



BTG Vortragsreihe

08. November 2023

Equines Asthma

PD Dr. Ann Kristin Barton, DipECEIM

Equines Asthma

- Aktueller Begriff in der wissenschaftlichen Literatur seit 2015
- Entspricht weitgehend dem deutschen Überbegriff COB
- Consensus Statement ACVIM (Couëtil et al. 2016)

2 Schweregrade:

- Mildes-moderates equines Asthma (ehemals IAD)
- Schweres equines Asthma (ehemals RAO)
- Klinische Differenzierung nur durch Provokationstest sicher möglich

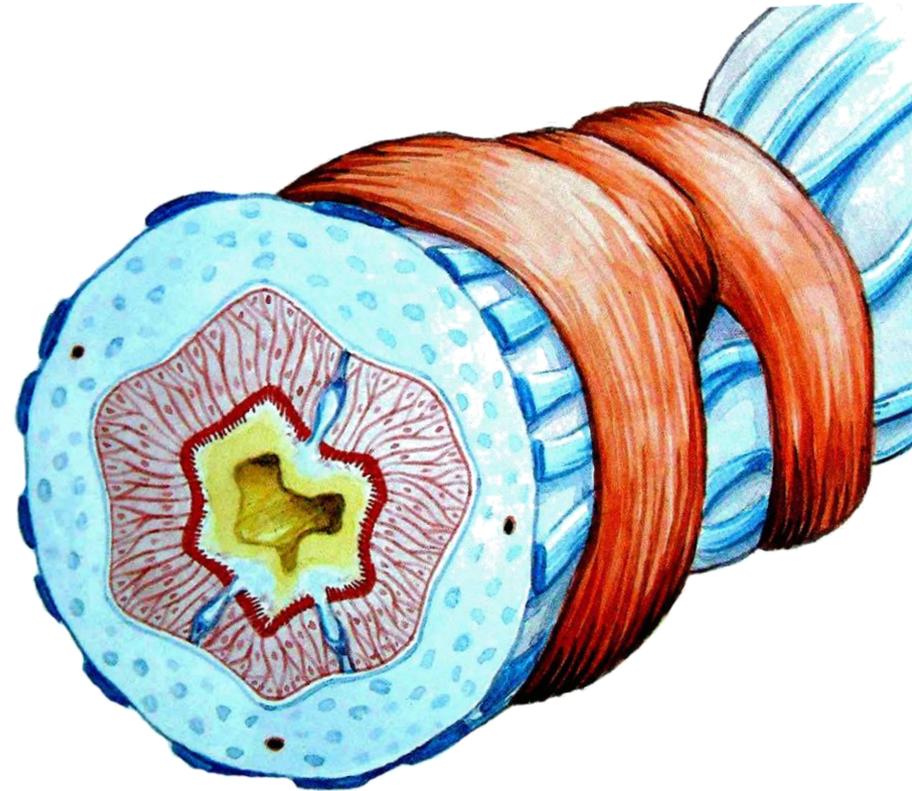
Chronisch: > 3 Monate (> 6 Wochen)

Obstruktiv:

- Bronchospasmus
- Schleimhaut-/Bronchialwandverdickung („Remodeling“)
- Dys-/Hyperkrinie

Bronchi(oli)tis

- Neutrophilie in Atemwegen



Bedeutung EAs

Erkrankungen der Atemwege häufigste internistische Ursache für Leistungsinsuffizienz beim Sportpferd

Warmblut:

- Chronisch obstruktive Bronchitis (COB) / Equines Asthma allgemein Prävalenz bis 50%
- Schweres equines Asthma (RAO): 14-17% der Pferde in Stallhaltung

Vollblut/Traber:

- Mildes-moderates equines Asthma (IAD), Prävalenz bis 80%
- Belastungsinduziertes Lungenbluten, Exercise Induced Pulmonary Hemorrhage (EIPH), Prävalenz bis 75%

Mildes-moderates equines Asthma

- Nicht-septische Entzündung der Atemwege bei Pferden jeden Alters
- Leistungsinsuffizienz und/oder Husten
- **KEINE** systemischen Anzeichen einer Infektion (Fieber, Mattigkeit, Inappetenz)
- **KEINE** Ruhedyspnoe nach Provokation



Pathogenese

Multifaktorielles Geschehen:

