Hepburn und Proudman 2014a; McClure et al. 1999; Pedersen et al. 2015, 2018)
Polopferde	54%	69%	(MacLeod et al. 2015)
Wildpferde	22%	30%	(Ward et al. 2015)
Pferde unterschiedlicher Nutzungsformen inkl. Freizeitpferde	65–69%	34–61%	(Ehlers et al. 2016; Husted et al. 2010; Luthersson et al. 2009; Prieß 2020; Ward et al. 2015)

den unterschiedlichen Ergebnissen dieser Studien wird allerdings ersichtlich, dass die Wechselwirkungen zwischen Fütterungsregime und oral verabreichtem Omeprazol komplex und immer noch nicht vollständig geklärt sind.

Die klinische Wirkung von oralem Omeprazol bei Pferden mit Magengeschwüren wurde erstmals in den späten 90er Jahren ausgiebig untersucht, woraufhin die erste Zulassung von Omeprazol in Form einer Paste für Pferde (Gastrogard®) erfolgte (Murray et al. 1996). Zu dieser Zeit wurde bei Gastroskopien häufig das Antrum noch gar nicht vollständig eingesehen, und ein Großteil der Untersuchungen bei den Wirksamkeitsstudien erfolgte bei Vollblutpferden mit ESGD. EGGD tritt jedoch vornehmlich bei Warmblut-Sportpferden anderer Disziplinen auf (Mönki et al. 2016, Pedersen et al. 2018). Es gibt in Deutschland derzeit drei zugelassene Omeprazol-Präparate (zwei Pasten und ein Granulat) für die Therapie von Magengeschwüren (Tabelle 2). Klinische Wirksamkeitsstudien zu GastroGard® sind zwischen 1996 und 1999 publiziert worden und beschreiben die Wirkung von Omeprazol ausschließlich bei kutanen Läsionen, denn die Drüsenschleimhaut wurde in diesen Studien nicht untersucht, bzw. lagen keine sichtbaren Veränderungen der glandulären Schleimhaut bei diesen Pferden vor (Andrews et al. 1999, Daurio et al. 1999, MacAllister et al. 1999, Murray et al. 1996). Die Zulassungen neuerer oraler Omeprazol-Formulierungen beruhen zumeist auf dem pharmakokinetischen Vergleich mit GastroGard®. Für die Zulassung von Equizol® wurde beispielweise die orale Bioverfügbarkeit des Omeprazols als magensaftresistentes Granulat anhand der Omeprazol-Serumkonzentration bei gesunden Pferden untersucht und mit der von Gastrogard® verglichen. Equizol® hat dann in einer Bioäquivalenzstudie bei oraler Verabreichung von 4 mg/kg als magensaftresistentes Granulat zu deutlich höheren und bei Verabreichung von 2 mg/kg zu vergleichbaren Serumkonzentrationen wie bei 4 mg/kg oralen Omeprazols des Referenzprodukts (Gastrogard®) geführt, weshalb es eine Zulassung für 2 mg/kg per os bekam (öffentlicher Bewertungsbericht des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2019). Klinische Wirksamkeitsstudien zum differenzierten Effekt verschiedener Galeniken bei

ESGD und EGGD wurden bislang für keine Zulassung von Omeprazol-Präparaten durchgeführt. In einigen Vergleichsstudien stellte sich lediglich heraus, dass EGGD eben nicht ausreichend auf orale Omeprazolpräparate ansprach (Sykes et al. 2015b, 2014). Es wird bei den Gebrauchsinformationen der in Tabelle 2 aufgelisteten Präparate auch nicht zwischen ESGD und EGGD unterschieden, es werden die Überbegriffe „EGUS“ (Equine Gastric Ulcer Syndrome) oder „Magengeschwüre“ verwendet. Der Pathomechanismus von ESGD ist bereits gut untersucht und ausführlich beschrieben (Banse et al. 2018, May et al. 2012, Sykes et al. 2015a). Bei den Läsionen der kutanen Schleimhaut handelt es sich überwiegend um wahre Ulzerationen im pathohistologischen Sinn. Für EGGD beim Pferd ist der Überbegriff „Magenulzera“ hingegen nicht immer angemessen, weil die Veränderungen der Drüsenschleimhaut von erythematös-proliferativ über fibrinosuppurativ bis hin zu hämorrhagisch oder ulzerativ-nekrotisch reichen können (siehe Tabelle 3).

Dieser Übersichtsartikel befasst sich schwerpunktmäßig mit EGGD und diskutiert die bislang untersuchten Behandlungsoptionen von glandulären Läsionen.

EGGD

Der Begriff EGGD beschreibt bereits, dass hiermit die pathologischen Veränderungen im Drüsenanteil des Magens bezeichnet werden. Bei den Läsionen in der glandulären Region handelt es sich zumeist um entzündliche Veränderungen mit Influx von Entzündungszellen (neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen) und nicht um Ulzerationen im pathohistologischen Sinn (Rendle et al. 2018), weshalb der Überbegriff „Magenulzera“, wie in der Einleitung bereits angesprochen, beim derzeitigen Wissensstand zumindest für EGGD nicht mehr zeitgemäß ist. In der englischsprachigen Literatur werden folgende Regionen des Magens unterschieden: Kardial, Fundus und Antrum pyloricum sowie Pylorusregion (Rendle et al. 2018, Sykes et al. 2015a). Hierbei muss erwähnt werden, dass sich die englische Definition von „Kar-

Tab. 2 In Deutschland für die Behandlung von Magengeschwüren zugelassene Produkte | *Products licensed for the treatment of gastric ulcers in Germany*

Produkt	Dosierung laut Hersteller
GastroGard® 370 mg/g Paste zum Eingeben (Boehringer Ingelheim) 1 Tube enthält 6,16 g Paste (für 575 kg KGW)	4 mg/kg KGW für 28 Tage zur Behandlung von Magengeschwüren 1 mg/kg KGW für weitere 28 Tage zur Prävention neuer Magengeschwüre
Pepticure® 370 mg/g Paste zum Eingeben (Bayer) 1 Tube enthält 7,57 g Paste (für 600 kg KGW)	4 mg/kg KGW für 28 Tage zur Behandlung von Magengeschwüren 1 mg/kg KGW für weitere 28 Tage zur Prävention neuer Magengeschwüre
Equizol® 400 mg/5 g magensaftresistentes Granulat (CP Pharma) 1 Beutel enthält 5 g Granulat (für 200 kg KGW)	2 mg/kg KGW für 28 Tage zur Behandlung von Magengeschwüren

Tab. 3 Deskriptive Terminologie der EGGD (Rendle et al. 2018; Sykes et al. 2015a) | *Descriptive terminology for EGGD (Rendle et al. 2018; Sykes et al. 2015a)*

Anatomische Lokalisation	Verteilung	Schweregrad	Erscheinungsbild	
Fundus	fokal	geringgradig	flach	erythematös
Kardiadrüsenbereich	multifokal	mittelgradig	erhaben	hämorrhagisch
Antrum	diffus	hochgradig	nodulär	fibrinosuppurativ
Pylorus			eingezogen	

dia“ nicht mit der im deutschen Sprachgebrauch üblichen Bedeutung „Mageneingang“ deckt, sondern die Region der Drüsenschleimhaut gemeint ist, die antrumwärts der Anulusfalte unterhalb der kutanen Schleimhaut liegt. Die Bezeichnung „Kardiaschleimhaut“ leitet sich im englischen Sprachgebrauch von der Bezeichnung der Kardiadrüsenregion der humanen Drüsenschleimhaut ab. Diese Kardiadrüsen Schleimhaut sezerniert im wesentlichen Mukus und Bikarbonat, um die glanduläre Mukosa vor Säureschäden zu schützen. In der Fundusschleimhaut befinden sich hauptsächlich die HCl-produzierenden Parietalzellen, sowie die Hauptzellen, die Pepsinogen sezernieren, und die enterochromaffin-ähnlichen, Histamin-produzierenden Zellen. Im Antrum pyloricum und dem Pylorusbereich gibt es vornehmlich Gastrin-bildende G-Zellen, Somatostatin-bildende D-Zellen, und Serotonin-bildende enterochromaffine Zellen. Somatostatin und Serotonin beeinflussen zudem die Magenentleerung. Die genaue Pathophysiologie der EGGD ist dennoch nicht vollständig geklärt (Rendle et al. 2018, Sykes et al. 2015a). Eine erhöhte adrenokortikale Sensitivität (höhere Cortisolausschüttung bei ACTH-Stimulation), wird bei Pferden mit EGGD diskutiert, was Stress als Risikofaktor erklären könnte (Sauer et al. 2018, Scheidegger et al. 2017). Zu den bereits identifizierten Risikofaktoren für EGGD, die mit Stress assoziiert sind, gehören unter anderem intensives Training, Wechsel der Bezugspersonen bzw. Reiter/innen und Turnierteilnahme (Banse et al. 2018, Habershon-Butcher et al. 2012, Mönki et al. 2016, Pedersen et al. 2018).

