

Vergleich des Therapieerfolgs zweier Omeprazolpräparate und Übereinstimmung zwischen zwei Untersuchern beim Equinen Gastric Ulcer Syndrome (EGUS)

Ann Kristin Barton¹, Dagmar Trachsel¹, Roswitha Merle² und Heidrun Gehlen¹

Klinik für Pferde, Allg. Chirurgie und Radiologie¹ und Institut für Veterinärepidemiologie und Biometrie² der Freien Universität Berlin, Berlin

Zusammenfassung: Das Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS) ist ein häufiges Problem bei Sportpferden. Im Consensus Statement des European College of Equine Internal Medicine (ECEIM) sowie von den Herstellern wird Omeprazol in einer Dosierung von 2–4 mg/kg per os 1 × täglich (gepufferte Formulierungen) sowie in einer Dosierung von 1–2 mg/kg per os 1 × täglich (magensaftresistentes Granulat) für die Behandlung kutaner Läsionen (ESGD = Equine Squamous Gastric Disease), sowie in derselben Dosierung in Kombination mit Sucralfat (12 mg/kg per os 2 × täglich) für die Behandlung glandulärer Läsionen (EGGD = Equine Glandular Gastric Disease) empfohlen. In dieser Studie wurden die beiden Formulierungen an einer realen Klinikpopulation verglichen. Es wurden 87 Pferde, die über einen 2-Jahreszeitraum (Januar 2019 bis Dezember 2020) mit intermittierenden Koliksymptomen, Gewichtsverlust, Leistungsinsuffizienz oder typischem Verhalten (Zähneknirschen, Gähnen) zur gastrokopischen Untersuchung vorgestellt worden waren, in die Studie integriert. Die Pferde wurden aufgrund der Gastroskopiebefunde in Grad 0–4 für ESGD (analog Consensus Statement) und Grad 0–3 für EGGD graduiert (modifiziert nach dem Consensus Statement entsprechend unauffälliger, milder, moderater oder schwerer Befunde). Die Erstbefundung erfolgte durch den untersuchenden Tierarzt (live) und führte in 63 Fällen zu einer Therapieempfehlung. Eine Therapie mit Omeprazol (gepufferte Formulierung 4 mg/kg per os 1 × täglich, GastroGard®, Boehringer Ingelheim oder magensaftresistentes Granulat 2 mg/kg per os 1 × täglich, Equizol®, CP Pharma), im Fall von EGGD in Kombination mit Sucralfat (12 mg/kg PO BID, Sucrabest®, Combustin) wurde in Kombination mit Empfehlungen zu Haltung, Fütterung und Stressreduktion entsprechend des Consensus Statements angeraten. Eine Kontrollgastroskopie erfolgte bei 23 Pferden ca. 4 Wochen später. Anhand der endoskopischen Scoringergebnisse der Erst- und Kontrolluntersuchung wurde der Therapieerfolg für ESGD/EGGD zwischen den beiden Präparaten verglichen. Hierzu wurden Standbilder beider Untersuchungen randomisiert und verblindet von zwei Diplomates des ECEIM jeweils zweimal befundet, so dass pro Untersuchungszeitpunkt insgesamt 4 Einschätzungen für ESGD und EGGD vorlagen. Daraus wurde der Therapieerfolg anhand des Mittelwertes aus allen 4 Befundungen errechnet. Außerdem wurde die Übereinstimmung der Untersuchungsbefunde zwischen mehrfacher Befundung durch denselben Untersucher (Intra-Observer-Agreement) sowie zwischen zwei erfahrenen Untersuchern (Inter-Observer-Agreement) verglichen. Beide Formulierungen zeigten eine hohe Effizienz bei der Verbesserung des ESGD um ≥ 2 Subgrade oder der vollständigen Heilung zum Grad 0. Dieses wurde bei 93 % der Probanden mit der gepufferten Formulierung ($n = 15$, GastroGard®) und bei 100 % der Probanden mit dem magensaftresistenten Granulat ($n = 8$, Equizol®) erreicht. Eine Verbesserung des EGGD um ≥ 1 Subgrad oder eine vollständige Heilung zum Grad 0 wurde bei 64 % der Probanden mit der gepufferten Formulierung (GastroGard®) und bei 71 % der Probanden mit dem magensaftresistenten Granulat (Equizol®) in Kombination mit Sucralfat (Sucrabest®) erreicht. Die beiden Formulierungen zeigten hinsichtlich der Heilungsrate keine signifikanten Unterschiede, weder bei ESGD, noch bei EGGD ($P > 0,999$). Inter- und Intra-Observer-Agreement waren für ESGD exzellent ($\kappa = 0,832–0,975$), das Inter-Observer-Agreement zwischen den beiden Untersuchern für EGGD lag jedoch nur im akzeptablen Bereich ($\kappa = 0,390$). Zusammenfassend können beide Omeprazolformulierungen für die Behandlung von EGUS, vor allem von ESGD, empfohlen werden. Unterschiede hinsichtlich des Langzeit-Therapieerfolgs und der Rezidivraten sollten in weiteren Studien untersucht werden.

Schlüsselwörter: Equine Gastric Ulcer Syndrome, Magenzulera, Omeprazol, Therapieerfolg, Pferd

Success of treatment comparing two omeprazole preparations for Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS)

Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS) is a common problem in equine athletes. The ECEIM consensus statement and the manufacturers recommend omeprazole at a dosage of 2–4 mg/kg PO SID (buffered formulations) or 1–2 mg/kg PO SID (enteric coated granules) for the treatment of ESGD (Equine Squamous Gastric Disease) and the same dosages in combination with sucralfate (12 mg/kg PO BID) for EGGD (Equine Glandular Gastric Disease). In this study, the two formulations were compared in an equine hospital setting. A modified clinical scoring was used to include 87 horses (January 2019–December 2020) presented for recurrent colic, weight loss, exercise insufficiency or typical behavior (bruxism, groaning), in which gastroscopy was performed. Horses were classified as 0–4 for ESGD (consensus statement) and 0–3 for EGGD (modified from non-remarkable/mild/moderate/severe findings according to the Consensus statement) by the veterinarian performing the gastroscopy and led to the recommendation of therapy in 63 cases. Omeprazole therapy (buffered formulation 4 mg/kg PO SID, GastroGard™, Boehringer Ingelheim or enteric coated granules 2 mg/kg PO SID, Equizol™, CP Pharma), in case of EGGD combined with sucralfate (12 mg/kg PO BID, Sucrabest™, Combustin) was recommended in combination with improvements concerning housing, feeding and reduction of stress according to the ECEIM consensus statement. Gastroscopy was repeated about 4 weeks later in 23 horses. Standing images were randomized and scored twice by two blinded, experienced observers (ECEIM diplomats), so that 4 scorings for both time-points were available of ESGD and EGGD. The mean values of these scorings were the basis for the evaluation of treatment success. Additionally, inter- and intra-observer agreement were compared for ESGD and EGGD. Both formulations were highly effective in improving ESGD by ≥ 2 subgrades or by achieving grade 0 in 93 % and 100 % of horses treated with buffered ($n = 15$ GastroGard™) and encapsulated formulations ($n = 8$, Equizol™), respectively. EGGD was improved by ≥ 1 subgrade or achieving grade 0 in 64 % and 71 % of horses treated with buffered

