

Exponeringsrisker i samband med inhalationsbehandling av häst

Taru Kalimo

Handledare: John Pringle
Institution för kirurgi och medicin, häst

Biträdande handledare: Miia Riihimäki
Institution för kirurgi och medicin, häst

Examensarbete 2004:53
Veterinärprogrammet
Veterinärmedicinska fakulteten
SLU
ISSN 1650-7045
Uppsala 2004

Innehållsförteckning	1
Summary	2
Inledning	2
Symtom	3
Behandling	3
Mediciner	4
<i>Kortikosteroider</i>	
<i>β₂-adrenoceptorer</i>	
Dopingkontroll på häst	6
<i>Dosering av inhalationsläkemedel på häst och doping gränser</i>	
Inhalationsmasker på häst	7
<i>MDIs</i>	
Eget arbete	9
Material	9
Metod	9
Analysmetod	11
Resultat	12
Diskussion	13
Referenslista	14

Summary

Bronchiolitis is a common performance decreasing disease in horses (Bracher *et al*, 1991, Dixon *et al*, 1995). Its medical treatment includes inhalation therapy with corticosteroids and β_2 -adrenoceptor stimulators. Use of both these medicines is prohibited for sport horses and athletes. Because the facemasks used for inhalation therapy are not airtight, there is a risk for leakage of these medicines. We wanted to see if cross exposure of nearby horses can result during normal recommended treatment of a horse, and assess if this could result in doping positive urine sample from the person treating the horse and from horses in the same airspace.

We did a pilot study with four healthy horses. The experiment was divided into four parts. Two of them were done with corticosteroids and two with β_2 -adrenoceptor stimulators. Both medicines were tested separately with the two different metered dosed inhalers that are most commonly used in Sweden. In each experiment one of the horses was treated while standing in the stable with the three other horses, following which urine samples were collected from all four horses as well as from the person administering the treatment. Due to economic constraints only samples from the β_2 -adrenoceptor stimulator experiments were analysed.

Following inhalation treatment of a horse using either inhalation mask, detectable levels of β_2 -adrenoceptor stimulator were measurable on some occasions in the urine of some of the untreated horses and in the person administering the drug. The threshold for doping value of β_2 -adrenoceptor stimulator in humans was not exceeded in this study. For horses there is a specific doping concentration value for corticosteroids but none for β_2 -adrenoceptors. This means that if it is possible to detect β_2 -adrenoceptors in a urine sample, no matter at which concentration, it would be considered doping positive. The results of this study suggest that there is leakage from the inhalation masks sufficient to expose both the person treating the horse, and neighbouring, untreated horses to inhaled medications.

Inledning

Hos häst är bronkiolit en vanligt förekommande prestationsnedsättande respirationssjukdom (Bracher *et al*, 1991; Dixon *et al*, 1995). Trots att bakgrunden till bronkiolit anses multifaktoriell, är den viktigaste faktorn dålig stallmiljö. Det vill säga exponering för mögel och damm framför allt ifrån hö och halm. (Rush *et al*, 1998). Det är framför allt två mögelsorter som har kopplats ihop med bronkiolit: *Aspergillus fumigatus* och *Faenia rectivirgula*. Även andra allergiska reaktioner eller infektioner i lungan kan ligga bakom initieringen av sjukdomsförloppet (Lavoie, 1997).

Orsaken till bronkiolitens utbredning är att de flesta sporthästar hålls installerade till stor del eftersom deras användningsområde tycks kräva detta. Nordligare länder drabbas mer än resten av världen eftersom i dessa länder fruktar man för att utsätta djuren för kallt drag samt att vattenledningarna i stallet skall frysa, vilket gör att de flesta fönster och dörrar är ordentligt stängda under vinterhalvåret. Den dåliga ventilationen leder till försämrade luftkvalité med ökad sporbildning ifrån mögel i stallarna. Även foderförvaringen sätts på prov under höst, vinter och vår. Det har även visat sig vara relativt vanligt att hästar som hålls ihop med höns utvecklar bronkiolit symtom (Lavoie, 1997).