Die Wichtigkeit der Erhöhung des pH-Wertes im Rahmen der Therapie von EGGD ist bereits gut beschrieben, denn eine Abheilung von Drüsenschleimhautläsionen erfolgt bei niedrigem pH-Wert nur langsam oder gar nicht (Redpath und Bowen 2019, Rendle et al. 2018). Zur direkten Säureschädigung der Drüsenschleimhaut kommt es jedoch erst, wenn die Schutzmechanismen der Schleimhaut beeinträchtigt sind. Als Ursachen hierfür werden Stress, Bakterien, NSAIDs und andere Mechanismen der Hemmung protektiver Prostaglandine vermutet und untersucht. Ulzerationen per histopathologischer Definition kommen selten vor, häufiger findet man noduläre Läsionen mit lymphoplasmazellulärem Infiltrat, oder fibrinös-eitrige Läsionen mit vorwiegend neutrophilen Granulozyten, ohne dass eine infektiöse Ätiologie bisher nachgewiesen werden konnte (Rendle et al. 2018, Sykes et al. 2015a, Zavoshti und Andrews 2017).

Für die Befundung der EGGD gibt es bislang wenig Einheitlichkeit in der Literatur und zwischen den verschiedenen Studien. Es wird in den ECEIM und UK Vet Konsens-Erklärungen (Rendle et al. 2018, Sykes et al. 2015a) empfohlen, eine rein deskriptive Einteilung der glandulären Läsionen zu verwenden (Tabelle 3). In den Abbildungen 1, 2 und 3 sind verschiedene glanduläre Läsionen zu sehen. Die Graduierung nach EGUS-Score vom Equine Gastric Ulcer Council (*The Equine Gastric Ulcer Council* 1999) wird für die Beurteilung von EGGD als nicht mehr zeitgemäß angesehen, wird aber teilweise noch verwendet (Ehlers et al. 2016). In einigen Studien zu EGGD wurden die Graduierungen speziell für die Studie erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte in diesen anhand der Bewertung einer Besserung oder der vollständigen Abheilung der Läsionen (Rendle und Hallowell 2019c, 2019b). Bei der Untersuchung eines neuen Graduierungssystems (Visual Analogue Scale) für EGUS war die Interobserver-Zuverlässigkeit

bei glandulären Läsionen schlecht (intraclass correlation coefficient ICC = 0,35), und die Intraobserver-Zuverlässigkeit bei erfahrenen Untersuchern zumindest besser als bei weniger erfahrenen, dennoch bei glandulären Läsionen lediglich moderat (ICC = 0,56) (Wise et al. 2020). Bei der alleinigen



Abb. 1 Mittelgradige multifokale, noduläre und erhaben-erythematöse, sowie fibrinosuppurative Läsionen | Moderate multifocal, nodular and raised-erythematous, and fibrinosuppurative lesions



Abb. 2 Mittelgradige fokale, erhabene, erythematöse Läsion | Moderate focal raised erythematous lesion

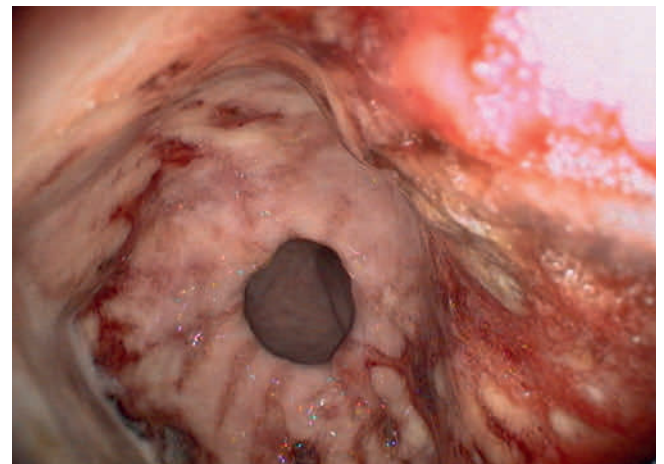


Abb. 3 Hochgradige diffuse, hämorrhagische Läsionen | Marked diffuse hemorrhagic lesions

Beurteilung von 20 glandulären Läsionen von Pferden mit EGGD lag die Interobserver-Zuverlässigkeit einer deskriptiven Beurteilung des Schweregrads bei ICC = 0,52 und war damit der Interobserver-Zuverlässigkeit eines anderen 3-stufigen Graduierungssystems (Verbal Rating Scale, Graduierung von 0–2) ähnlich (ICC = 0,53). Die restliche deskriptive Beurteilung ergab keine nennenswerte Übereinstimmung (Tallon und Hewetson 2020). Ein internationaler Konsensus bezüglich Interpretation von Untersuchungsbefunden der vielfältigen EGGD-Läsionen mit einer verlässlich anwendbaren Graduierung ist notwendig, um den Vergleich von Wirksamkeitsstudien zu optimieren.

Therapie der EGGD

Trotz der hohen Prävalenz von EGGD ist die Evidenz für die Wirksamkeit der unterschiedlichen Behandlungsansätze noch begrenzt. Und obwohl die Ätiologie der EGGD nicht geklärt ist, wird bisher davon ausgegangen, dass EGGD durch einen Verlust der normalen Schutzmechanismen der Schleimhaut (s.o.) und der daraus resultierenden Exposition des Gewebes gegenüber der Magensäure entsteht (Sykes et al. 2015b). Und obwohl EGGD demnach nicht primär durch die Einwirkung von Säure auf die Schleimhaut verursacht wird, ist die gastrale Säuresuppression wichtig für die Reparatur der Schleimhaut (Redpath und Bowen 2019, Rendle et al. 2018). In wieweit die Reduktion des Kohlenhydratanteils in der Futtermittelration bei EGGD einen Vorteil bringt, wie es für ESGD beschrieben wird, ist noch unklar (Galinelli et al. 2019, Luthersson et al. 2009, Schwarz 2020, Sykes et al. 2015a).

Eine besonders ausführliche Übersicht über unterschiedliche Behandlungsansätze für EGGD wurde im UK Consensus Statement über EGGD veröffentlicht (Rendle et al. 2018). Dabei wurden drei Primärtherapien („first-line-treatments“) herausgestellt: 1. die Kombinationstherapie aus oralem Omeprazol und Sucralfat, 2. Misoprostol oder 3. Langzeit- (Depot)-Omeprazol. Orales Omeprazol, Sucralfat und Misoprostol werden bereits deutschlandweit von Tierärzt/innen eingesetzt, Langzeit- (Depot)-Omeprazol hingegen nur vereinzelt.

Auf die Behandlung mit oral verabreichtem Esomeprazol oder oralen H₂-Blockern wie Cimetidin und Ranitidin wird in diesem Artikel nicht genauer eingegangen, weil bisherige Untersuchungen keinen Hinweis auf einen Vorteil dieser Medikamente gegenüber oralem Omeprazol bei der Behandlung von EGUS ergeben haben (Huxford et al. 2017, Sykes et al. 2015a, 2017c, Zavoshti und Andrews 2017). Dass diese Wirkstoffe bei der Behandlung von EGGD bessere Ergebnisse als orales Omeprazol erzielen könnten, ist somit ebenso wenig wahrscheinlich (Rendle et al. 2018).