and enteric coated formulations combined with sucralfate, respectively. No significant differences between the two formulations were found for either ESGD or EGGD ($P > 0.999$). Inter- and intra-observer-agreement were excellent for ESGD ($\kappa = 0.832\text{--}0.975$), while the inter-observer agreement for EGGD was found to be fair ($\kappa = 0,390$). In conclusion, both omeprazole formulations can be recommended for the treatment of EGUS, in particular ESGD. Differences in long-term effect and recurrence rates should be studied in future studies.

Keywords: equine gastric ulcer disease, omeprazole, efficacy, horse

Zitation: Barton A. K., Trachsel D., Merle R., Gehlen H. (2022) Vergleich des Therapieerfolgs zweier Omeprazolpräparate und Übereinstimmung der Befundung zwischen zwei Untersuchern beim Equinen Gastric Ulcer Syndrom (EGUS). *Pferdeheilkunde* 38, 118–126; DOI 10.21836/PEM20220203

Korrespondenz: PD Dr. Ann Kristin Barton, Klinik für Pferde, Allg. Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin; ann-kristin.barton@fu-berlin.de

Eingereicht: 5. November 2021 | **Angenommen:** 9. Dezember 2021

Einleitung

Ulzera der kutanen und glandulären Magenschleimhaut stellen ein großes Problem beim Pferd dar und werden unter dem Syndrom EGUS (Equine Gastric Ulcer Syndrome) zusammengefasst (Sykes et al. 2015). Die beschriebene Prävalenz steigt laut Literatur mit intensiver sportlicher Nutzung, Stress und krautfutterlastiger Fütterung, aber auch Rasse, Geschlecht und Alter haben einen Einfluss (Ward et al. 2015, White et al. 2007). Während in frühen Studien fast ausschließlich Daten zu den kutanen Läsionen (ESGD, Equine Squamous Gastric Disease) gesammelt wurden, ist in den letzten Jahren die Erkrankung der glandulären Magenschleimhaut (EGGD, Equine Glandular Gastric Disease), die v.a. in der Pylorusregion auftritt, zunehmend in den Fokus gerückt (Sykes et al. 2015).

Goldstandard in der Diagnostik ist nach wie vor die Gastroskopie, wobei die Verfügbarkeit kommerziell erhältlicher, ausreichend langer Endoskope nun auch die regelmäßige Befundung der Pylorusregion und des Duodenums erlaubt. Andere Diagnostika wie der Sucroseabsorptionstest haben sich als wenig verlässlich für die Diagnostik von Magenulzera beim Pferd herausgestellt (O’Conner et al. 2004, Hewetson et al. 2006). Werden in der medizinischen Diagnostik Scoringssysteme verwendet, um Therapieart und -dauer zu bestimmen sowie den Erfolg der Therapie zu überprüfen, ist deren Verlässlichkeit essentiell (Fuller et al. 2006). Bereits 1999 wurde durch das Equine Gastric Ulcer Council (EGUC) ein ordinales Graduierungssystem mit 5 Subgraden beschrieben (Andrews et al. 1999a). Dieses zeigte auch im Vergleich zwischen erfahrenen und unerfahrenen Untersuchern eine gute Inter- und Intra-Observer Übereinstimmung (Bell et al. 2007, Wise et al. 2021). In dem aktuellen Consensus Statement des ECEIM (European College of Equine Internal Medicine) wird eine Graduierung in 5 Schweregrade für ESGD empfohlen, während für das EGGD eine Beschreibung der genauen Lokalisation und der Befunde als unauffällig, mild, moderat und schwerwiegend verwendet werden soll, da das visuelle Erscheinungsbild von EGGD schlechter mit der Klinik und der Prognose korrelieren als bei ESGD (Sykes et al. 2015).

Die EGGD scheint im Gegensatz zur ESGD deutlich therapieresistenter gegenüber oral verabreichten Protonenpumpeninhibitoren zu sein (Sykes et al. 2015 und 2019). Aufgrund der

hohen Prävalenz von ESGD und EGGD, v.a. bei Renn- und Distanzpferden, aber auch bei Sportpferden anderer Nutzungsrichtungen sowie Freizeit- und Zuchtpferden, und der damit einhergehenden hohen wirtschaftlichen Bedeutung wurden in den letzten Jahren neue Präparate zugelassen. Nach Auslaufen des Patentes für GastroGard® (Boehringer Ingelheim) ist seit 2019 ein weiteres per os zu verabreichendes Omeprazolpräparat für das Pferd am Markt (Equizol®, CP Pharma). Andere Applikationsformen (Omeprazol i.m.) und Wirkstoffe (Misoprostol), für die im Bereich der glandulären Ulzera wesentlich höhere Erfolgsraten in der Therapie beschrieben wurden, sind aktuell nicht in Deutschland zugelassen und dürfen erst ab 2022 mit der Änderung der Umwidmungskasade aus anderen EU Staaten eingeführt werden. Der Import aus Großbritannien ist aktuell aufgrund des Brexits noch ungeklärt.

Für die Therapie des EGUS werden im aktuellen Consensus Statement des ECEIM für das ESGD Omeprazol in einer Dosierung von 2–4 mg/kg (gepufferte Formulierungen) bzw. 1–2 mg/kg (enkapsulierte Formulierung) p.o. 1 × täglich über 3 Wochen mit nachfolgender Kontrollgastroskopie, für das EGGD in einer Dosierung von 2–4 mg/kg p.o. (gepufferte Formulierungen) bzw. 1–2 mg/kg (enkapsulierte Formulierungen) p.o. 1 × täglich in Kombination mit Sucralfat in einer Dosierung von 12 mg/kg p.o. 2 × täglich über mindestens 4 Wochen mit nachfolgender Kontrollgastroskopie angegeben (Sykes et al. 2015). Bei „GastroGard®“ handelt es sich um eine gepufferte Formulierung, während „Equizol®“ enkapsuliert vorliegt und vom Hersteller aufgrund einer erhöhten Bioverfügbarkeit in einer Dosierung von 2 mg/kg empfohlen wird.