Symtom

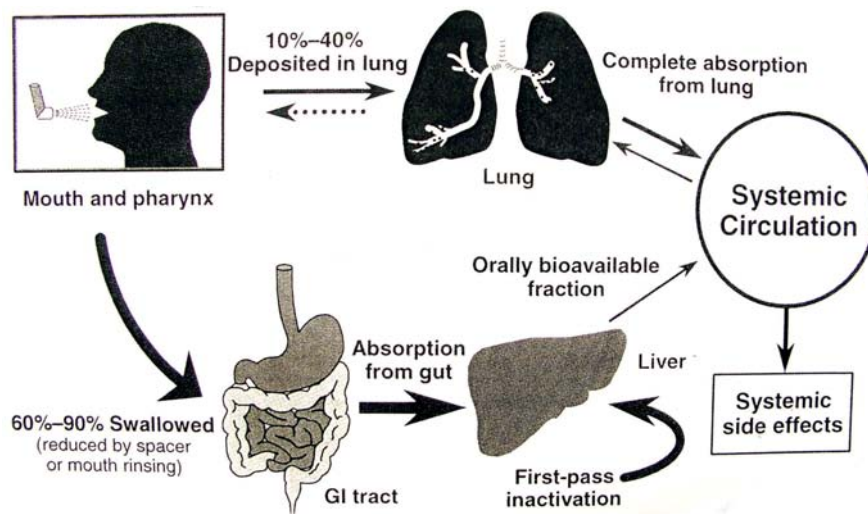
Första symtomen på bronkiolit är nedsatt prestation samt sporadisk hosta. Hostattackerna brukar bli alltmer frekventa och intensiva under sjukdomens utveckling. Detta påverkar självklart hästens fysiologiska möjligheter. I allvarigare fall får hästen alltmer förhöjt andningsfrekvens, utvidgade näsborrar och bifasisk utandning. I dessa fall är arbetstoleransen mycket låg. Det är framför allt utandningen som orsakar besvär eftersom vid inandning utvidgas bronkerna av undertrycket i brösthålan vilket uteblir vid utandningen. På grund av detta brukar hästarna få ökad bröst- och bukmuskulatur för att underlätta utandningen genom de förslappade andningsvägarna. Detta ses som ”kvickdrags-fåran” på hästen. (Lavoie J-P 1997)

Eftersom energiproduktion är nyckeln till att hästarna kan utföra arbete och syre i sin tur är huvudkomponenten i den aeroba förbränningen. Det finns ett linjärt samband mellan hästens syreupptagnings förmåga och intensitet i arbetet hästen utför (Rose, 2003) Det är därför rätt uppenbart att bronkiolit är en fruktad åkomma hos sporthästar.

Behandling

Viktigaste behandlingen är självklart att eliminera dammkällorna och mögelsporerna och se till att hästen har bra luftkvalité, detta både i stallet och i ridhuset. Ofta innebär detta en hel del ändringar i stallrutinerna, men är ett måste för att kunna lyckas med behandlingen.

Den medicinska behandlingen hos häst består av anti-inflammatoriska läkemedel och/eller av β_2 -adrenoceptorer. Dessa kommer att diskuteras närmare senare i artikeln. Största nackdelen med medicinsk behandling är dess biverkningar (Rush *et al*, 1998). Därför har olika typer av inhalationsbehandlingar utvecklats för astmatiker på både human och djursidan. Då kan läkemedlet deponeras närmare sitt målorgan. Trots detta hamnar alltid en del i blodomloppet eftersom en stor del av läkemedlet hamnar i svalget och dessutom passerar den en stor yta slemhinna. Se figur 1. Hästarnas näshåla är betydligt längre och har relativt större yta p.g.a. conkerna än människan. Man har aldrig mätt förlusten av inhalationsgaser hos häst i näshåla men vid studier på människa har en betydande förlust konstaterats. Detta är orsaken till att sidoeffekter kan ses till viss grad även vid inhalationsbehandling.



Figur 1. Deposition av inhalationsläkemedel hos människa som förklarar systemiska effekterna vid denna behandlingsmetod. (Derendorf *et al*,1998)

Dessutom är utmaningen med att lyckas medicinera hästar stor, eftersom man inte kan beordra dem att andas i bestämda mönster eller att andas in något som känns obekvämt som t.ex. pulver. Människor kan även sluta munnen runt diverse inhalatorer vilket är en omöjlighet för häst. Detta leder till att endast de mediciner som kan sprayas i aerosolform och som kan användas med de maskor som finns på marknaden kan användas på häst (partikel storlek < 5 mikrometer). Detta begränsar kraftigt användningen av alla de nya preparat som utvecklats på humansidan eftersom de flesta är i pulver format. Dessutom är den utrustning som används för ändamålet långt ifrån tät vilket onekligen leder till en viss förlust och spridning av läkemedlet. Trots vissa praktiska svårigheter och brister har man ändå fått klara resultat att inhalationbehandling fungerar bra på häst (Rush *et al*, 1999)

Mediciner

Det finns två olika typer av mediciner för häst med bronkiolit; bronkodilatorer samt anti-inflammatoriska läkemedel. β_2 -adrenoceptor stimulatorer används akut som bronkodilaterande. Men den mest effektiva medicinska behandlingen är kortikosteroiderna eftersom dessa respiratoriska lidanden är inflammatoriska. Kortikosteroider är både anti-inflammatoriska och immunosuppressiva samt har en bronkodilaterande verkan.

Kortikosteroider

Kortikosteroider produceras normalt i kroppen i binjurebarken. Binjurebarken producerar flera olika typer av kortikoider med två huvudgrupper glukokortikoider och mineralokortikoider. Glukokortikoiderna reglerar kolhydrat- och proteinmetabolismen och har viktiga anti-inflammatoriska och immunosuppressiva

effekter. Mineralokortikoidernas huvudsakliga uppgift är att balansera mineral- och vattenbalansen i kroppen.