Bisherige Behandlungsansätze

Omeprazol (oral)

Omeprazolpaste zur einmal täglichen oralen Verabreichung ist seit 20 Jahren das meistverbreitete Therapeutikum bei Magengeschwüren. Omeprazol gehört zu den erlaubten Substanzen im Pferdesport gemäß Einstufung der FEI und der FN

(Die Anti-Doping und Medikationsregeln des nationalen (FN) und internationalen (FEI) Pferdesports im Überblick, Stand 10.06.2020).

Die Zulassungsstudien von Gastrogard® (Erstzulassung 1999) basierten ausschließlich auf klinischen Studien bei ESGD, die Drüsenschleimhaut wurde in diesen Studien offensichtlich nicht untersucht, denn Veränderungen der glandulären Schleimhaut wurden entweder gar nicht erwähnt oder lagen bis auf einen einzigen Fall nicht vor (Andrews et al. 1999, MacAllister et al. 1999). Demnach gibt es bisher weltweit kein Medikament mit einer auf Wirksamkeitsstudien beruhenden Zulassung für die gezielte Behandlung von EGGD. Weitere Zulassungen anderer Formulierungen von Omeprazol, d.h. andere Pasten oder Granulate (in Deutschland z.B. Pepticure® und Equizol®) basieren auf einer vergleichbaren Bioäquivalenz zu GastroGard®. Diese Präparate erzielen eine ähnliche Omeprazol-Serumkonzentration oder eine ähnliche Säurehemmung im Magen wie Gastrogard®. Es wurden für die Zulassungen jedoch keine neuen Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit bei ESGD oder EGGD durchgeführt. Vergleichsstudien mit verschiedenen bereits zugelassenen Omeprazol-Formulierungen zeigten, dass diese trotz unterschiedlicher Galenik (basisch-gepufferte Paste oder Granulat mit magensaftresistenter Beschichtung), eine ähnliche Pharmakokinetik aufwiesen (Sykes et al. 2016). Zwei verschiedene Omeprazol-Pasten erbrachten in einer Wirksamkeitsstudie ähnliche Therapieergebnisse (Raidal et al. 2017). Omeprazol-Formulierungen aus Eigenrezepturen von Apotheken (im englischen Sprachgebrauch als „compounded drugs“ bezeichnet) stellten sich bei der Behandlung von Rennpferden im Training als ineffektiv im Vergleich zu einer zugelassenen Paste heraus (Nieto et al. 2002), bzw. erreichten solche Formulierungen eine sehr ungenügende Säurehemmung im Magen (Merritt et al. 2003).

Nebenwirkungen sind laut den Herstellern keine bekannt, es gibt jedoch Evidenz einer verminderten Kalziumverdaulichkeit durch Omeprazolgabe (Pagan et al. 2020).

Studien zum Behandlungserfolg mit oralem Omeprazol zeigen, dass selbst nach vier Wochen Behandlung mit 4 mg/kg Omeprazol die Läsionen der kutanen Schleimhaut bei 20–30% der Pferde und die Läsionen der Drüsenschleimhaut bei 70–80% der Pferde nicht abgeheilt waren (Sykes et al. 2015b, 2014). Dies legt nahe, dass Omeprazol oral verabreicht bei EGGD nahezu keinen Effekt hat. Dass die Heilungsraten aber auch bei ESGD vielfach unzufriedenstellend sind, liegt mitunter wahrscheinlich daran, dass die Absorption von oralem Omeprazol bei Pferden sehr unterschiedlich und die Säuresuppression inkonsistent ist, was zu unterschiedlichen Behandlungsreaktionen und häufigem Therapieversagen führt (Sykes 2019, Sykes et al. 2015c). Das Vorhandensein von Futter im Magen beeinträchtigt die Absorption von Omeprazol und reduziert die absorbierte Menge um bis zu zwei Drittel (Daurio et al. 1999, Sykes et al. 2017b, 2015d). Entgegen früherer Berichte, die eine Wirkdauer von oralem Omeprazol von 24 Stunden annahmen, gibt es Erkenntnisse, dass die Säuresuppression nach oraler Omeprazolgabe oft weniger als 12 Stunden anhält (Merritt et al. 2003) oder sogar zusätzlich durch Futteraufnahme verkürzt wird (Sykes et al. 2015d). Die Empfehlung, orales Omeprazol auf nüchternen Magen

zu verabreichen, wird durch eine neue Untersuchung in Frage gestellt, die bei der Verabreichung von Omeprazol mit der Fütterung eine bessere Bioverfügbarkeit zeigte und dies mit einer geringeren Degradierung des Omeprazols durch Magensäure erklärt (Recknagel et al. 2020). Hieraus ergibt sich eine noch größere Unsicherheit bezüglich des Einflusses der Fütterung auf die Bioverfügbarkeit von oralem Omeprazol. Das wiederum erschwert die Entscheidung für den Pferdepraktiker, wie er die Pferdebesitzer/innen hinsichtlich des Managements von Pferden mit EGUS beraten soll.

Betrachtet man die Literatur speziell in Bezug auf die Therapie von EGGD mit oralem Omeprazol als Monotherapie, erkennt man schnell, dass die Heilungsraten extrem niedrig sind. Der geringe Effekt von oralem Omeprazol auf den pH-Wert im Antrum pyloricum erklärt möglicherweise, warum die Heilungsraten von EGGD deutlich geringer als bei ESGD ausfallen (Rendle et al. 2018, Sykes 2019). Eine neue Studie ergab, dass bei Pferden, die mit Phenylbutazon behandelt wurden, orales Omeprazol als EGGD-Prophylaxe zwar ausreichend wirksam zu sein schien, gleichzeitig traten aber intestinale Komplikationen wie (Obstipations-) Koliken und verschiedene, teils schwerwiegende, Kolitiden bei den Pferden, die Omeprazol und Phenylbutazon erhielten, häufiger auf als bei den Pferden, die mit Phenylbutazon allein behandelt wurden (Ricord et al. 2020). Daher muss auch beim Einsatz von nicht-steroidalen Antiinflammatorika trotz Magenprophylaxe mit Omeprazol besonders oder gar vermehrt auf intestinale Nebenwirkungen geachtet werden (Ricord et al. 2020). Für die Beratung von Pferdebesitzer/innen lässt sich daraus schließen, dass die Gefahr von intestinalen Komplikationen beim Einsatz von Phenylbutazon (nicht-selektiver COX-Hemmer) wahrscheinlich höher ist als das Risiko von Magengeschwüren, und eine „Magenprophylaxe“ sogar nachteilig für die Darmgesundheit sein könnte, was jedoch noch mit weiteren Studien genauer untersucht werden muss.

Omeprazol oder Esomeprazol-Injektionslösung

Omeprazol oder Esomeprazol in Form einer intravenösen Injektionslösung können kurzzeitig bei passender Indikation (Dysphagie, gastraler Reflux oder andere Erkrankungen, die die orale Aufnahme von Medikamenten einschränken) angewendet werden, um eine rapide und effektive Erhöhung des pH-Werts des Magensaftes zu erreichen. Allerdings gibt es auch bei dieser Form der Wirkstoffapplikation eine starke Variabilität der Säuresuppression (Andrews et al. 2006, Videla et al. 2011). Bei stationärer Behandlung von Pferden ist dies zwar eine Möglichkeit, aber für eine längere Behandlungsdauer, wie sie in der Regel bei EGGD erforderlich ist, ist diese Therapieform allein schon wegen der Applikationsart (tägliche Injektionen), und aufgrund der kurzen Halbwertszeit bei intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung von Injektionslösung ohne Depotwirkung ungeeignet (Andrews et al. 2006, Sandin et al. 2010).