In unserer Studie wurden Pferde retrospektiv über 2 Jahre eingeschlossen, die in unserer Klinik gastroskopiert worden waren, um folgende Fragen zu beantworten:

1. Lagen vor Therapiebeginn mit „GastroGard®“ oder „Equizol®“ vergleichbare Schweregrade von ESGD/EGGD vor und wie hoch ist die Übereinstimmung des Scorings nach dem EGUS Consensus Statement von 2 erfahrenen (Diplomates ECEIM), unabhängigen und verblindeten Untersuchern?
2. Wie hoch ist der Therapieerfolg bei ESGD/EGGD und wie zuverlässig wird dieser Therapieerfolg durch 2 erfahrene, unabhängige und verblindete Untersucher erfasst?

3. Ist „Equizol®“ dem „GastroGard®“ bei 4-wöchiger Therapiedauer unterlegen (beides bei EGGD in Kombination mit Sucralfat)?

Material und Methoden

Patienten

Über einen Zeitraum von 24 Monaten (Januar 2019 bis Dezember 2020) wurden insgesamt 87 Pferde, bei denen eine Gastroskopie durchgeführt worden war, retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Bei den untersuchten Pferden handelte es sich um Patienten der Klinik für Pferde der FU Berlin, die wegen Kolik, Gewichtsverlust/mangelnder Gewichtszunahme, Leistungsinsuffizienz oder auffälligem Verhalten (Zähneknirschen, Gähnen, Unrittigkeit, Aggressivität) vorgestellt worden waren.

Gastroskopie

Die Pferde wurden vor der Gastroskopie 12 h gefastet und erhielten 3 h vor der Untersuchung kein Wasser mehr. Zum Großteil erfolgte diese Vorbereitung der Patienten stationär in der Klinik, einige Pferde wurden aber auch ambulant vorgestellt. Die Untersuchung erfolgte nach unauffälliger Allgemeinuntersuchung

Tab. 1 Scoring System für kutane Magenschleimhautläsionen (ESGD) aus dem Consensus Statement des ECEIM (Sykes et al. 2015, adaptiert von Andrews et al. 1999a). | Grading system for equine squamous gastric disease (ESGD) from the ECEIM Consensus Statement (Sykes et al. 2015, adapted from Andrews et al. 1999a).

Grade	Squamous Mucosa
0	Intaktes Epithel, kein Vorliegen von Hyperkeratosen
1	Intakte Mukosa, aber hyperkeratotische Bereiche
2	Kleine, vereinzelte oder multifokale Läsionen
3	Große einzelne oder extensive oberflächliche Läsionen
4	Extensive Läsionen mit Bereichen tiefer Ulzeration

Tab. 2 Scoring System für glanduläre Magenschleimhautläsionen (EGGD), modifiziert vom Consensus Statement des ECEIM (Sykes et al. 2015) | Grading system for equine glandular gastric disease (EGGD), modified from the ECEIM Consensus Statement (Sykes et al. 2015)

Grade	Glandular Mucosa
0	Intakte Schleimhaut, gute Magenentleerung nach 12 h Hungern, 3 Pyloruskontraktionen in 2 Minuten
1	Intakte Schleimhaut, fleckige oder streifige gelbliche oder rötliche Läsionen am Pylorus, Magenentleerung und Pylorusmotik ungestört
2	Kleine, vereinzelte oder multifokale Läsionen in der glandulären Schleimhaut, Magenentleerung und Pylorusmotorik leicht verzögert
3	Große einzelne oder extensive oberflächliche Läsionen, eventuell Blutungen, deutlich verzögerte Magenentleerung und/oder Pylorusmotorik

unter Sedierung (Detomidin 0,2 mg/kg i.v. in Kombination mit Butorphanol 0,2 mg/kg i.v.) unter Fixation im Zwangsstand und mit einer Oberlippenstrickbremse. Das Endoskop wurde über den ventralen Nasengang eingeführt (Gastroskop 330 cm, Firma Storz). Nach Passage des Oesophagus und der Kardie wurde zunächst der Füllungszustand des Magens beurteilt. War dieser nach 12 h Hungern noch so voll, dass der Mageninhalt über dem Niveau des Margo plicatus stand, erfolgte eine Spülung des Magens mit einer Nasenschlundsonde und eine Wiederholung der Untersuchung später am gleichen Tag oder am folgenden Morgen. War der Magen ausreichend entleert, wurde über eine Saug-Spülpumpe (H140-3 Suction & Irrigation Pump, Firma Dr. Fritz Endoskope und Videosysteme) so viel Luft in den Magen eingegeben, bis die Schleimhautfalten der glandulären Schleimhaut verstrichen waren. Dann wurde das Endoskop am Margo plicatus entlang zur kleinen Krümmung des Magens vorgeschoben, um mögliche Läsionen an der kutanen Schleimhaut zu dokumentieren. Futterreste wurden mit Hilfe von kaltem Wasser abgespült, so dass die Schleimhaut für die Beurteilung frei lag. Die Beurteilung des Pylorus erfolgte nach Untertauchen der Angulusfalte über einen Zeitraum von 2 min, so dass nicht nur Läsionen der Magenschleimhaut, sondern auch die Regelmäßigkeit der Pylorusmotorik erfasst werden konnten. Zur Dokumentation wurden Bilder der bedeutendsten Befunde an der kutanen und glandulären Schleimhaut (Margo plicatus, kleine Krümmung, Pylorus) gespeichert. Vor dem Verlassen des Magens wurde die eingegebene Luft wieder abgesaugt und das sedierte Pferd für 2 weitere Stunden nach der Untersuchung mit einem Maulkorb versehen und überwacht. Danach wurde es mit Mash und Heu angefüttert.

Behandlung

Bei 63 Pferden wurde aufgrund der erhobenen Befunde eine Therapie empfohlen und bei 23 Tieren erfolgte nach Ende der durchgeführten Therapie (ca. 4 Wochen später) eine Kontrollgastroskopie nach gleichem Vorgehen wie oben beschrieben. Die Auswahl des Präparates unterlag dem behandelnden Tierarzt und war nicht randomisiert. Faktoren wie Besitzer- bzw. Heimatstallcompliance (Eingabe/Fütterung des Medikaments) und Akzeptanz durch das Pferd (Eingabe von GastroGard®/Aufnahme von Equizol®) spielten hierbei eine Rolle, waren retrospektiv aber nicht in allen Fällen nachvollziehbar.