Glukokortikoiderna verkar inte enbart vid akuta sjukdomstillstånd utan har även effekt vid kroniska sjukdomsförlopp, varför de är användbara vid medicinering av långvariga inflammationstillstånd. P.g.a. detta samt för deras immunosuppressiva egenskaper är de populära val vid behandling där man vill påverka sjukdom med eventuell allergisk bakgrund som t.ex. bronkiolit (Rush *et al*, 1998). När man väljer dessa mediciner för deras anti-inflammatoriska effekt räknas de andra egenskaperna till biverkningar. Ett stort problem vid kortison behandling är dess negativa effekt på kroppens egen kortisonproduktion. Vid medicinering känner kroppen av den ökade halten kortisol i blodet och därmed drar ner på sin egen kortikoidproduktion. Detta kan leda till en tillbakabildning av binjurebarken. Även elektrolyt- och vätskeregleringen störs samt det sker en stimulering av kolhydrat- och proteinmetabolismen. Hos häst är de vanligaste bieffekterna till kortisonbehandling binjuresuppression, muskel atrofi, hyperglykemi, polyuri, polydipsi, fång och immunosuppression, varför den är kontraindicerad vid långtids allmänbehandling. (Rush *et al*, 1999). Detta är en av orsakerna varför inhalationsbehandlingen är ett bättre val, dock inte helt optimalt. (Figur 1 Derendorf *et al*, 1998)

Glukokortikoider används också som doping hos tävlingshästar. Det är just dess metaboliska, blodsockerförhöjande och inflammationshämmande egenskaper man vill komma åt. Dessutom är det en viktig molekyl vid hantering av stress hos individer. Trots att kortisol är en naturligt utsöndrad molekyl, spelade kön, ras, ålder eller typ av tävling hästen utsattes för ingen skillnad på kortisol utsöndringen (Popot *et al*, 1999).

International Federation of the Racing Authorities bestämde 1994 en maximal tillåten koncentration på 1,0 mikrogram/ml i hästurin vid tävling. Det fanns fortfarande 1999 behov av att kunna sensitivera detektionsmöjligheterna av kortisol i hästurin (Popot *et al*, 1999). År 1999 kunde man enbart påvisa kortisol i urin i snitt nio timmar efter oral giva samt fyra timmar efter intravenös giva. Inga studier gjordes på maximal koncentration och hur länge kortison utsöndras ifrån kroppen efter inhalationsbehandling.

β_2 -adrenoceptorer

Bronkodilatorer som stimulerar β_2 -adrenoceptorer används i det akuta stadiet av astma-attacken. Dessa mediciner används normalt symtomatiskt. De förhindrar bronkernas muskulatur ifrån att kontraheras och har även en viss anti-inflammatorisk verkan (ffa på mast-cellerna). Dessutom ökar de slem produktionen i luftvägarna lindrigt och transporten av slem med cilier mot svalget. Inhalerad bronkodilator, salbutamol, verkar inom 30 min och effekten kvarstår i 4-6 h.

För friska individer räknas bronkodilatorer som doping men är tillåtna för människa som inhalationsbehandling av astma: "permitted by inhaler only to prevent and/or treat asthma and exercise induced asthma. Written notification by a respiratory or team physician that the athlete has asthma and/or exercise-induced asthma is necessary to the relevant medical authority prior to competition. At the

Olympics Games, athletes who request permission to inhale a permitted beta-2 agonist, will be assessed by an independent medical panel.”
(Olympic movement anti-doping code, appendix A. Prohibited classes of substances and prohibited methods. 2003)

Detta har orsakat väldigt mycket diskussioner på human sidan eftersom det anses att definitionen på en astmatisk människa är mycket flyktig. Det känns som att antalet astmatiker inom sporten är överrepresenterat, trots att flera undersökningar gjorts, både på människa och häst, har visat att β_2 -adrenoceptorer inte är prestationshöjande på friska individer (Carlsen *et al* 2001, Kallings 2000).

För häst finns inget motsvarande undantag för tillåtande av inhalationsbehandling på bronkiolit hästar. Dessutom räknas dopingkontroll hos häst till en kvalitativ kontroll. Det är endast få läkemedel som har doping-gränser i form av maximala tillåtna koncentrationer och salbutamol tillhör inte dessa. Detta innebär att kan salbutamol detekteras räknas provet som positivt.

Dopingtest på häst

Det börjar bli allt vanligare med dopingtester på hästar i Sverige. Målet är att ta 200 tester per år.

Vederbörande förbundet är den ansvariga av dopingtestet. De uppdrar åt tävlingsarrangörerna att genomföra ett bestämt antal tester. Hästarna väljs antingen slumpmässigt eller efter speciella kriterier. Segrare eller hästar som presterat bättre än förväntat kan testas. Men även hästar som presterar sämre än tidigare kan falla i testgruppen. Det är tävlingsveterinären som är ansvarig för att proverna tas på rätt sätt. Analys av provet sker i ett auktoriserat laboratorium.