- Persistierende subklinische virale (ERAV/ERBV) und bakterielle Infektionen
- Autologes Blut bei gleichzeitigem EIPH
- Mechanische Belastung der Lunge (Sand, Schimmelpilze, Endotoxin etc.)
- Inhalation von kalter Luft < 5°C
- Allergisches Geschehen (Eosinophilie im peripheren Blut und in BALF)

Equine Asthma: Current Understanding and Future Directions

Laurent Couetil^{1*}, Jacqueline M. Cardwell², Renaud Leguillette³, Melissa Mazan⁴, Eric Richard⁵, Dorothee Bienzle⁶, Michela Bullone⁷, Vinzenz Gerber⁸, Kathleen Ivester¹, Jean-Pierre Lavoie⁹, James Martin¹⁰, Gabriel Moran¹¹, Artur Niedzwiedz¹², Nicola Pusterla¹³ and Cyrianna Swiderski¹⁴

Virus	Year	Country	Population	Sample type	Outcome
EAV	2015	Sweden	Standardbred trotters	Nasal secretions	No detection by qPCR
EV	2015	Sweden	Standardbred trotters	Nasal secretions	No detection by qPCR
	2015	USA	Adult horses	BAL fluid	No detection by qPCR
	2016	France	Standardbred trotters	Nasal secretions TW	No detection by qPCR
ERAV	2015	Sweden	Standardbred trotters	Nasal secretions	No association with poor performance
	2015	USA	Adult horses	BAL fluid	High seroprevalence titers
	2016	France	Standardbred trotters	Nasal secretions	No detection by qPCR
				TW	No association with equine asthma
ERBV	2015	Sweden	Standardbred trotters	Nasal secretions	No association with poor performance
	2015	USA	Adult horses	BAL fluid	No association with equine asthma
	2016	France	Standardbred trotters	Nasal secretions	No association with equine asthma
				Tracheal wash	Detection by qPCR in horses with cough
EHV-1/4	2015	Sweden	Standardbred trotters	Nasal secretions	No association with poor performance
	2015	USA	Adult horses	BAL fluid	No detection by qPCR
	2016	French	Standardbred trotters	Nasal secretions TW	No association with equine asthma
EHV-2	2015	Sweden	Standardbred trotters	Nasal secretions	No association with poor performance
	2015	USA	Adult horses	Nasal secretions	Detection associated with equine asthma
	2016	France	Standardbred trotters	Nasal secretions	No association with equine asthma
				Tracheal wash	Detection by qPCR in horses with cough excessive tracheal mucus
EHV-5	2015	Sweden	Standardbred trotters	Nasal secretions	No association with poor performance
	2015	USA	Adult horses	BAL fluid	No association with equine asthma
	2016	France	Standardbred trotters	Nasal secretions TW	No association with equine asthma
ECoV	2016	France	Standardbred trotters	Nasal secretions TW	No detection by qPCR
EAdV-1	2016	France	Standardbred trotters	Nasal secretions TW	No association with equine asthma
EAdV-2	2016	France	Standardbred trotters	Nasal secretions TW	No detection by qPCR

Tyler et al. 1991, Tremblay et al. 1993, Burrell et al. 1996, Hare u. Viel 1998, Chapman et al. 2000, Christley

et al. 2001, Gerber et al. 2003, Wood 2005, Davis et al. 2007, Couetil et al. 2007, 2016 und 2020

Diagnostik

- Blutbild: meist obB, evtl. Eosinophilie
- Endoskopie: Vermehrt Sekret in der Trachea (> 2/5 Rennpferde, > 3/5 Sportpferde)
- BAL Zytologie: Anstieg der Gesamtzellzahl mit
 - neutrophilen Granulozyten > 10% (< 25%)
 - ODER
 - eosinophile Granulozyten > 5%
 - ODER
 - Mastzellen > 5%



	BALF
Zelldichte	gering
Makrophagen	60-70%
Lymphozyten	10-35%
Neutrophile	0-5/8%
Eosinophile	< 0,1 %
Mastzellen	0-2%
Epithelzellen	selten

Intensives Training

- Trainingsassoziierte Anpassungen von Herz-Kreislauf und muskuloskeletalem System, aber kaum pulmonale Adaptation
- Hohe metabolische Ansprüche unter maximaler Leistung → TAW
Erkrankungen häufige Ursache von Leistungsinsuffizienz
- auch bei subklinischer Erkrankung, aber oft nur bei starker Belastung erkennbar



MEA und Lungenfunktion

ACVIM Consensus Statement

J Vet Intern Med 2016;30:503–515

Inflammatory Airway Disease of Horses—Revised Consensus Statement

L.L. Couëtil, J.M. Cardwell, V. Gerber, J.-P. Lavoie, R. Léguillette, and E.A. Richard

The purpose of this manuscript is to revise and update the previous consensus statement on inflammatory airway disease (IAD) in horses. Since 2007, a large number of scientific articles have been published on the topic and these new findings have led to a significant evolution of our understanding of IAD.