Befundung der Gastroskopien

Die bei den Untersuchungen angefertigten Bilder wurden randomisiert und verblindet. Das Scoring erfolgte dem Consensus Statement des ECEIM entsprechend als Grad 0–4 für ESGD (Tabelle 1), für das EGGD wurde ein ähnliches Scoring als Grad 0–3 in Anlehnung an das Consensus Statement (unauffällig, gering-, mittel-, hochgradige Veränderungen) angewendet (Tabelle 2). Bei der glandulären Schleimhaut waren die zu beurteilenden Bilder auf den Pylorus zentriert. Die Aufnahmen wurden von zwei unabhängigen, erfahrenen Untersuchern (Diplomates ECEIM) befundet, die keine Kenntnis über das eingesetzte Präparat (GastroGard® oder Equizol®) oder den Zeitpunkt der Untersuchung (vor/nach Therapie) hatten.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 25, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Zunächst wurde mit Hilfe eines Mann-Whitney-U-Test überprüft, ob der Schweregrad von ESGD bzw. EGGD mit der verwendeten Therapie zusammenhing.

Therapieerfolg wurde definiert als ein Score von 0 nach Therapie bzw. eine Scorereduktion von ≥ 2 Punkten bei ESGD bzw. ≥ 1 Punkt bei EGGD. Anschließend wurde mittels exaktem Test nach Fisher ermittelt, ob es Unterschiede im Therapieerfolg zwischen Equizol® und GastroGard® gab. Die Reduktion der Scores durch die Therapie wurde mittels multivariabler Varianzanalyse mit „Therapieverbesserung“ als stetigem Wert als Zielgröße, Präparat und ursprünglicher Scorewert als Einflussgrößen untersucht. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant betrachtet. Zur Überprüfung der Intra- und Inter-Oberserver-Reliabilität wurde die Übereinstimmung kappa mittels der Methode Gwet’s AC2 für ESGD und EGGD einschließlich 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) getrennt zwischen jeweils zwei Scorings von Observer 1, Observer 2 und den Mittelwerten der Scorings von Observer 1 und 2 berechnet. Bei dieser Methode werden weit auseinanderliegende Ratings als stärker voneinander abweichend berücksichtigt (ordinale Gewichtung). κ -Werte werden einschließlich 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) angegeben. Nach Landis und Koch (1977) gelten Werte von $\kappa < 0$ als „schlechte Übereinstimmung (poor agreement)“, $0 < \kappa < 0,20$ als „geringe (slight) Übereinstimmung“, $\kappa = 0,21-0,40$ als „ausreichende (fair) Übereinstimmung“, $\kappa = 0,41-0,60$ als „mittelmäßige (moderate) Übereinstimmung“, $\kappa = 0,61-0,80$ als „beachtliche (substantial) Übereinstimmung“ und $\kappa = 0,81-1,00$ als „(fast) vollkommene ((almost) perfect) Übereinstimmung“.

Ergebnisse

Patienten

Von den 87 retrospektiv in die Studie eingeschlossenen Probanden wurden bei 58 Pferden Läsionen der kutanen Schleimhaut \geq Grad 1 (67%) und bei 59 Pferden Läsionen der glandulären Schleimhaut \geq Grad 1 (68%) diagnostiziert (Abb. 1), 47 Pferde hatten sowohl Läsionen an der kutanen sowie an der glandulären Schleimhaut \geq Grad 1 (54%). Bei 24 Pferden wurde keine Therapie mit Omeprazol empfohlen, da sie weder Befunde an der kutanen, noch an der glandulären Schleimhaut aufwiesen; 44 erhielten eine Therapieempfehlung mit „GastroGard®“ (in 32 Fällen aufgrund von EGGD \geq Grad 1 in Kombination mit Sucralfat), 19 Pferde er-

hielten eine Therapieempfehlung mit „Equizol®“ (in 15 Fällen aufgrund von EGGD \geq Grad 1 in Kombination mit Sucralfat), wobei zu Beginn des Untersuchungszeitraums häufiger „GastroGard®“ und zum Ende vermehrt „Equizol®“ eingesetzt wurde. Es lagen keine signifikanten Unterschiede im Score zwischen den Therapieformen bei ESGD ($p = 0,386$, Mann-Whitney-U-Test) und EGGD ($p = 0,171$) vor. Von den 63 behandelten Pferd kamen 23 zur Kontrolluntersuchung, 15 behandelt mit GastroGard® und 8 mit Equizol®.

Inter- und Intra-Observer-Agreement

Bei der Beurteilung des Bildmaterials erhielt die Übereinstimmung des Scorings nach dem EGUS Consensus Statement von 2 erfahrenen (Diplomates ECEIM), unabhängigen, verblindeten Untersuchern bei ESGD zwischen zwei Scorings desselben Untersuchers (Intra-Observer-Agreement) einen Wert von $\kappa = 0,975$ (95%-KI 0,955–0,966, Observer 1) bzw. von $\kappa = 0,926$ (95%-KI 0,888–0,963, Observer 2), zwischen den beiden Untersuchern (Inter-Observer-Agreement) einen Wert von $\kappa = 0,832$ (95%-KI 0,76–0,905). Beim EGGD lag das Intra-Observer-Agreement bei $\kappa = 0,944$ (95%-KI 0,909–0,979, Observer 1) bzw. $\kappa = 0,701$ (95%-KI 0,604–0,799, Observer 2), das Inter-Observer-Agreement bei $\kappa = 0,390$ (95%-KI 0,218–0,562), siehe hierzu Tabelle 3. Zur Bewertung des Therapieerfolgs wurden die Mittelwerte aus allen 4 Befundungen (je 2 pro Observer) pro Zeitpunkt, getrennt für ESGD und EGGD, genutzt. Die Übereinstimmung der retrospektiven Erstbefundung durch die Diplomates mit der Befundung im Rahmen der Live-Untersuchung wurde nicht ausgewertet, da ein Diplomate bei einem deutlich höheren Anteil

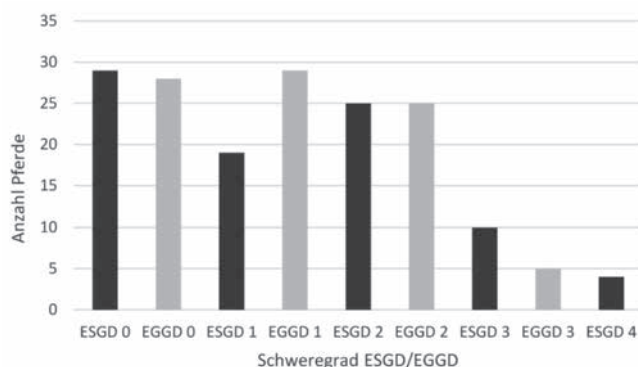


Abb. 1 Verteilung der Schweregrade kutaner (ESGD, schwarz) und glandulärer (EGGD, grau) Magenschleimhautläsionen vor Omeprazoltherapie (n = 87). | Distribution of severity of squamous (ESGD, black) and glandular (EGGD, gray) gastric ulcers before omeprazole therapy (n = 87).