Dopinggränserna i Norden är indelade i två olika grupper. Generellt gäller att dopingkontroll för häst är en kvalitativ kemisk verksamhet och värden som kan påvisas räknas som positiva. Det är endast läkemedel som kan naturligt förekomma hos hästen som har bestämda doping-gränsvärden. Kortisol, teobromin och salicylsyra samt några till räknas med i denna grupp.

Dosering av inhalationsläkemedel på häst och doping gränser

Inga ordentliga undersökningar har gjorts för att ta fram den optimala doseringen av aerosol läkemedel på häst.

Rekommenderade dosen på salbutamol är 1-2 mg, d.v.s. 5-10 puffar 2-3 gånger per dag i 2-3 veckor och grundar sig på humana doser samt beprövad erfarenhet.

Dosen för beclometason är 3750 mikrogram d.v.s. 15 puffar 2 gånger om dagen i 2-3 veckor. Detta grundar sig i en extrapolering av orala doser samt erfarenhet ifrån humansidan.

Den humana doping gränsen för salbutamol är 1 mikrogram. (Olympic movement anti-doping code, appendix B. Prohibited classes of substances and prohibited methods. 2003) Behandlingsdosen som ges till häst är betydligt större och ifall det sker ett läckage ifrån inhalationsmasken kan man tänka sig att behandlaren kan utsättas för tillräckligt höga värden för att bli doping positiv. I så fall måste man informera ryttare om risker att behandla hästar med bronkiolit i anslutning till tävling. Samma gäller för exponering av närstående hästar.

Eftersom detektion av kortison i hästurin fortfarande är under bearbetning kommer mitt arbete enbart presentera försöken gjorda med salbutamol.

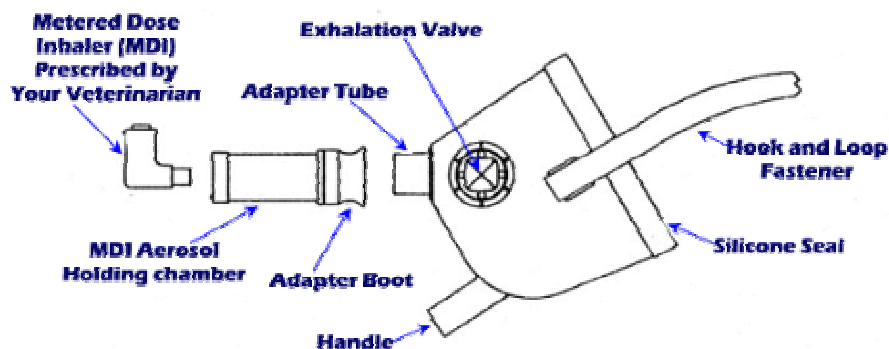
Inhalationsmasker på häst

Terapeutiska aerosoler produceras genom att vätskor förångas med hjälp av jet-nebulisatorer eller atomiseras med hjälp av vibration i ultraljudsnebulisatorer. Dessa nebulisatorer är dyra och rätt stora apparater och används på djursjukhus och större hästkliniker. Det vanligaste sättet att deponera aerosoler för "hemma bruk" är att använda så kallade metered-dose inhalers (MDI) (Duvivier *et al* 1997).

MDI

Den aktiva substansen placeras i en tillsluten aerosol behållare. För att nå full effekt av behandlingen bör medicinen sprayas i början av en 5 sekunders inspirum och skall följas av 10 sekunders andningsuppehåll. Eftersom detta ej går att utföra på häst utnyttjar vi oss av en spacer, en special behållare, som utvecklats för att underlätta doseringen av astma mediciner för barn. Då släpps medicinen i behållaren varifrån patienten får andas in det i sin egen takt. Kammaren har ökat depositionen i lungorna hos människa åttafaldigt (Derendorf *et al*, 1998).

I mitt försök använde vi de två modeller av MDI som används mest i Sverige.

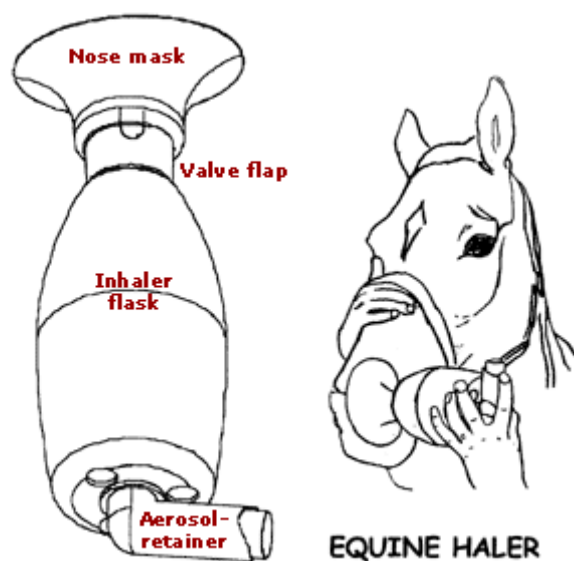


Figur 2 AeroMask™ Equine System är den ena modell MDI som används på häst i Sverige