Key words: Cough; Heaves; Performance; Respiratory disease.

- Zusammenhang zwischen MEA und Lungenfunktion in mehreren Studien untersucht
- Gasaustausch unter Belastung reduziert
- Aufwendige Tests zur Lungenfunktion erforderlich, Interpleuraldruckmessung oder arterielle Blutgasanalyse in Ruhe oft unverändert
- Provokationstests v.a. bei Mastzell- und Eosinophilen-subform aussagekräftig und reproduzierbar

An observational study of environmental exposures, airway cytology, and performance in racing thoroughbreds

Kathleen M. Ivester | Laurent L. Couëtil  | George E. Moore

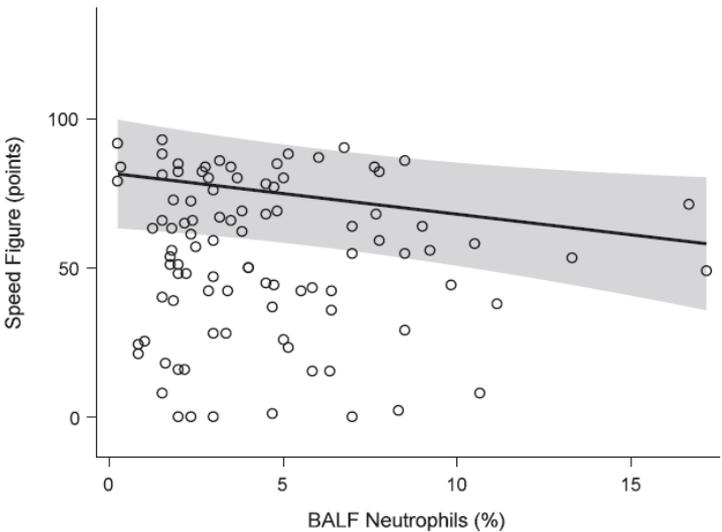
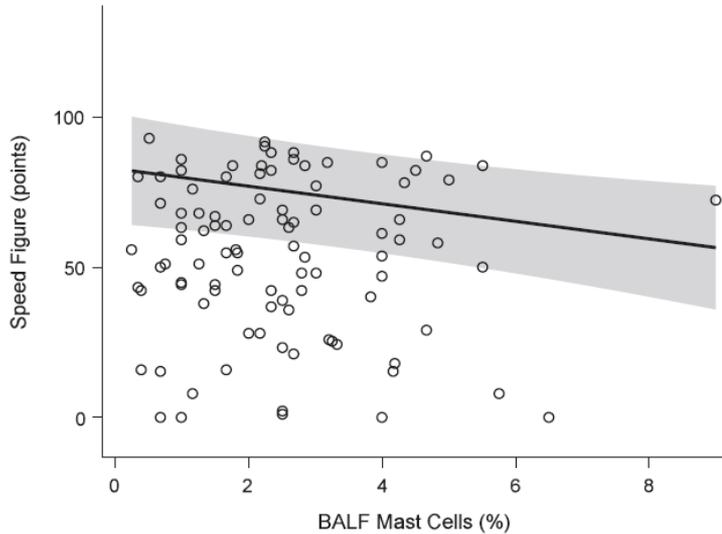
MEA und Leistung

- Zusammenhang zwischen BALF Zytologie, Partikelgrößen und Leistung untersucht
- 64 Galopper (TBs) > 1 Stunde nach dem Rennen: klinische US, Endoskopie, BALF Zytologie (n=98)
- Partikelgrößenmessung in der Atemluft über eine Woche (respirable < 100 µm vs. inhalable < 4 µm)
- „Equibase Speed Figure“: Funktion der Rennleistung, korrigiert für Distanz, Bodenverhältnisse etc. (Equibase, Lexington, USA)

STANDARD ARTICLE

An observational study of environmental exposures, airway cytology, and performance in racing thoroughbreds