Tab. 3 Cohens Kappa Koeffizienten der Intra- und Inter-Observer Übereinstimmung bei der Beurteilung der Schweregrade kutaner (ESGD) und glandulärer (EGGD) Magenschleimhautläsionen, + = akzeptable, ++ = gute, +++ = exzellente Übereinstimmung. | Cohen’s kappa coefficients of intra and Inter-observer agreement in the classification of subgrades of squamous (ESGD) and glandular (EGGD) gastric ulcers, + = fair, ++ = substantial, +++ = excellent agreement.

	ESGD	EGGD
Intra-Observer 1	0,975 (0,955–0,966)+++	0,944 (0,909–0,979)+++
Intra-Observer 2	0,926 (0,888–0,963)+++	0,701 (0,604–0,799)++
Inter-Observer 1 vs. 2	0,832 (0,76–0,905)+++	0,390 (0,218–0,562)+

der Live-Untersuchungen beteiligt war als der andere, so dass hier Verzerrungen zu erwarten waren.

Vergleich des Therapieerfolgs

Beide Formulierungen zeigten eine hohe Effizienz bei der Verbesserung des ESGD um ≥ 2 Subgrade oder der vollständigen Heilung zum Grad 0. Dieses wurde bei 13/15 Pferden der Probanden mit der gepufferten Formulierung (GastroGard®) und bei 8/8 Pferden der Probanden mit dem magensaftresistenten Granulat (Equizol®) erreicht. Nach der Therapie zeigten 21/23 der erneut vorgestellten Probanden eine vollständige Heilung (ESGD Grad 0,91%), zwei Pferde zeigten noch Befunde vom Grad 1, die Grade 2–4 lagen gar nicht mehr vor. Eine Verbesserung des EGGD um ≥ 1 Subgrad oder eine vollständige Heilung zum Grad 0 wurde bei 9/15 der Probanden mit der gepufferten Formulierung (GastroGard®) und bei 6/8 der Probanden mit dem magensaftresistenten Granulat (Equizol®) in Kombination mit Sucralfat (Sucrabest®) erreicht (Tabelle 2). Nach der Therapie zeigten 6/23 der erneut vorgestellten Probanden eine vollständige Heilung (EGGD Grad 0), 13/23 Pferde zeigten noch Befunde vom Grad 1, 4/23 Pferde vom Grad 2, Grad 3 lag bei keinem Pferd mehr vor (Abb. 2).

Die beiden Formulierungen zeigten hinsichtlich der Heilungsrate keine signifikanten Unterschiede, weder bei ESGD, noch bei EGGD ($p > 0,999$, exakter Test nach Fisher).

In der Varianzanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapien hinsichtlich der Differenz der Scoringergebnisse vor und nach Therapie (ESGD $p = 0,266$, EGGD $p = 0,383$, Abb. 3).

Der Anteil des Sucralfats am Therapieerfolg des EGGD war nicht zu errechnen, da bis auf ein Pferd alle Pferde mit EGGD eine Kombinationstherapie erhalten hatten.

Diskussion

In dieser Studie wurde ein vergleichbarer und sehr hoher Therapieerfolg durch beide Omeprazolformulierungen für kutane Magenschleimhautläsionen nachgewiesen. Der Therapieer-

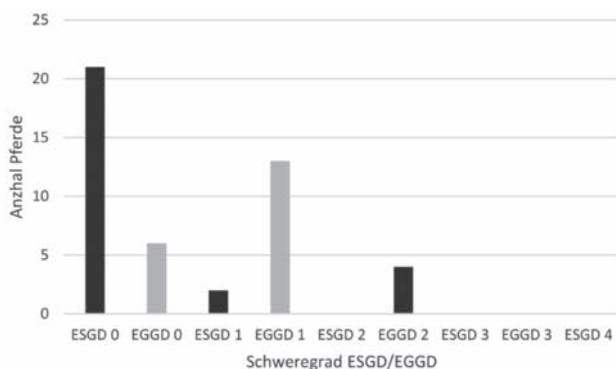


Abb. 2 Verteilung der Schweregrade kutaner (ESGD, schwarz) und kutaner (ESGD, grau) und glandulärer (EGGD) Magenschleimhautläsionen nach Therapie (n = 23). | Distribution of severity of squamous (ESGD, black) and glandular (EGGD, gray) gastric ulcers after omeprazole therapy (n = 23).

folg für glanduläre Läsionen war deutlich niedriger, aber dennoch absolut vergleichbar zwischen den beiden Präparaten. Vorherige Studien konnten vergleichbare Erfolgsraten in der Therapie von ESGD und EGGD erreichen, die jedoch durch die intramuskuläre Injektion von Omeprazol bei der Behandlung von EGGD deutlich verbessert werden konnten (Sykes et al. 2017, Gough et al. 2020).

Der Anteil der Probanden mit einer möglicherweise klinisch relevanten Magenerkrankung \geq Grad 1 lag für Läsionen der kutanen und glandulären Schleimhaut vergleichbar hoch und entspricht weitgehend den Angaben aus der Literatur, da es sich bei der Untersuchungspopulation mehrheitlich um im Freizeitsport genutzte Pferde und Ponies handelte. In der Literatur sind Prävalenzen von 11% bei Pferden ohne Turniereinsatz bis 100% bei Rennpferden unter intensivem Training beschrieben (Begg und O’Sullivan 2003, Dionne et al. 2003, Hepburn 2014, McClure et al. 1999, Niedzwiedz et al. 2013, Nieto et al. 2004, Orsini et al. 2009, Pedersen et al. 2015, Tamzali et al. 2011). Auch bei Fohlen können Magenulzera schon ein ernsthaftes Problem darstellen (Andrews et al. 1999b, Dahlkamp et al. 2012, Murray et al. 1990). In einer Fragebogenstudie zu gastrokopischen EGUS Befunden konnte erneut gezeigt werden, dass Ponies und im Offenstall gehaltene Pferde, Pferde mit ständigem Zugang zu Heu aus einem Heunetz sowie nicht genutzte Gnadenbrotperde nur sehr selten klinische Symptome und gastrokopische Befunde einer Magenerkrankung zeigen (Gehlen et al. 2021). Das Vorliegen klinischer Symptome war in jener Studie außerdem signifikant mit dem Vorkommen von EGGD korreliert. Daher