AeroMask™ Equine System kan användas för MDI och nebulisatorer. Det finns i tre olika storlekar för att få masken att sluta tätt runt mulen. AeroMask™ Equine

Systems MDI kammare filtrerar bort de största partiklarna så att bara partiklar av terapeutisk storlek når andningsvägarna och sidoeffekterna minimeras. Tillverkaren rekommenderar även att behandlingen inte får börjas förrän hästen kan stå lungt med aeromasken på. Medicinen ska tillföras efter avslutad expiration. (www.aeromask.com, 2003) Försöket följde denna rekommendation.

Trots olika storlekar satt AeroMask™ Equine System inte helt tätt runt os nasale. Dessutom andas hästen ut genom "exhalation" valverna och det var ffa från dessa som en hel del medicin kan läcka ut. Problemet var mest uppenbart vid första behandlingen då hästarna kände lukten av medicinen för första gången. Detta resulterade i väldigt ojämn andningsmönster samt vissa gånger ruskade de med huvudet till den grad att kammaren lossnade ifrån masken. Dessutom var det svårt att följa hästens andningsmönster eftersom den kunde reagera på omgivningen, hålla andan och/eller andas väldigt hastigt.



Figur 3 Equinehaler™ är den andra modell MDI som används på häst i Sverige.

Equinehaler™ har utvecklats för att på ett mer noggrant sätt kunna deponera aerosoler åt häst. Endast ena näsborren täcks, d.v.s. ytan där aerosoler kan fastna innan deponering i lungan minskas. Den kan användas för MDIs med partikelstorlek < 5 mikrometer [salbutamol (Ventoline®) och beclometasone

(Becloforte®) faller inom denna gräns; (www.equinehaler.com, 2003)]. Trots att Equine Haler™ endast placeras över ena näsborren har den visat ge en jämn och bra deponering av gaser i lungorna. Sämre deponering sågs när vinkeln mellan MDI och kammaren var fel. (Cripps *et al*, 2000)

Eget arbete

Exponeringsrisker i samband med inhalationsbehandling hos häst

Mitt försök är en pilotstudie för att se om det sker läckage av läkemedlen till omgivningen, d.v.s. om behandlaren och/eller hästarna intill exponeras av den inhalationsbehandling som utförs idag som rutin. I dagsläge finns det inga anvisningar om var hästarna skall stå i förhållande till andra hästar samt hur behandlaren exponeras för läkemedlen.

Material

Fyra friska valacker användes i försöket. Hästarna ägdes av Sveriges lantbruksuniversitet, veterinärlinjen. De var vana vid att hanteras dagligen, att urinera i urinsamlingskärl och att bo på djursjukhuset. Försöket var godkänt av försöksdjursnämnden. Alla fyra hästarna var uppstallade i det s.k. dopingstallet under hela försöket. Detta är ett fyra hästars stall högt upp till tak (>3m) och god luftkvalité. Under själva behandlingstillfället, som varade ca. 15 minuter per gång, var ventilationen avstängd samt dörrarna stängda för att minska drag. Inga personer kom eller gick ifrån stallet under försökstillfället. Hästarna gick ut normalt i hagen under dagtid under hela försöket.

Metod

Försöket var uppdelat i fyra behandlingstillfällen. Två av dessa gjordes med en glukokortikoid (beclometason) 3,75 mg två gånger dagligen i tre dagar. De två andra gjordes med en β_2 -adrenoceptor stimulator (salbutamol) 1,8 mg två gånger respektive tre gånger om dagen. Båda medicinerna testades med både Equinehaler™ och AeroMask™. Doserna som användes är rekommenderade doser för COPD behandling på hästkliniken, SLU och efter Derksen 1997 (Robinson 1997).

I denna uppsats kommer jag att presentera försöken gjorda med en β_2 -adrenoceptor stimulator, d.v.s. salbutamol.

Vid varje tillfälle behandlades en häst enligt rekommenderad dos i tre dagar. Därefter fick den en "neutraliserings" period (så kallad "washout-time") på fyra dagar innan nästa försök gjordes för att garantera att tidigare behandling inte skulle kunna påverka resultaten. Samtliga hästar och behandlaren provtogs på urin och hästarna även på blod. Se tabell 1: tidsschema över inhalationsförsöket.



Figur 3: Upplägget i försök 1 till vänster och upplägget i försök 2 till höger. Hästarna stod med huvudet neråt i bild och behandlaren stod på hästarnas högra sida.

Tabell 1: Tidschema för inhalationsförsöket 1, Ventoline® 0,2 mg/dos x 9 puffar, 2 ggr/dygn. (AeroMask™). Siffrorna anger klockslag när varje moment utfördes.