Sucralfat (in Kombination mit Omeprazol)

Sucralfat ist für seinen schleimhautprotektiven Effekt bekannt, indem es in saurem Milieu eine geleeartige Schicht aus Sucral-

fat-Protein-Komplexen über dem Ulkus bildet und so vor den negativen Einflüssen der Magensäure auf das Ulkus schützt. Ferner bindet Sucralfat Pepsin und Gallensäuren. Zusätzlich wirkt es schützend auf die Schleimhaut durch Prostaglandin-, Bicarbonat- und Mukus-Bildung. Omeprazol (4 mg/kg KGW) und Sucralfat (2 × täglich 12 mg/kg KGW) in Kombination zeigten in einer Studie an 204 Pferden mit EGGD eine 80%ige Verbesserung und 63–67%ige Abheilung von EGGD, wobei die Definition der „Abheilung“ auch das Vorliegen von glandulären Läsionen Grad 1 (z.B. erythematös und/oder erhaben) beinhaltete (Hepburn und Proudman 2014a, 2014b). In einer kleineren Studie mit 36 Pferden mit EGGD konnte jedoch nur eine 22%ige Heilungsrate erreicht werden (Varley et al. 2019). In einer retrospektiven Studie aus den Niederlanden konnte durch die Kombination von oralem Omeprazol mit Sucralfat eine um 25% höhere Besserungsrate bei EGGD gezeigt werden, hier wurde jedoch nur die Besserung basierend auf einer Graduierung der Läsionen bewertet, und nicht die komplette Heilung der Läsionen beschrieben (Kranenburg, et al. 2020).

Misoprostol

Das synthetische Prostaglandin-E2-Analogon Misoprostol (Cytotec®) ist in der Humanmedizin für die Behandlung von Magenschleimhautschädigungen, Magengeschwüren und Zwölffingerdarmgeschwüren zugelassen. Es wirkt an den Prostaglandin-Rezeptoren der Belegzellen und hemmt die Säure- und Pepsinsekretion im Magen und fördert die schützende Bikarbonat- und Schleimproduktion. Misoprostoltherapie resultierte in einer kleinen Studie mit 36 Pferden mit EGGD in besseren Heilungsraten als die Kombination von Omeprazol und Sucralfat, denn eine vollständige Abheilung wurde mit Misoprostol bei 72%, mit der Kombination aus Omeprazol und Sucralfat nur bei 20% der behandelten Pferde erreicht (Varley et al. 2019). Misoprostol wird, seitdem es in verschiedenen Übersichtsartikeln zur Behandlung von EGGD empfohlen wurde (Redpath und Bowen 2019, Rendle et al. 2018, Sykes et al. 2015a), auch häufiger in Deutschland eingesetzt. In einer aktuellen Studie zeigten 10 von 24 Pferden mit EGGD, die mit Misoprostol allein oder in Kombination mit Omeprazol und/oder Sucralfat behandelt wurden, allerdings eine Entstehung, Verschlimmerung oder Nichtbesserung von kutanen Läsionen, also paralleler ESGD (Pickles et al. 2020). Demzufolge scheint auch die Säurehemmung durch Misoprostol beim Pferd nicht konstant ausreichend zu sein und sollte weiter und in größer angelegten Studien untersucht werden. Misoprostol kann in Einzelfällen kolikartige Symptome oder Diarrhoe verursachen und die Dosis muss deshalb in manchen Fällen reduziert werden (Jacobson et al. 2013). Bei tragenden Stuten ist der Einsatz kontraindiziert (Zavoshti und Andrews 2017), und auch die potentielle Gefahr von für schwangere Anwenderinnen (Gebärmutterkrämpfe, Blutungen, Wehen) muss bedacht werden (Rendle et al. 2018). Die Umwidmung eines Medikaments nach § 56a darf nur erfolgen, wenn eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch und Tier nicht zu befürchten ist. Aufgrund zu vieler unerwünschter Nebenwirkungen im Off-Label-Use (Geburteinleitung und Schwangerschaftsabbruch) wurde Cytotec® in Deutschland und weiteren europäischen Nachbarländern bereits vom Markt genommen und ist grundsätzlich nur noch als

Reimport erhältlich. Phasenweise ist Cytotec® in Deutschland aufgrund dessen gar nicht erhältlich. In Großbritannien ist Misoprostol als speziell für Pferde hergestellte Paste erhältlich (BOVA Specials UK Ltd.), was die Handhabung und die Verabreichung an Pferde erleichtert.

Neue Behandlungsoption – Langzeit-Omeprazol (intramuskulär)

Neuerdings hat sich ein intramuskulär injizierbares Omeprazol mit Depotwirkung (long acting injectable omeprazole, von BOVA Specials UK Ltd., im Folgenden als LAIOmep abgekürzt) als erfolgversprechende Behandlungsoption herausgestellt (Sykes et al. 2017a). Die Formulierung als Depotpräparat mit verzögerter Freisetzung überwindet die nachteilige kurze Halbwertszeit, die bei der parenteralen Applikation von löslichen Omeprazol-Injektionspräparaten beobachtet wird. LAIOmep intramuskulär verabreicht umgeht den Einfluss der Fütterung und Verdauung auf die Bioverfügbarkeit von oralen Präparaten, wodurch konsistentere Maximalkonzentrationen erreicht werden, die sich anhand einer größeren und konstanteren Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve darstellen lassen (Sykes et al. 2017a). Infolgedessen ist die Säuresuppression nach einer Injektion von LAIOmep ausgeprägter und konsistenter, und der mediane pH-Wert nach der Injektion anhaltend höher als bei der Gabe von 4 mg/kg oralem Omeprazol über 5 Tage (Sykes et al. 2017a, 2015d). Der Grad und die Dauer der Säuresuppression, die für die Abheilung von Magenschleimhautläsionen bei Pferden erforderlich ist, ist nicht genau bekannt. In der Humanmedizin ist das Ziel einer säurehemmenden Behandlung den pH-Wert zu zwei Drittel der Zeit über 4 zu halten. In einer Gruppe von 6 Pferden übertraf LAIOmep dieses Ziel für 7 Tage nach einer einzigen Injektion. In derselben Gruppe von Pferden wurde dieses Ziel durch die Verabreichung von GastroGard® nicht erreicht (Sykes et al. 2017a, 2015d).

Studien zur klinischen Wirksamkeit von LAIOmep wurden bereits in Australien, Großbritannien und in den Vereinigten Arabischen Emiraten durchgeführt. Bei Vollblütern mit Magengeschwüren in Australien führten zwei intramuskuläre Injektionen von LAIOmep im Abstand von 7 Tagen zur Abheilung von ESGD in 100% (22/22) der Fälle und EGGD kam in 75% (9/12) zur vollständigen Abheilung (Sykes et al. 2017a). In einer gemischten Population von Sport- und Freizeitpferden in Großbritannien wurde die klinische Wirksamkeit von LAIOmep mit der von oralem Omeprazol verglichen. Sechshundfünfzig Pferde mit EGUS (ESGD und/oder EGGD) erhielten entweder 4 mg/kg orales Omeprazol (27 Pferde) einmal täglich für 28 Tage oder 20 ml LAIOmep i.m. (29 Pferde, Dosis entspricht 4 mg/kg bei 500 kg Körpergewicht) über 2–4 Wochen. Pferde, die LAIOmep erhielten, bekamen zwei Injektionen LAIOmep im Abstand von 7 Tagen verabreicht, und sie erhielten weitere zwei Injektionen in wöchentlichen Abständen, wenn die Läsionen nach 2 Wochen noch nicht vollständig abgeheilt waren. Die Auswertung der Endoskopien erfolgte durch verblindete Spezialisten für innere Medizin der Pferde. Nach zwei Wochen waren bereits bei 58% der Pferde die glandulären Läsionen und bei 86% die kutanen Läsionen abgeheilt, eine sichtbare Besserung war in 91% (glandulär) und 96% (kutan) eingetreten. Nach weiteren zwei Wochen lag

die Heilungsrate von EGGD bei 80% und von ESGD bei 97% (Gough et al. 2020).