Kathleen M. Ivester | Laurent L. Couëtil | George E. Moore



Variable	Estimate	P-value
Mast Cell (%)	-2.92	.012
Neutrophil (%)	-1.38	.046
Eosinophil (%)	-0.77	.68
Mast Cell Number (cells/ μ L)	-1.05	.058
Neutrophil Number (cells/ μ L)	-0.57	.017
Eosinophil Number (cells/ μ L)	-0.11	.87

	N	Mean \pm SD	Median	Range
Respirable Dust (mg/m^3)	79	0.090 \pm 0.24	0.031	<0.02 ^a -1.97
Inhalable Dust (mg/m^3)	79	1.28 \pm 1.79	0.31	<0.02 ^a -10.2
Endotoxin (EU/m^3)	67	7.35 \pm 12.8	2.35	0.18-87.7
β -glucan (pg/m^3)	66	55.5 \pm 66.2	32.9	1.44-351

MEA versus SEA

	Mildes equines Asthma	Schweres equines Asthma
Alter	Jüngere Pferde	Mittleres - hohes Alter
Klinik	Gelegentliches Husten Geringe Leistungsinsuffizienz Milde Symptomatik	Häufiges Husten Starke Leistungsinsuffizienz Ruhedyspnoe
Epidemiologie	Symptome über > 3 Wochen Ausheilung wahrscheinlich Rückfallrate gering Progression in schwere Form?	Symptome Wochen-Monate, keine Heilung Progressiver Verlauf
Ursachen	Staub, Bewegungsmangel, starke mechanische Belastung, genetische Komponente?	Staub, Allergene genetische Komponente oft Saisonalität
Zytologie	BAL: Neutrophile > 8 < 25% o. Eosinophile > 2% o. Mastzellen > 5%	BAL: Neutrophile > 25% (Exazerbation)

Trias des schweren equinen Asthmas (SEA):

- Exzessive Mucusansammlung
- Hyperreagibilität
- Strukturelle Veränderungen der Bronch(iol)enwände (Remodeling)

Remodeling ist die Folge chronischer Entzündung:

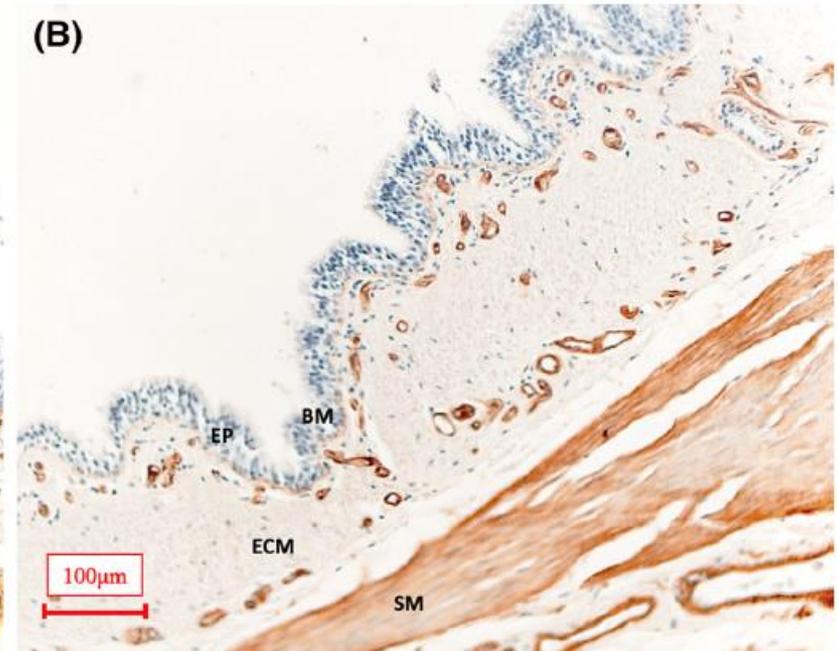
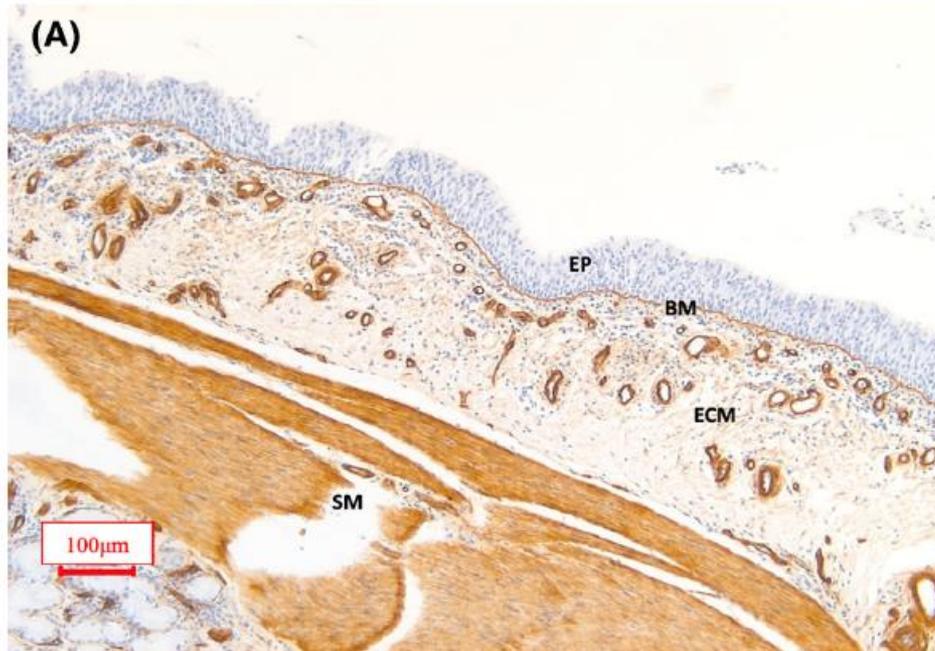
- Epitheliale Hyperplasie
- Kollagendeposition
- Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskulatur