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
0-prov	Fm urin+blod			
Behandling fm	14	7.30	7.30	7.30
Blodprov	15	8.30	8.30	8.30
Behandling em		15	12	

Tabell 2: Tidschema för urinsamling vid inhalationsförsöket 1, Ventoline® 0,2 mg/dos x 9 puffar två gånger om dagen (AeroMask™). Siffrorna anger klockslag när varje moment utfördes. Urinsamlingen kunde inte äga rum inom en bestämd tidsintervall eftersom hästarna fick urinera själv och inte tappades på urin. Tidsintervallet indikerar tiden då samlingskärlet spändes på och när den togs av med innehåll.

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Happy	15-16	12-13	15-16	13
Roddan	15-16	12-13	15	13
Lucky	18-21	12-13	20	13
Nicke	15-16	12-13	15-17	13
Behandlaren	16	10 och 16	9 och 17	11

Tabell 3: tidschema för inhalationsförsöket 2, Ventoline® 0,2 mg/dos x 9 puffar, tre gånger/dygn (Equinehaler™). Siffrorna anger klockslag när varje moment utfördes.

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5
0-prov	Urin 15-16	Blod 7.15			
Behandl fm		7.30	7.30	7.30	
Blodprov		8.30	8.30	8.30	
Behandl em		16	16	16	
Behandl kv		22	22	22	

Tabell 4: tidsschema för urinsamling inhalationsförsöket 2, Ventoline 0,2 mg/dos x 9 puffar (Equinehaler™).

	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5
Happy	15-16	15	15	7
Roddan	15	15	15	9-10
Lucky	16-17	20	20	10-10.30
Nicke	15-16	16-17	20	9-10
Behandlaren	9 och 18	10 och 19	10 och 17	

Analysmetod

Endast urin analyserades eftersom detta är känsligare än dopinganalysering ifrån blod. Resultaten analyserades med ELISA metoden som är standarden vid analys av dopingprov på Statens Veterinärmedicinska Anstalt, doping enheten. Detta är en immunologisk metod som kommer till användning vid screening av urinprov. Dopinglaboratoriet gjorde två omgångar av analyser på proven. Den första provtagningen gjordes med den typ av kit som används vanligen vid dopingkontroll. Alla proven var negativa vid denna screening. Proven analyserades därför med en känsligare ELISA kit varifrån vi fick resultaten som presenteras nedan. Vanligen utförs även en analys med masspektrometri för att utesluta falska positiva eller negativa prov, men det utfördes inte vid vårt försök vilket kan ge en viss osäkerhet i resultaten.

Resultat

Behandlaren provtogs två gånger om dagen medan hästarna provtogs en gång om dagen. Behandlaren två provtagningstillfällen presenteras med Behandl 1 och Behandl 2, där 1 är förmiddagens prov och 2 är eftermiddagsprovet. Vi saknar vissa av våra provresultat.

Följande diagram presenterar provsvaren ifrån den mer sensitiva ELISA metoden, eftersom första analys som gjordes med "normal" ELISA metod gav negativt utfall. Notera att diagrammen är i olika skalor.

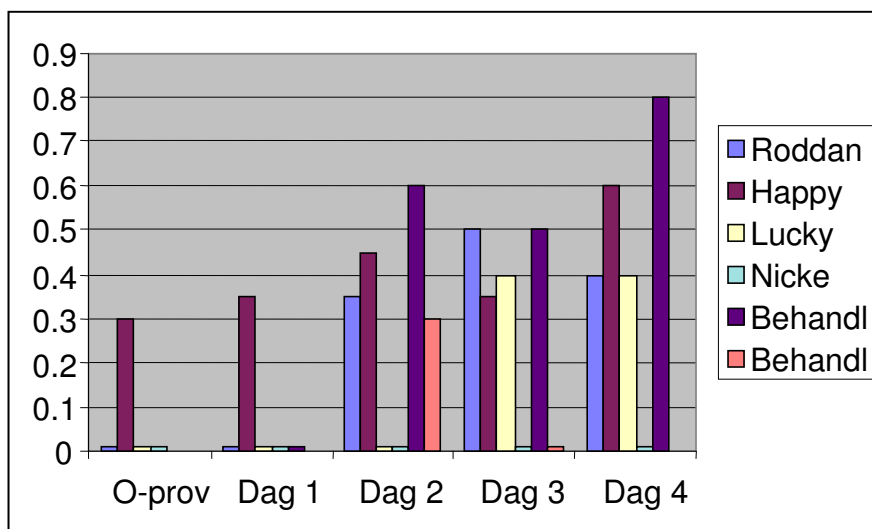


Diagram 1:Försök 1, Ventoline® 0,2 mg/dos x 9 puffar (AeroMask™). Enhet på y-axel är nanogram.