In einer verblindeten, randomisierten klinischen Studie in den Vereinigten Arabischen Emiraten bei Distanzpferden wurde bei 87 Pferden mit EGGD und 100 Pferden mit ESGD die Wirkung von LAIOmep mit oralem Omeprazol verglichen (Rendle und Hallowell 2019a, 2019b). Die Behandlung wurde während der Wettkampfsaison ohne Änderung des Trainingsregimes und ohne Unterbrechung der Wettkampfteilnahme durchgeführt. Der Trainer blieb hinsichtlich der Befunde und der Behandlung, der Untersucher nur bezüglich der Behandlung verblindet. Nach vier Wochen Therapie mit LAIOmep (4 mg/kg i.m. 1 × wöchentlich) waren 42% der glandulären Läsionen vollständig abgeheilt, bei weiteren 33% war eine Besserung zu sehen. Hingegen waren nur 10% der glandulären Läsionen unter Gastrogard® (4 mg/kg p.o. 1 × täglich) vollständig abgeheilt, und weitere 42% zeigten eine Besserung. Die Heilungsraten der EGGD waren unter LAIOmep demnach viermal höher als die mit oralem Omeprazol. In der Gruppe von Pferden mit ESGD lagen die Heilungsraten nach 4 Wochen LAIOmep bei 79% (sowie Besserung bei weiteren 19%) im Gegensatz zu 21% Heilung (und weiteren 64% Besserung) nach 4 Wochen Verabreichung von Gastrogard®. Diese Studie zeigt sehr anschaulich, dass unter extremen Trainingsbedingungen und ohne besondere diätetische Maßnahmen orales Omeprazol keine zur Abheilung der Magenläsionen ausreichende Säurehemmung bewirkt.

In der oben erwähnten Studie an Distanzpferden in den Vereinigten Arabischen Emiraten brachte die Behandlung mit LAIOmep deutlich bessere Ergebnisse als die orale Behandlung, während das Trainings- und Fütterungsmanagement nicht verändert wurde. Bei den deutschen Sport- und Freizeitpferden besteht seitens der Besitzer/innen und Trainer/innen sicherlich eine grundsätzlich höhere Bereitschaft, Training und Fütterung bei betroffenen Pferden zu ändern, dennoch ist die Anpassung der Fütterungsgewohnheiten an die Medikamentengabe oft nicht so genau umsetzbar, wie sie laut Studien erforderlich wäre. Besonders wenn bei EGGD Kombinationstherapien eingesetzt werden, bei denen ein zeitlicher Abstand zwischen den Wirkstoffen erforderlich ist (Rendle et al. 2018, Sykes et al. 2015a), kann dies nicht immer gewährleistet werden. Durch die systemische Verabreichung von Omeprazol in Form von LAIOmep kann diese Problematik komplett umgangen werden, was für den Therapieerfolg sicherlich von Vorteil ist. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit der Behandlung von Pferden mit Erkrankungen, die die orale Aufnahme von Medikamenten einschränken (z.B. gastraler Reflux bei post-operativen Kolikpatienten), ohne tägliche Injektionen von löslichen Formulierungen durchführen zu müssen.

Die vorgesehenen vier Injektionen von LAIOmep müssen etwa alle 7 Tage durch einen Tierarzt/eine Tierärztin durchgeführt werden. Dies könnte von Pferdebesitzer/innen als Nachteil empfunden werden, weil mehrere Tierarztbesuche erforderlich sind. Die einmal wöchentliche Injektion kann aber durchaus auch als großer Vorteil gegenüber der mindestens 2 × täglichen oralen Verabreichung von Medikamenten (Omeprazol und Sucralfat zeitlich versetzt, Misoprostol) gesehen werden, vor allem bei der Kombination von zwei oralen Wirkstoffen, die nicht zeitgleich und teils auf nüchternen Magen gegeben werden sollten.

Bisher ist LAIOmep allerdings nur in Australien und Großbritannien erhältlich, konnte aber bis Ende 2020 in Verbindung mit einer Anzeige über das Verbringen an die zuständige Behörde von Großbritannien nach Deutschland eingeführt werden. Seit dem 01.01.2021 (Ende der Übergangsregelungen für den Brexit) ist die juristische Situation für die Verbringung von Medikamenten aus Großbritannien ungeklärt. Nach §73 Absatz 3b AMG dürfen Medikamente aus Drittländern nicht nach Deutschland eingeführt werden. Eine Zulassung des LAIOmep als Fertigarzneimittel ist bereits in Arbeit, und wie bis dahin eine legale Lösung für den fortgesetzten Vertrieb in Deutschland und weiteren EU-Staaten aussehen wird, wird derzeit untersucht (persönliche Kommunikation mit Bova und Rendle).

In Abbildung 4 und 5 sieht man den Heilungserfolg einer sehr tiefen fibrinosuppurativen („kraterartigen“) Läsion der glandulären Schleimhaut im Antrumbereich nach 4 Injektionen von je 20 ml LAIOmep. Das Pferd war aufgrund milder, täglich wiederauftretender Koliksymptome gastrokopiert worden. Es erhielt keine oralen Medikamente oder andere Behandlungen, erhielt Heu ad libitum und war wenige Tage nach der ersten Injektion symptomfrei.

Es gibt weitere Omeprazol-Präparate für die intramuskuläre Injektion mit Depotwirkung (z.B. Wedgewood Pharmacy, USA und Betpharm, USA), hier gilt jedoch zu beachten, dass diese Präparate Eigenrezepturen („compounded drugs“) sind, die bisher nicht in Studien untersucht wurden.

Arzneimittelsicherheit und Applikation von Langzeit-Omeprazol

Lokale, selbstlimitierende Schwellungen der Muskulatur wurden nach 3–6% der Injektionen beobachtet (Gough et al. 2020, Rendle und Hallowell 2019a, 2019b). Eine Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten von BOVA UK und BOVA Australien ergab einen Vorfall, bei dem ein Pferd nach einer Injektion von LAIOmep durch einen Pferdebesitzer/innen einen leichten Kollaps erlitt (ohne vollständiges Niedergehen), der auf eine versehentliche intravenöse Verabreichung zurückgeführt wurde. Einzelne Fälle von intravenöser Applikation führten zu keinen adversen Reaktionen. In drei Fällen war eine chronische Vergrößerung der Pektoralismuskulatur nach einer Injektion an dieser Stelle gemeldet worden. Chronische Schwellungen an anderen Injektionsstellen wurden nicht berichtet. Es wurden laut BOVA bereits etwa 22000 Dosen verkauft, wobei es bisher weiterhin nur sporadische Meldungen von Reaktionen an der Injektionsstelle gab. Die Injektion sollte tief intramuskulär in die lange Sitzbeinmuskulatur oder in den Halsmuskel erfolgen, eine Injektion in den Pektoralismuskel sollte aus oben genannten Gründen vermieden werden (persönliche Kommunikation mit Bova und Rendle). Die Injektionssuspension kann bei Raumtemperatur gelagert werden und sollte bei kühlerer Lagerung (z.B. im Auto während der kalten Jahreszeiten) zunächst auf Raumtemperatur erwärmt werden, z.B. in der Hosentasche oder in den Händen. Die vorherige Erwärmung und gutes Durchmischen durch ausgiebiges Schütteln der Ampulle erleichtern das Aufziehen in eine Spritze und die Applikation. Die 20 ml Injektionssuspension sollten mit einer 18G-Kanüle aufgezo-gen und mit einer neuen 18-Kanüle appliziert werden (per-

sönliche Kommunikation mit anderen Anwendern und eigene Erfahrung der Autorin).

Erfahrungen aus Großbritannien

In Großbritannien ist LAIOmep bereits als Primärtherapie („first-line-treatment“) bei EGGD anerkannt und verbreitet (Rendle et al. 2018). Als LAIOmep auf den britischen Markt kam, bestand zunächst die Annahme, dass es als nicht zugelassenes, sondern von einem „Specials Manufacturer“ mit Arzneimittel-Herstellungslizenz hergestelltes Produkt basierend auf der Umwidnungskaskade nur als letzte Möglichkeit der Behandlung von refraktären Fällen eingesetzt werden darf (Redpath und Bowen 2019). Dies ließ sich in Großbritannien jedoch inzwischen entkräften, weil der im Arzneimittelgesetz bei der Umwidnungskaskade verwendete Begriff „geeignetes Medikament“ so ausgelegt wird, dass bei einem Therapie-notstand und der daraus resultierenden Notwendigkeit der Umwidmung eines anderen Medikaments nicht zwingend ein zugelassenes Humanmedikament umgewidmet werden muss, sondern auch ein für die vorliegende Indikation geeignete-res Medikament – nämlich in diesem Fall ein für Tiere unter GMP-Richtlinien („Good Manufacturing Practice“) von einem „Specials Manufacturer“ hergestelltes Medikament – einge-



Abb. 4 Hochgradige fokale, eingezogene, fibrinosuppurative Läsion | Marked focal depressed fibrinosuppurative lesion