Remodeling beim SEA nur teilweise reversibel durch inhalative/systemische Glukokortikoide und Bronchodilatoren

Remodeling SM und Angiogenese

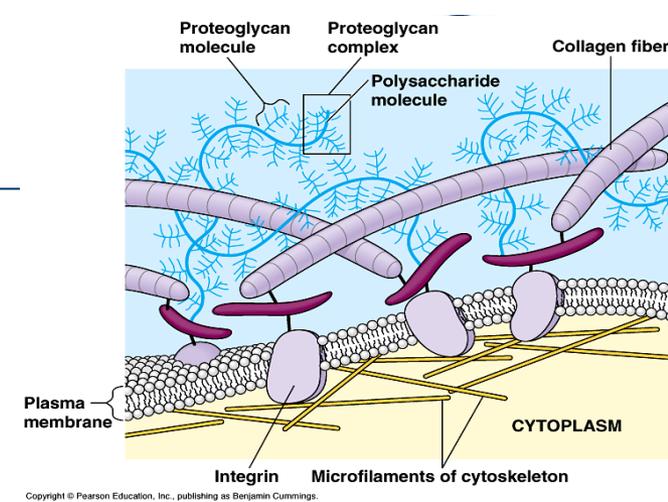
Bronchial angiogenesis in horses with severe asthma and its response to corticosteroids

Esther M. Millares-Ramirez | Jean-Pierre Lavoie



Extrazelluläres Remodeling

- Extrazelluläre Matrix (ECM): Gewebeanteil (v.a. Bindegewebe) im Intrazellularraum, besteht aus Grundsubstanz und Fasern
 - Fixierung der darin eingebetteten Zellen
 - Fließgleichgewicht auf molekularer Ebene
- Abbau- und Umbau v.a. durch > 20 Matrix-Metalloproteinasen mit unterschiedlicher Substratspezifität
 - Gruppe kalzium- und zinkabhängiger Endopeptidasen
 - Physiologische Rolle: Gewebeumbau, Heilung und Wachstum
 - Pathophysiologie: exzessive Produktion \rightarrow Zerstörung der ECM \rightarrow Gewebeschädigung
- Physiologische Balance mit 4 Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs)



Pulmonales Remodeling

Review Article

Pulmonary Remodeling in Equine Asthma: What Do We Know about Mediators of Inflammation in the Horse?