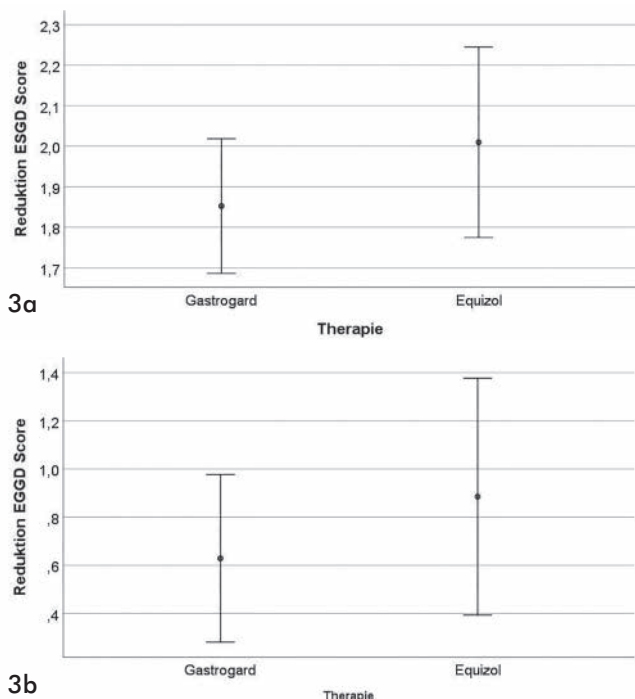


Abb. 3 Reduktion der Schweregrade kutaner (ESGD, Abb. 3a) und glandulärer (EGGD, Abb. 3b) Magenschleimhautläsionen nach Therapie (n = 23) mit GastroGard® (n = 15) und Equizol® (n = 8); dargestellt sind die Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen. | Reduction of severity of squamous (ESGD, Fig. 3a) and glandular (EGGD, Fig. 3b) gastric ulcers after omeprazole therapy (n = 23) using GastroGard® (n = 15) and Equizol® (n = 8); displayed are means and 95% confidence intervals.

überrascht in unserer Studie der relativ hohe Anteil von Probanden ohne jegliche Befunde an der Magenschleimhaut, da alle Pferde aufgrund eines klinischen Verdachtes gastroskopiert worden waren. Allerdings wurden einige Pferde auch auf Verdacht bzw. Wunsch des Besitzers gastroskopiert, was zumindest für EGGD signifikant seltener mit dem tatsächlichen Vorliegen pathologischer Veränderungen korreliert ist als bei Verdacht durch einen Tierarzt (Gehlen et al. 2021). Der genaue Anteil von Besitzer- bzw. Tierarztverdacht war retrospektiv jedoch nicht mehr in allen Fällen nachvollziehbar und ist daher nicht genau zu beziffern.

Schwere Läsionen lagen ebenfalls bei ähnlich vielen Pferden für ESGD und EGGD vor, so dass ältere Literatur zum EGUS, in der nur kutane Läsionen betrachtet wurden, möglicherweise auch für glanduläre Läsionen repräsentativ sein könnte. Stress, sportliche Nutzung, der Einsatz von nicht steroidal Antiphlogistika (NSAIDs) und ein niedriger pH-Wert im Magen infolge langer Nüchternzeiten und/oder konzentratreicher Fütterung sind lange bekannte Risikofaktoren (Andrews et al. 1999a, Dörjes et al. 1997, Luthersson et al. 2009, MacAllister et al. 1999, Murray et al. 1996). Allerdings deuten verschiedene Studien auf Unterschiede in der Pathogenese, die für ESGD und EGGD unterschiedlich ist, hin (Sykes et al. 2015). So spielen Stress und NSAIDs eine größere Rolle bei EGGD (Pedersen et al. 2018), während die Fütterung von Krafftfutter und lange Nüchternzeiten eher einen Einfluss auf die Entwicklung von ESGD haben (Murray und Schusser 1993).

Der hohe Therapieerfolg durch Omeprazol, vor allem bei Läsionen der kutanen Schleimhaut, ist seit vielen Jahren bekannt (Andrews et al. 1999a, MacAllister et al. 1999), allerdings war die Therapie über viele Jahre sehr kostenintensiv. Aufgrund der geringeren Dosierung bei vergleichbarem Therapieerfolg könnte das magensaftresistente Granulat „Equizol®“

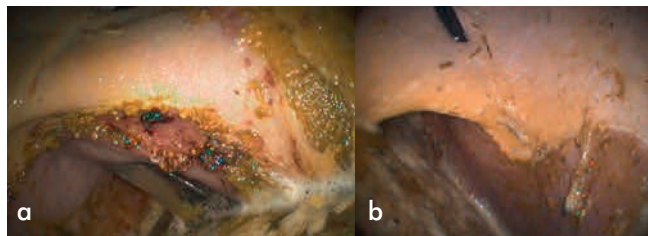


Abb. 4 Therapieerfolg bei kutanen Magenschleimhautläsionen (ESGD) unter Omeprazol mit der gepufferten Formulierung, Zustand vor (a) und nach Therapie (b.) | Success of treatment in squamous lesions (ESGD) after omeprazole therapy using a buffered formulation before (a) and after therapy (b).

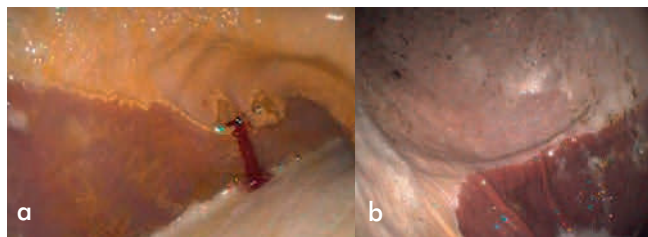


Abb. 5 Therapieerfolg bei kutanen Magenschleimhautläsionen (ESGD) unter Omeprazol mit dem magensaftresistenten Granulat, Zustand vor (a) und nach Therapie (b.) | Success of treatment in squamous lesions (ESGD) after omeprazole therapy using enteric coated granules before (a) and after therapy (b).

nun eventuell mehr Pferden mit kostenrestriktiven Besitzern den Zugang zu einer Therapie ihrer Magenerkrankung ermöglichen. Der prophylaktische Einsatz sollte im Vergleich zur reduzierten Dosierung der gepufferten Formulierung „GastroGard®“ in weiteren Studien in ebenfalls reduzierter Dosierung untersucht werden.