Abb. 5 Dieselbe Läsion wie in Abb. 4 nach 4 Wochen LAIOmep | Same lesion as in figure 4 after 4 weeks of LAIOmep

setzt werden kann. Das bedeutet, dass der Tierarzt selbst entscheiden darf, ob LAIOmep unter den gegebenen Umständen das im Vergleich zu oralem Omeprazol, Sucralfat oder Misoprostol geeignetere Medikament für einen Patienten mit EGGD ist. Und weil die klinische Wirksamkeit von injizierbarem Omeprazol inzwischen ausreichend belegt ist, kann der Tierarzt dieses legal einsetzen, und dadurch die Umwidmung von Humanmedikamenten wie Misoprostol, in der Umwidnungskaskade sozusagen „überspringen“. Weil die Arzneimittelgesetze im Europäischen Wirtschaftsraum historisch gesehen gemeinsamen europäischen Richtlinien entspringen (Richtlinie 65/65/EWG von 1965) und der Wortlaut bezüglich Umwidmung von Medikamenten im britischen AMG dem im deutschen AMG gleicht, kann davon ausgegangen werden, dass LAIOmep bei EGGD nach § 56a Absatz 2 AMG auch in Deutschland bei entsprechender Indikation angewendet werden darf. Es empfiehlt sich, dies vorab mit den zuständigen Behörden zu klären, aber einige deutsche Behörden haben der Verbringung und Anwendung von LAIOmep bereits zugestimmt (vor dem Brexit). Manchmal wird § 56a des deutschen AMG so ausgelegt, dass erst bei Therapieversagen anderer Medikamente eine Umwidmung eines nicht für die Tierart oder Indikation zugelassenen Medikaments erfolgen darf. Es gibt im AMG jedoch keinen Wortlaut, der dies tatsächlich vorschreibt. Der Wortlaut von § 56a Absatz 2 hierzu ist: „Soweit die notwendige arzneiliche Versorgung der Tiere ansonsten ernstlich gefährdet wäre ... darf der Tierarzt bei Einzeltieren [...], soweit ein ... geeignetes Arzneimittel für die betreffende Tierart nicht zur Verfügung steht, [...] zugelassene oder von der Zulassung freigestellte Arzneimittel [...] oder in einer Apotheke ... hergestellte Arzneimittel ... anwenden ...“. Dieser Wortlaut besagt also, dass eine Umwidmung nach AMG erfolgen darf, sofern kein zugelassenes Medikament für die spezielle Indikation bei dem betroffenen Einzeltier geeignet ist. Über die Eignung unterschiedlicher Arzneimittel (-kombinationen) bzw. die Gefahr für Mensch und Tier (Nebenwirkungen, Gefahr für Anwenderinnen, etc.) sollten Tierärzt/innen aufgrund von wissenschaftlichen Erkenntnissen und ihrer Fachkenntnis entscheiden dürfen. Bei Nicht-Eignung verschiedener Medikamente, die in der Abfolge der Kaskade zu berücksichtigen wären, sollte der Tierarzt in jedem Einzelfall neu über die erforderliche Umwidmung eines geeigneten Medikaments entscheiden können. Basierend auf dieser Argumentation wird die Umwidmung von LAIOmep für EGGD und refraktäre Fälle von ESGD in Großbritannien schon sehr häufig vorgenommen. Leider gibt es in Deutschland keine bundesweit einheitliche Auslegung des AMG, weil der Vollzug des AMG Ländersache ist und vielen unterschiedlichen Behörden obliegt. Daher sollten deutsche Tierärzt/innen sich bei der zuständigen Behörde rückversichern. Die Eignung von oralem Omeprazol als Monotherapie für die Behandlung von EGGD ist basierend auf den in diesem Artikel zusammengefassten Erkenntnissen in Frage zu stellen.

Fazit für die Praxis

EGGD ist eine weit verbreitete Magenerkrankung unserer Sport- und Freizeitpferde. Die Behandlung mit für Pferde zugelassenen Präparaten (orales Omeprazol) bringt nachweislich keine zufriedenstellenden Therapieerfolge. Für die Behandlung von EGGD besteht eindeutig ein Therapienotstand, der die Umwidmung von anderen Medikamenten nach § 56a

Absatz 2 Nr. 2 Arzneimittelgesetz (AMG) erfordert. Die Anwendung von Medikamenten mit humanmedizinischer Zulassung wird daher regelmäßig bei Pferden mit EGGD praktiziert. Aber auch beim Einsatz von Humanpräparaten, vornehmlich Sucralfat und Misoprostol, sind die Behandlungsergebnisse nicht immer zufriedenstellend. In Studien werden Besserungsraten hervorgehoben, die Heilungsraten sind jedoch insgesamt unzureichend. Der Effekt von Sucralfat zusätzlich zu Omeprazol scheint bei der Behandlung von EGGD eher gering zu sein, und es entstehen lange Behandlungszeiten von bis zu drei Monaten. Manche Pferde mit EGGD bleiben gegenüber verschiedensten Behandlungen refraktär. Gerade für den Einsatz von Misoprostol bei EGGD gibt es noch wenig Evidenz. Misoprostol ist inzwischen teilweise schwer verfügbar und Berichte von Nebenwirkungen häufen sich. Diese beinhalten u.a. Koliken, aber auch das Entstehen oder nicht-Abheilen von kutanen Läsionen im Magen. Außerdem kann es ein Gesundheitsrisiko für schwangere Anwenderinnen darstellen. Langzeit-Omeprazol wird speziell für die Anwendung beim Pferd hergestellt und es gibt bereits solide pharmakologische und klinische Daten, die zeigen, dass Langzeit-Omeprazol bei der Behandlung von EGGD, aber auch bei ESGD, effektiver ist als orales Omeprazol und als die Kombination von Omeprazol und Sucralfat oder Misoprostol. Besonders die Heilungsraten sind besser als die bei den anderen Therapien. Damit bietet sich eine neue, sichere Alternative zur Behandlung refraktärer Fälle von EGGD und ESGD, sowie für Pferde, bei denen der Therapieerfolg aufgrund verschiedener Faktoren wie Trainingsintensität, Fütterungsregime oder Möglichkeit der Verabreichung mehrerer oraler Medikamente zu bestimmten Zeiten am Tag mit bisherigen Behandlungsoptionen ausbleibt. Ein breiterer Einsatz von langwirksamem injizierbarem Omeprazol würde das Wohlbefinden und die sportliche Leistung von betroffenen Pferden in wünschenswertem Maße verbessern. Bis zur endgültigen Zulassung des Medikaments wird die Möglichkeit eines legalen Einsatzes des derzeit erhältlichen Produkts weiter geprüft.

Erklärung zum Interessenkonflikt

Die Autorin hat einen Beratervertrag mit BOVA Specials UK Ltd.

Literatur

- Andrews F. M., Frank N., Sommardahl C. S., Buchanan B. R., Elliott S. B., Allen V. A. (2006) Effects of Intravenously Administered Omeprazole on Gastric Juice pH and Gastric Ulcer Scores in Adult Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 1202–1206; <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb00723.x>
- Andrews F. M., Sifferman R. L., Bernard W., Hughes F. E., Holste J. E., Daurio C. P., Alva R., Cox J. L. (1999) Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. *Equine Vet. J. Suppl.* 81–86; <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb05176.x>
- Bach N., Ramseyer A., Gerber V., Venner M. (2013) Magenschleimhautläsionen bei adulten Pferden verschiedener Disziplinen – eine Literaturübersicht. *Pferdeheilkunde Equine Med.* 29, 430–442; <https://doi.org/10.21836/PEM20130401>
- Banase H. E., Andrews F. M. (2019) Equine glandular gastric disease: prevalence, impact and management strategies. *Vet. Med. Res. Rep. Volume 10*, 69–76; <https://doi.org/10.2147/VMRR.S174427>