I försök 1 är det Roddan som behandlades. Hans salbutamol koncentration når detektabel nivå först dag 2. Generellt i gruppen kan en ökad spridning av läkemedlet ses ju längre fram försöket fortskrider. Värden ligger ungefär på samma nivå, kring 0,45 ng, hela försöket igenom. Happy visar kraftigaste resultat medan Nicke är den enda som är negativ under hela försöket.

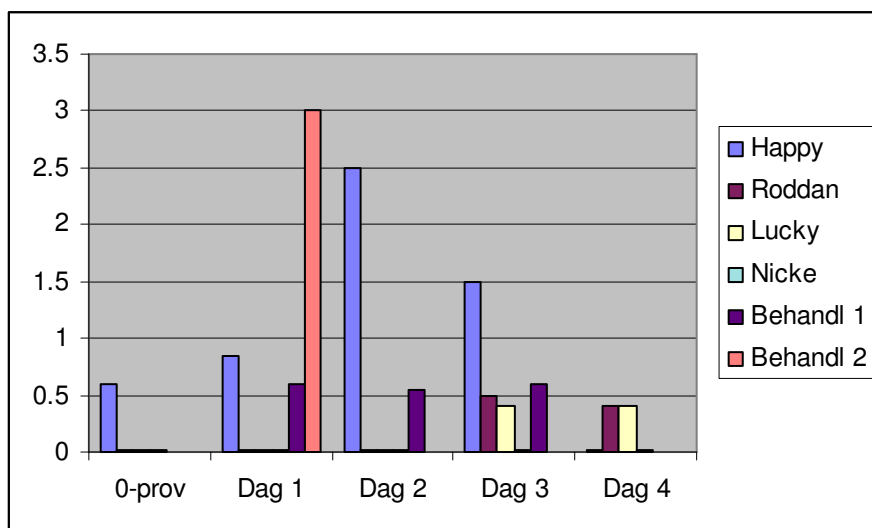


Diagram 2: Försök 2, Ventoline® 0,2 mg/dos x 9 puffar (Equinehaler™). Enhet på y-axel är nanogram.

I försök 2 var det Happy som behandlades. Happy har visat höga halter salbutamol i båda försöken. Det var endast dag 4 som han inte gav något utslag i dopingkontrollen. Generellt är spridning till omkringstående hästar likartad till försök 1, där i båda fallen de omkringstående hästarna blev positiva efter dag 3. Även i detta försök är Nicke den enda som ej blev positiv under hela försöket. Behandlaren utsätts för relativt stor exponering under försöket.

Diskussion

Det mest i öga fallande värden i försöken var Happys positiva nollproven vid båda försöken. Masspektrometri användes inte i vårt försök vilket normalt är den metod som utesluter falskt positiva eller negativa prov. Det anses sannolikt att det fanns något som störde analysen. Masspektrometri uteblev för att hålla ner kostnaden i försöket. Hur man skall tolka resultaten i försöket är en fråga som är svår att svara på. Vi kommer att försöka analysera proven en omgång till så att vi kan få pålitliga resultat.

Men de resultat vi fått visar på att en spridning av inhalationsläkemedel har skett under behandlingen. Det fanns skillnad i spridning mellan de två maskerna men eftersom provtagning och behandlingsscheman skilde sig ifrån varann i de två försöken kan dessa inte jämföras. Generellt är det behandlaren som är mest utsatt för läkemedelsspridningen. Det är hon/han som står närmast källan för läkemedel så att detta kan anses förväntat. Högsta värdet som konstaterades under försöket var behandlarens dag 1 prov med Equinehaler™, 3 ng/ml. Det är förståeligt eftersom det är då hästen utsätts för läkemedlet för första gången och reagerade mest på dess lukt. Happy var ovillig att andas i masken och ryckte något med huvudet vilket kan förklara läckaget. Dessutom var det svårt att se Happys andningsmönster med

Equinehaler™ vilket gjorde det svårt att få exakt rätt tidpunkt på behandlingen. Värdet 3ng/ml överskrider dock inte doping gränsen som är 1µg/ml för människor. Men hästarna som visade värden över 0,25 ng/ml räknas som positiva eftersom dopingkontroll för häst är en kvalitativ kemisk verksamhet och alla värden som kan påvisas räknas som positiva. Det är endast läkemedel som kan naturligt förekomma hos hästen som har bestämda dopingkoncentrations värden. Kortikosteroider tillhör dessa läkemedel. Därför är risken att komma upp i koncentrationer som överskrider dopingvärden av att stå intill en häst som behandlas med inhalerade kortikosteroider mindre än med salbutamol.

Orsaken till att det två olika försöken är uppbyggda på två olika sätt, d.v.s. behandlingstillfällen är tre med Equinehaler™ och två med Aeromask™, beror på att det fanns ett kommunikations problem i första försöket som sedan löstes. Man ville trots allt införa tredje behandlingen klockan 22 i andra försöket för att följa behandlingsmodellen enligt behandlingsprogrammet som används på SLU vilket är efter Derksen 1997 (Robinson 1997). Vårt största intresse i försöket var att se ifall det blev en spridning av läkemedel eller inte, hellre än att jämföra de två olika MDI'n.