Ordinale Scoringsysteme, wie auch in dieser Studie verwendet, werden in der Pferdemedizin für die Beurteilung von Lahmheiten, Herzgeräuschen und Ataxien verwendet und eine moderate bis exzellente Inter- und Intra-Oberserver-Übereinstimmung wurde für verschiedene Systeme und Organsysteme berichtet (Fuller et al. 2006, Menzies-Gow et al. 2010, Olsen et al. 2014). In Übereinstimmung mit einer ähnlichen Studie (Wise et al. 2021) war die Übereinstimmung in unserer Studie zwischen den Beurteilungen eines Untersuchers sowie zwischen den Untersuchern für Befunde an der kutanen Schleimhaut (ESGD) exzellent, während die Übereinstimmungskoeffizienten beim EGGD deutlich abnahmen und die Mittelwerte zwischen den Scorings der beiden Untersucher nur noch im akzeptablen Bereich lagen.

Die vorliegende Studie hat vor allem aufgrund ihrer retrospektiven Durchführung mehrere Schwachpunkte. Der erste Schwachpunkt besteht darin, dass zur Beurteilung der Magenschleimhaut Bilder aus den elektronischen Krankenakten verwendet wurden, anstelle einer Beurteilung während der laufenden Endoskopie. Nur so konnten jedoch retrospektiv Daten erhoben, randomisiert und verblindet werden, um sie den Untersuchern zur unabhängigen Befundung vorzulegen. In einer humanmedizinischen Studie wurde die Befundung während einer laufenden Colonoskopie als leichter empfunden als die nachträgliche Befundung von Videomaterial (Scaffidi et al. 2018). In einer Studie zum Inter-Observer-Agreement bei der Beurteilung des Gangbildes im Rahmen neurologischer Untersuchungen war die Live-Übereinstimmung höher als die anhand von Videos (Olsen et al. 2014). Leider wurden bis Anfang 2021 in unserer Klinik nur Standbilder in den elektronischen Patientenakten gespeichert, was sicher eine zusätzliche Erschwerung im Vergleich zu Videomaterial darstellt. Die Menge der erosiven oder ulzerativen Veränderungen ist live oder im Video sicher besser zu erfassen als in Standbildern, obwohl die

Tab. 4 Therapieerfolg (Verbesserung kutaner (ESGD) ≥ 2 Subgrade und glandulärer Läsionen (EGGD) ≥ 1 Subgrad bzw. Erreichen von Score = 0) im Vergleich zwischen gepuffertem Formulierung (GastroGard®) und magensaftresistentem Granulat (Equizol®), keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Präparaten ($p > 0,999$, exakter Test nach Fisher). | Efficacy (Improvement of Equine Squamous Gastric Disease (ESGD) ≥ 2 subgrades and Equine Glandular Gastric Disease (EGGD) ≥ 1 subgrades or complete healing, score = 0) in comparison between buffered formulation (GastroGard™) and enteric coated granules (Equizol™), no significant differences between the formulations ($P > 0.999$, Fisher's exact test).

	ESGD	EGGD
Gepufferte Formulierung (GastroGard®) n = 15	14	9
Magensaftresistentes Granulat (Equizol®) n = 8	8	6

bedeutenden Befunde sicher mit Standbildern dokumentiert worden waren.

Ein weiterer Schwachpunkt ist das Fehlen einer Kontrollgruppe, die bei einer retrospektiven Auswertung von Patientendaten nicht möglich und auch ethisch bedenklich ist. Dennoch ist es möglich, dass insbesondere bei Freizeitpferden schon die konsequente Durchführung der Empfehlungen zur Fütterung, Haltung und Reduktion der Stressbelastung zur Heilung oder zumindest Verbesserung der Befunde geführt haben könnten. Auch erfolgten diese Optimierungen nicht kontrolliert und waren daher gegebenenfalls in beiden Gruppen unterschiedlich, so dass der Therapieerfolg der beiden Präparate sicher nur eingeschränkt vergleichbar ist.

Zudem erfolgte die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen nicht randomisiert, so dass deutlich mehr Pferde die gepufferte Formulierung (GastroGard®) erhielten als das magensaftresistente Granulat (Equiziol®). Zusätzlich veränderte sich im Untersuchungszeitraum die Einsatzhäufigkeit der beiden Präparate zueinander. So wurde am Anfang vermehrt „GastroGard®“, zum Ende vermehrt „Equiziol®“ eingesetzt, was daran gelegen haben könnte, dass „Equiziol®“ erst Anfang 2019 verfügbar war und sich im Klinikalltag, im Sinne einer langsamen steigenden Compliance von Tierarzt und Besitzer, erst durchsetzen musste.

Zusammenfassend können dennoch beide Omeprazol Formulierungen aufgrund der sehr hohen Erfolgsraten bis 100% für die Behandlung von EGUS, vor allem von ESGD, uneingeschränkt empfohlen werden. Unterschiede hinsichtlich des Langzeit-Therapieerfolgs und möglicher Rezidivraten sollten in weiteren Studien untersucht werden.

Literaturverzeichnis

Andrews F. M., Bernard W., Byars D. (1999a) Recommendations for the diagnosis and treatment of equine gastric ulcer syndrome (EGUS): The Equine Gastric Ulcer Council. *Equine Vet. Educat.* 11, 262–272; DOI 10.1111/j.2042-3292.

Andrews F. M., Nadeau J. A. (1999b) Clinical syndromes of gastric ulceration in foals and mature horses. *Equine Vet. J. Suppl.* 30–33; DOI 10.1111/j.2042-3306.1999.tb05165.x.

Begg L. M., O’Sullivan C. B. (2003) The prevalence and distribution of gastric ulceration in 345 racehorses. *Aust. Vet. J.* 81, 199–201; DOI 10.1111/j.1751-0813.2003.tb11469.x.

Bell R. J., Kingston J. K., Mogg T. D. (2007) A comparison of two scoring systems for endoscopic grading of gastric ulceration in horses. *New Zeal. Vet. J.* 55, 19–22; DOI 10.1080/00480169.2007.36730.

Dahlkamp M., Feige K., Venner M. (2012) Vorkommen von Magengeschwüren beim Absetzfohlen und deren Beeinflussung durch die Gabe von Omeprazol. *Pferdeheilk.* 28, 561–569; DOI 10.21836/PEM20120506.