- Banse H. E., MacLeod H., Crosby C., Windeyer M. C. (2018) Prevalence of and risk factors for equine glandular and squamous gastric disease in polo horses. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 59, 880–884
- Begg L., O'Sullivan C. (2003) The prevalence and distribution of gastric ulceration in 345 racehorses. *Aust. Vet. J.* 81, 199–201; <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2003.tb11469.x>
- Bell R., Kingston J., Mogg T., Perkins N. (2007) The prevalence of gastric ulceration in racehorses in New Zealand. *N. Z. Vet. J.* 55, 13–18; <https://doi.org/10.1080/00480169.2007.36729>
- Daurio C. P., Holste J. E., Andrews F. M., Merritt A. M., Blackford J. T., Dolz F., Thompson D. R. (1999) Effect of omeprazole paste on gastric acid secretion in horses. *Equine Vet. J. Suppl.* 59–62; <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb05171.x>
- Ehlers K., Uhlig A., Recknagel S., Snyder A., Breuer J., Arnold C., Graneß N., Schusser G. F. (2016) Schleimhautläsionen im Bereich des Pylorus – Retrospektive Studie an 315 Pferdepatienten (2004–2013) *Pferdeheilkunde Equine Med.* 32, 96–102; <https://doi.org/10.21836/PEM20160201>
- Galinelli N., Wambacq W., Broeckx B. J. G., Hesta M. (2019) High intake of sugars and starch, low number of meals and low roughage intake are associated with Equine Gastric Ulcer Syndrome in a Belgian cohort. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* <https://doi.org/10.1111/jpn.13215>
- Gough S., Hallowell G., Rendle D. (2020) A study investigating the treatment of equine squamous gastric disease with long-acting injectable or oral omeprazole. *Vet. Med. Sci.* 6, 235–241; <https://doi.org/10.1002/vms3.220>
- Habershon-Butcher J. L., Hallowell G., Bowen M., Sykes B. (2012) Prevalence and risk factors for ulceration of the gastric glandular mucosa in Thoroughbred racehorses in training in the UK and Australia, in: 2012 ACVIM Forum Proceedings. Presented at the 2012 ACVIM Forum, New Orleans
- Hepburn R. J., Proudman C. J. (2014a). Endoscopic examination of the squamous and glandular gastric mucosa in sport and leisure horses: 684 horses, in: Proceedings of the 11th International Equine Colic Research Symposium. Dublin.
- Hepburn R. J., Proudman C. J. (2014b). Treatment of ulceration of the gastric glandular mucosa: retrospective evaluation of omeprazole and sucralfate combination therapy in 204 sport and leisure horses, in: Proceedings of the 11th International Equine Colic Research Symposium. Dublin.
- Husted L., Jensen T. K., Olsen S. N., Mølbak L. (2010) Examination of equine glandular stomach lesions for bacteria, including *Helicobacter* spp by fluorescence in situ hybridisation. *BMC Microbiol.* 10, 84; <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-84>
- Huxford K., Dart A., Perkins N., Bell R., Jeffcott L. (2017) A pilot study comparing the effect of orally administered esomeprazole and omeprazole on gastric fluid pH in horses. *N. Z. Vet. J.* 65, 318–321; <https://doi.org/10.1080/00480169.2017.1359125>
- Jacobson C. C., Sertich P. L., Mc Donnell S. M. (2013) Mid-gestation pregnancy is not disrupted by a 5-day gastrointestinal mucosal cytoprotectant oral regimen of misoprostol. *Equine Vet. J.* 45, 91–93; <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2012.00572.x>
- Jonsson H., Egenvall A. (2006) Prevalence of gastric ulceration in Swedish Standardbreds in race training. *Equine Vet. J.* 38, 209–213; <https://doi.org/10.2746/042516406776866390>
- Kranenburg L. C., Scheepbouwer J. H. T., van den Boom R. (2020) A Retrospective study on the effect of combined sucralfate and omeprazole therapy against omeprazole monotherapy for equine glandular gastric disease diagnosed horses, in: Proceedings of the 13th ECEIM Congress. Presented at the 13th ECEIM Congress, Online
- Luthersson N., Nielsen K. H., Harris P., Parkin T. D. H. (2009) The prevalence and anatomical distribution of equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark. *Equine Vet. J.* 41, 619–624; <https://doi.org/10.2746/042516409X441910>
- MacAllister C. G., Sifferman R. L., McClure S. R., White G. W., Vastistas N. J., Holste J. E., Ericsson G. F., Cox J. L. (1999) Effects of omeprazole paste on healing of spontaneous gastric ulcers in horses and foals: a field trial. *Equine Vet. J. Suppl.* 77–80; <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb05175.x>
- MacLeod H., Windeyer C., Crosby C., Banse H. E. (2015) Prevalence and riskfactors for gastric ulceration in polo horses, in: 2015 ACVIM Forum Proceedings. Presented at the 2015 ACVIM Forum, Indianapolis
- May A., Venner M., Cavicchioli E., Gehlen H. (2012) Magenkrankungen des Pferdes – Diagnostik und Therapie. *Pferdeheilkunde Equine Med.* 28, 388–405; <https://doi.org/10.21836/PEM20120403>
- McClure S. R., Glickman L. T., Glickman N. W. (1999) Prevalence of gastric ulcers in show horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 215, 1130–1133.
- Merritt A. M., Sanchez L. C., Burrow J. A., Church M., Ludzia S. (2003) Effect of GastroGard and three compounded oral omeprazole preparations on 24h intragastric pH in gastrically cannulated mature horses. *Equine Vet. J.* 35, 691–695; <https://doi.org/10.2746/042516403775696339>
- Mönki J., Hewetson M., Virtala A.-M. K. (2016) Risk Factors for Equine Gastric Glandular Disease: A Case-Control Study in a Finnish Referral Hospital Population. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 1270–1275; <https://doi.org/10.1111/jvim.14370>
- Murray M. J., Schusser G. R., Pipers F. S., Gross S. J. (1996) Factors associated with gastric lesions in Thoroughbred racehorses. *Equine Vet. J.* 28, 368–374; <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1996.tb03107.x>
- Nieto J. E., Snyder J. R., Beldomenico P., Aleman M., Kerr J. W., Spier S. J. (2004) Prevalence of gastric ulcers in endurance horses – a preliminary report. *Vet. J.* 167, 33–37; <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2003.09.005>
- Nieto J. E., Spier S., Pipers F. S., Stanley S., Aleman M. R., Smith D. C., Snyder J. R. (2002) Comparison of paste and suspension formulations of omeprazole in the healing of gastric ulcers in racehorses in active training. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221, 1139–1143; <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.1139>
- Pagan J. D., Petroski-Rose L., Mann A., Hauss A. (2020) Omeprazole Reduces Calcium Digestibility in Thoroughbred Horses. *J. Equine Vet. Sci.* 86, 102851; <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102851>
- Pedersen S. K., Cribb A. E., Windeyer M. C., Read E. K., French D., Banse H. E. (2018) Risk factors for equine glandular and squamous gastric disease in show jumping Warmbloods. *Equine Vet. J.* 50, 747–751; <https://doi.org/10.1111/evj.12949>
- Pedersen S. K., Windeyer C., Read E. K., French D., Cribb A. E., MacLeod H., Banse H. E. (2015) Prevalence and riskfactors for gastric ulceration in showjumping warmbloods, in: 2015 ACVIM Forum Proceedings. Presented at the 2015 ACVIM Forum, Indianapolis
- Pickles K. J., Black K., Brunt O., Crane M. (2020) Retrospective study of misoprostol treatment of equine glandular gastric disease, in: Proceedings of the 13th ECEIM Congress. Presented at the 13th ECEIM Congress, Online.
- Prieß A. (2020) Multizentrische Untersuchung zur Ätiologie von Magenulzera beim Pferd. Dissertation FU Berl.
- Raidal S. L., Andrews F. M., Nielsen S. G., Trope G. (2017) Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of two omeprazole formulations on stomach pH and gastric ulcer scores. *Equine Vet. J.* 49, 802–809; <https://doi.org/10.1111/evj.12691>
- Recknagel S., Abraham G., Regenthal R., Friebel L., Schusser G. F. (2020) Intragastrale pH-Metrie während der Omeprazolbehandlung bei nüchternen und gefütterten Pferden. *Pferdeheilkunde Equine Med.* 36, 205–209; <https://doi.org/10.21836/PEM20200302>
- Redpath A., Bowen M. (2019) Embracing the Cascade part 2: clinical decision making in equine gastric disease. *UK-Vet Equine* 3, 206–214; <https://doi.org/10.12968/ukve.2019.3.6.206>