Orsaken till att Nickes prov är konstant negativ kan bero på drag i stallet som gjorde att han aldrig utsattes för medicinerna. Det faktum att han alltid var den sista som lämnade prov kan även påverka resultaten. Då kan den totala urinvolymen eventuellt ha ökat och därmed koncentrationen av salbutamol i urinet minskat till en odetekterbar nivå. Totalvolymen urin mättes inte under försöket varför denna tes ej kan bekräftas.

Resultat kan även påverkas ifall man inte följer tillverkarnas råd om hur behandlingen skall utföras. Vårt försök gjordes på friska, samarbetsvilliga individer. Hur resultaten kommer att påverkas ifall hästen som behandlas inte vill bli behandlad eller har kraftigt ändrad typ av ventilation är inte undersökt.

Dessutom kan problem uppstå ifall man börjar använda inhalationsbehandling till mediciner med långsammare utsöndring eller lägre doping-gräns (på människa). I dessa fall är det bra att ta i beaktande det faktum att en viss mängd läckage förekommer vid användning av MDI. Man jobbar mycket med att öka sensitivitet och sensibilitet i dopingtesterna. Detta är också ett faktum som bör tas i beaktande vid riskbedömning av inhalationspreparat och deras användning.

Av detta kan man konstatera att dagens MDI-produkter med dagens inhalationsläkemedel är relativt säkra för den som utför behandlingen. Det finns dock en påtaglig risk att hästar som står nära en häst som behandlas med inhalationsläkemedel som räknas till kvalitativ doping, kan bli doping-positiv.

Referenser

- BRACHER, V., VON FELLEBERG, R., WINDER, C. N., GUENIG, G. AND HERMANN, M. (1991). An investigation of the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in random populations of Swiss horses. *Equine Veterinary Journal* **23**, 136-41
- CARLSEN, KH., HEM, E., STENSRUD, T., HELD, T., HERLAND, K., MOWINCKEL, P., (2001). Can asthma treatment in sports be doping? The effect of the rapid onset, long-acting inhaled beta2-agonist formoterol upon endurance performance in healthy well-trained athletes. *The Respiratory Medicine* **95**, 571-576
- CRIPPS, A., RIEBE, M., SCHULZE, M. AND WOODHOUSE, R (2000) Respiratory Medicine, 94 (Supplement B), S3-S9.
- DERENDORF H., HOCHHAUS G., MEIBOHM B., MOLLMAN H. AND BARTH J (1998). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **101**, 440-446
- DIXON P. M., RAILTON D. I. AND MCGORUM B.C (1995). Equine pulmonary disease: a case control of 300 referred cases. Part 1: examination techniques, diagnostic criteria and diagnoses. *Equine Veterinary Journal* **27**, 416-21
- DUVIVIER D.H., VOITON, D., VANDENPUT S. AND LEKEUX P. (1997) Aerosol Therapy in the Equine Species. *The Veterinary Journal* **154**, 189-202
- HOFFMAN, A. (1997) Inhaled medications and bronchodilator usage in the horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* **3**, 519-530
- KALLINGS, P (2000) Effekter av bronkodilaterande och icke-steroida anti-inflammatoriska medel på prestationsförmågan hos häst. *Doktorsavhandling, SLU Sverige*
- POPOT, M. A., LACABARATZ, E., GARCIA, P., LAROUTE, V., BONNAIRE, Y., TOUTAIN, P. L. AND COWAN, D.A. (1999) New approaches to detect cortisol administration in the horse. *Equine Veterinary Journal* **31**, 278-284
- ROSE, R. (2003). An Overview of Exercise Physiology and Sports Medicine. *Eläinlääkäripäivät/ Finska veterinärdagarna 2003, Helsinki 29.-31.10.2003, Abstract book* 82-88
- RUSH B. R., FLAMINIO M. J. B. F., MATSON C. J., HAKALA J. E. AND SHUMAN W. (1998). Cytologic evaluation of bronkoalveolar lavage fluid from horses with recurrent airway obstruction after aerosol and parenteral administration of beclomethasone dipropionate and dexamethasone respectively. *American Journal of Veterinary Research* **8**, 1033-38
- RUSH B. R., TREVINO, I. C., MATSON C. J., AND HAKALA J. E. (1999). Serum cortisol concentrations in response to incremental doses of inhaled beclomethasone dipropionate. *Equine Veterinary Journal* **33**, 258-261
- LAVOIE J-P (1997). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: ROBINSON N. E. Current therapy in equine medicine 4th Edition, , ISBN 0-7216-2633-5, WB Saunders Company, USA
- www.aeromask.com, 2003-11-12, AeroMask System how to use
- www.equinehaler.com, 2003-11-13, Product Profile