Dionne R. M., Vrins A., Doucet M. Y., Paré J. (2003) Gastric ulcers in standardbred racehorses: prevalence, lesion description, and risk factors. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 218–222; DOI 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02437.x.

Dörge F., Deegen E., Lundberg J. (1997) Zum Einfluss von Haltung, Nutzung und Fütterung auf die Häufigkeit von Magenschleimhautläsionen beim Pferd“ *Pferdeheilkunde* 13, 5–10; DOI 10.21836/PEM19970101

Fuller C. J., Bladon B. M., Driver A. J. (2006) The intra- and inter-assessor reliability of measurement of functional outcome by la-

meness scoring in horses. *Vet. J.* 171, 281–286; DOI 10.1016/j.tvjl.2004.10.012

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; DOI 10.1002/vms3.220

Hepburn R. J. (2014) Endoscopic examination of the squamous and the glandular gastric mucosa in sport and leisure horses: 684 horses (2005–2011). In: *Procc. 11th Int. Equine Colic Res. Symp.*, Dublin

Hewetson M., Cohen N. D., Love S., Buddington R. K., Holmes W., Innocent G. T., Roussel A. J. (2006) Sucrose concentration in blood: a new method for assessment of gastric permeability in horses with gastric ulceration. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 388–394; DOI 10.1892/0891-6640(2006)20

Landis J. R., Koch G. G. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 33, 159–174; PMID: 843571

Luthersson N., Nielsen K. H., Harris P., Parkin T. D. H. (2009) Risk factors associated with equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark“ *Equine Vet. J.* 41, 625–630; DOI 10.2746/042516409x441929

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; DOI 10.1111/j.2042-3306.1999.tb05175.x

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

Menzies-Gow N. J., Stevens K. B., Sepulveda M. F., Jarvis N., Marr C. M. (2010) Repeatability and reproducibility of the obel grading system for equine laminitis. *Vet. Rec.* 167, 52–55; DOI 10.1136/vr.c3668

Murray M. J., Schusser G. F., Pipers F. S., Gross S. J. (1996) Factors associated with gastric lesions in thoroughbred racehorses. *Equine Vet. J.* 28, 368–374; DOI 10.1111/j.2042-3306.1996.tb03107.x

Murray M. J., Schusser G. F. (1993) Measurement of 24-h gastric pH using an indwelling pH electrode in horses unfed, fed and treated with ranitidine. *Equine Vet. J.* 25, 417–421; DOI 10.1111/j.2042-3306.1993.tb02983.x

Murray M. J., Murray C. M., Sweeney H. J., Weld J., Digby N. J., Stoneham S. J. (1990) Prevalence of gastric lesions in foals without signs of gastric disease: an endoscopic survey. *Equine Vet. J.* 22, 6–8; DOI 10.1111/j.2042-3306.1990.tb04193.x

Niedzwiedz A., Kubiak K., Nicpon J. (2013) Endoscopic findings of the stomach in pleasure horses in Poland. *Acta Vet. Scand.* 55, 45; DOI 10.1186/1751-0147-55-45.

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; DOI 10.1016/j.tvjl.2003.09.005.

O’Conner M. S., Steiner J. M., Roussel A. J., Williams D. A., Meddings J. B., Pipers F., Cohen N. D. (2004) Evaluation of urine sucrose concentration for detection of gastric ulcers in horses. *Am. J. Vet. Res.* 65, 31–39; DOI 10.2460/ajvr.2004.65.31

Olsen E., Dunkel B., Barker W. H., Finding E. J., Perkins J. D., Witte T. H., Yates L. J., Andersen P. H., Baiker K., Piercy R. J. (2014) Rater agreement on gait assessment during neurologic examination of horses. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 630–638; DOI 10.1111/jvim.12320

Orsini J. A., Hackett E. S., Grenager N. (2009) The Effect of Exercise on Equine Gastric Ulcer Syndrome in the Thoroughbred and Standardbred Athlete. *J. Equine Vet. Sci.* 29, 167–171; DOI 10.1016/j.jevs.2009.01.006

Pedersen S., Windeyer C., Read E., French D., Cribb A., Macloaid H., Base H. (2015) Prevalence of and risk factors for gastric ulceration in showjumping warmbloods. *Vet. Int. Med.* 29, 1239–1240

- Pedersen S. K., Cribb A. E., Read E. K., French D., Banse H. E. (2018) Phenylbutazone induces equine glandular gastric disease without decreasing prostaglandin E-2 concentrations. *J. Vet. Pharm. Ther.* 41, 239–245; DOI 10.1111/jvp.12464
- Scaffidi M. A., Grover S. C., Carnahan H., Yu J. J., Yong E., Nguyen G. C., Ling S. C., Khanna N., Walsh C. M. (2018) A prospective comparison of live and video-based assessments of colonoscopy performance. *Gastrointest. Endosc.* 87, 766–775; DOI 10.1016/j.gie.2017.08.020
- Sykes B. W., Hewetson M., Hepburn R. J., Luthersson N., Tamzali Y. (2015) European College of Equine Internal Medicine Consensus Statement - Equine Gastric Ulcer Syndrome in Adult Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 1288–1299; DOI 10.1111/jvim.13578
- Sykes B. W., Kathawala K., Song Y., Garg S., Page S. W., Underwood C., Mills P. C. (2017) Preliminary investigations into a novel, long-acting, injectable, intramuscular formulation of omeprazole in the horse. *Equine Vet. J.* 49, 795–801; DOI 10.1111/evj.12688
- 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; DOI 10.1111/jvim.15350
- Tamzali Y., Marguet C., Priymenko N., Lyazhri F. (2011) Prevalence of gastric ulcer syndrome in high-level endurance horses. *Equine Vet. J.* 43, 141–144; DOI 10.1111/j.2042-3306.2010.00129.x
- Ward S., Sykes B., Brown H., Bishop A., Penaluna L. A. (2015) A comparison of gastric ulcer prevalence in feral and domesticated horses in the UK. *Equine Vet. Educ.* 27, 655–657; DOI 10.1111/eve.12491
- White G., McClure S. R., Sifferman R., Holste J. E., Fleishman C., Murray M. J., Cramer L. G. (2007) Effects of short-term light to heavy exercise on gastric ulcer development in horses and efficacy of omeprazole paste in preventing gastric ulceration. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 230, 1680–1682; DOI 10.2460/javma.230.11.1680
- Wise J. C., Wilkes E. J. A., Raidal S. L., Xie G., Crosby D. E., Hale J. N., Hughes K. J. (2021) Interobserver and intraobserver reliability for 2 grading systems for gastric ulcer syndrome in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 35, 571–579; DOI 10.1111/jvim.15987