- Rendle D., Bowen M., Brazil T., Conwell R., Hallowell G., Hepburn R., Hewetson M., Sykes B. (2018) Recommendations for the management of equine glandular gastric disease. *UK-Vet Equine J.* 2, 2–11; <https://doi.org/10.12968/ukve.2018.2.S13>
- Rendle D., Hallowell G. (2019a). Treatment of equine squamous gastric disease in elite endurance horses with oral and long-acting injectable omeprazole: a randomised, blinded clinical trial, in: Proceedings of the 12th ECEIM Congress. Presented at the 12th ECEIM Congress, Valencia
- Rendle D., Hallowell G. (2019b). Treatment of equine glandular gastric disease in elite endurance horses with oral and long-acting injectable omeprazole: a randomised, blinded clinical trial, in: Proceedings of the 12th ECEIM Congress. Presented at the 12th ECEIM Congress, Valencia
- Rendle D., Hallowell G. (2019c). Comparison of Long-Acting Injectable Omeprazole and Oral Omeprazole in Equine Squamous and Glandular Gastric Disease, in: 2019 ACVIM Forum Proceedings. Presented at the 2019 ACVIM Forum, Phoenix
- Ricord M., Andrews F. M., Yñiguez F. J. M., Keowen M., Garza F., Paul L., Chapman A., Banse H. E. (2020) Impact of concurrent treatment with omeprazole on phenylbutazone-induced equine gastric ulcer syndrome (EGUS). *Equine Vet. J.* <https://doi.org/10.1111/evj.13323>
- Sandin A., Andrews F. M., Nadeau J. A., Doherty T. J., Nilsson G. (2010) Effects of intramuscular omeprazole on gastric acid secretion in horses over a twenty-four hour period. *Equine Vet. J.* 31, 50–53; <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb05169.x>
- Sauer F. J., Bruckmaier R. M., Ramseyer A., Vidondo B., Scheidegger M. D., Gerber V. (2018) Diagnostic accuracy of post-ACTH challenge salivary cortisol concentrations for identifying horses with equine glandular gastric disease. *J. Anim. Sci.* 96, 2154–2161; <https://doi.org/10.1093/jas/sky074>
- Scheidegger M. D., Gerber V., Bruckmaier R. M., van der Kolk J. H., Burger D., Ramseyer A. (2017) Increased adrenocortical response to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in sport horses with equine glandular gastric disease (EGGD). *Vet. J.* 228, 7–12; <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.09.002>
- Schwarz B. (2020) Magengeschwür ist nicht gleich Magengeschwür: Wie sich die Lokalisation der Magengeschwüre beim adulten Pferd auf Therapie und Prognose auswirkt. *Prakt. Tierarzt* 858–871; <https://doi.org/10.2376/0032-681X-2031>
- Sykes B. W. (2019) Courses for horses: Rethinking the use of proton pump inhibitors in the treatment of equine gastric ulcer syndrome. *Equine Vet. Educ.* 31, 441–446; <https://doi.org/10.1111/eve.12894>
- Sykes B. W., Bowen M., Habershon-Butcher J. L., Green M., Hallowell G. D. (2019) Management factors and clinical implications of glandular and squamous gastric disease in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 33, 233–240; <https://doi.org/10.1111/jvim.15350>
- Sykes B. W., Hewetson M., Hepburn R. J., Luthersson N., Tamzali Y. (2015a). European College of Equine Internal Medicine Consensus Statement-Equine Gastric Ulcer Syndrome in Adult Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 1288–1299; <https://doi.org/10.1111/jvim.13578>
- Sykes B. W., Kathawala K., Garg S., Page S. W., Underwood C., Mills P. C. (2017a). Preliminary investigations into a novel, long-acting, injectable, intramuscular formulation of omeprazole in the horse. *Equine Vet. J.* 49, 795–801; <https://doi.org/10.1111/evj.12688>
- Sykes B. W., Sykes K. M., Hallowell G. D. (2015b). A comparison of three doses of omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome: A blinded, randomised, dose-response clinical trial: Comparison of 3 doses of omeprazole in EGUS treatment. *Equine Vet. J.* 47, 285–290; <https://doi.org/10.1111/evj.12287>
- Sykes B. W., Sykes K. M., Hallowell G. D. (2014) A comparison of two doses of omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome: A blinded, randomised, clinical trial: Two doses of omeprazole for treatment of EGUS. *Equine Vet. J.* 46, 416–421; <https://doi.org/10.1111/evj.12191>
- Sykes B. W., Underwood C., Greer R., McGowan C. M., Mills P. C. (2017b). The effects of dose and diet on the pharmacodynamics of omeprazole in the horse. *Equine Vet. J.* 49, 525–531; <https://doi.org/10.1111/evj.12630>
- Sykes B. W., Underwood C., Greer R., McGowan C. M., Mills P. C. (2016) Pharmacokinetics and bioequivalence testing of five commercial formulations of omeprazole in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 39, 78–83; <https://doi.org/10.1111/jvp.12240>
- Sykes B. W., Underwood C., McGowan C. M., Mills P. C. (2015c). Pharmacokinetics of intravenous, plain oral and enteric-coated oral omeprazole in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 38, 130–136; <https://doi.org/10.1111/jvp.12169>
- Sykes B. W., Underwood C., McGowan C. M., Mills P. C. (2015d). The effect of feeding on the pharmacokinetic variables of two commercially available formulations of omeprazole. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 38, 500–503; <https://doi.org/10.1111/jvp.12210>
- Sykes B. W., Underwood C., Mills P. C. (2017c). The effects of dose and diet on the pharmacodynamics of esomeprazole in the horse. *Equine Vet. J.* 49, 637–642; <https://doi.org/10.1111/evj.12670>
- Tallon R., Hewetson M. (2020) Inter-observer variability of two grading systems for equine glandular gastric disease. *Equine Vet. J.* <https://doi.org/10.1111/evj.13334>
- Tamzali Y., Marguet C., Priymenko N., Lyazrhi F. (2011) Prevalence of gastric ulcer syndrome in high-level endurance horses: EGUS prevalence is high in elite endurance horses. *Equine Vet. J.* 43, 141–144; <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00129.x>
- The Equine Gastric Ulcer Council (1999) Recommendations for the diagnosis and treatment of equine gastric ulcer syndrome (EGUS). *Equine Vet. Educ.* 11, 262–272; <https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.1999.tb00961.x>
- Varley G., Bowen I. M., Habershon-Butcher J. L., Nicholls V., Hallowell G. D. (2019) Misoprostol is superior to combined omeprazole-sucralfate for the treatment of equine gastric glandular disease. *Equine Vet. J.* 51, 575–580; <https://doi.org/10.1111/evj.13087>
- Vatistas N. J., Snyder J. R., Carlson G., Johnson B., Arthu R. M., Thurmond M., Zhou H., Lloyd K. L. K. (2010) Cross-sectional study of gastric ulcers of the squamous mucosa in Thoroughbred racehorses. *Equine Vet. J.* 31, 34–39; <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb05166.x>
- Videla R., Sommardahl C. S., Elliott S. B., Vasili A., Andrews F. M. (2011) Effects of Intravenously Administered Esomeprazole Sodium on Gastric Juice pH in Adult Female Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 558–562; <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0716.x>
- Ward S., Sykes B. W., Brown H., Bishop A., Penaluna L. A. (2015) A comparison of the prevalence of gastric ulceration in feral and domesticated horses in the UK. *Equine Vet. Educ.* 27, 655–657; <https://doi.org/10.1111/eve.12491>
- Wise J. C., Wilkes E. J. A., Raidal S. L., Xie G., Crosby D. E., Hale J. N., Hughes K. J. (2020) Interobserver and intraobserver reliability for 2 grading systems for gastric ulcer syndrome in horses. *J. Vet. Intern. Med.* [jvim.15987](https://doi.org/10.1111/jvim.15987); <https://doi.org/10.1111/jvim.15987>
- Zavoshiti F. R., Andrews F. M. (2017) Therapeutics for Equine Gastric Ulcer Syndrome. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 33, 141–162; <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2016.11.004>