Ann Kristin Barton and Heidrun Gehlen

Equine Clinic, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

- Massenerhöhung der ECM beim humanen und equinen Asthma (Bullone and Lavoie 2014)
- Systemische inflammatorische Prozesse beim equinen Asthma bislang wenig untersucht
- Zentrales Merkmal des equinen Asthmas neutrophile Entzündung, daher Chemotaxis umfassend untersucht, IL-8 (akut) und IL-1 β /17/23 (chronisch) spielen zentrale Rolle
- Humanes Asthma und COPD: Disbalance MMP und TIMPs
- Equines Asthma: (MMP-2), MMP-8, MMP-9 und MMP-13 in BALF erhöht

Pulmonales Remodeling

- Untersuchung des Effekt einer Aerosoltherapie (Budesonid) auf MMPs und TIMPs
- Hypothese: Normalisierung der elastinolytischen und gelatinolytischen Dysbalance
- Inhalation mit Budesonid in einer Dosierung von 1500µg pro Pferd 2x täglich über 10 Tage
- MMPs und TIMPs zeigten eine signifikante Reduktion ihrer Konzentrationen bzw. Aktivitäten nach Budesonid Inhalation
- Signifikante Veränderungen bei den MMP:TIMP Verhältnissen zeigten sich jedoch nur bei der MMP-8:TIMP-1 und bei der MMP-8:TIMP-2

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Metalloproteinases and their inhibitors are influenced by inhalative glucocorticoid therapy in combination with environmental dust reduction in equine recurrent airway obstruction



Ann Kristin Barton^{1*}, Tarek Shety¹, Angelika Bondzio², Ralf Einspanier² and Heidrun Gehlen¹

Remodeling unter CPG-ODN

Research Article

Metalloproteinases and their Inhibitors under the Course of Immunostimulation by CPG-ODN and Specific Antigen Inhalation in Equine Asthma

Ann Kristin Barton¹, Tarek Shety,^{1,2} John Klier,³ Sabine Geis,^{1,3} Ralf Einspanier,⁴ and Heidrun Gehlen¹

- 20 Pferde mit equinem Asthma mit CpG-ODN inhalativ behandelt 7x alle 2 Tage (0,1875 mg CpG-ODN Dispersion und 3,75 mg GNP)
- Hypothese: Normalisierung der elastinolytischen und gelatinolytischen Dysbalance
- Konzentrationen von MMP-2 und MMP-9 sowie TIMP-1 und TIMP-2 in Trachealspülproben vor Therapie sowie zwei und sechs Wochen nach Therapie
- positiver Langzeiteffekt dieser Therapie für mindestens 6 Wochen

	t_0	t_1	t_2
MMP-2 (ng/ml)	15.9 ± 0.5	14.6 ± 0.3*	13.0 ± 0.3*
MMP-9 (pg/ml)	606.9 ± 85.5	324.8 ± 81.7	210.6 ± 38.4*
TIMP-1 (ng/ml)	139.4 ± 11.3	115.4 ± 15.9	88.4 ± 16.9*
TIMP-2 (ng/ml)	124.6 ± 10.6	77.6 ± 5.3*	70.1 ± 6.3*

Equines Asthma = Allergie?

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Synonyme	T1, Th1, nicht-allergisch	T2, Th2, allergisch	T3, Th17
Abwehr gegen	Intrazelluläre Organismen (Bakterien, Viren)	Helminthen, blutsaugende Insekten, Xenobiotika (z.B. Pestizide)	Extrazelluläre Bakterien, Pilze
Beteiligte lymphoide Zellen	Th1, Tc1, ILC1	Th2, Tc2, ILC2	Th17, Tc'17, ILC3
Andere Effektorzellen	Makrophagen, NK Zellen	B-Zellen, Mastzellen, Basophile, Eosinophile	Neutrophile, Fibroblasten, Makrophagen, Endothelzellen, Epithelzellen?
Polarisierende Zytokine	IL-12	IL-4, (IL-1)	IL-23, IL-6, (TGF- β)
Effektorzytokine	IL-2, IFN- γ , TNF- α , TNF- β	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13	IL-17A, IL17F, IL-21, IL-22
Beteiligte Mechanismen	Zytotoxizität (Tc1 und NK) Aktivierung Makrophagen (Phagozytose, Produktion Zytokine, MMPs, NO) (IgG Produktion)	IgE Produktion IgA Produktion (IgG Produktion) Geweberegeneration Wundheilung	Mononukleäre Phagozyten und Neutrophile (Rekrutierung und Aktivierung) Antimikrobielle Reaktion des Epithels
Überschießende Reaktion	Entzündung, Autoimmunität	Allergien (HS1)	Entzündung, Autoimmunität

Zytokine bei EA

Th2	Th17	Th1/Th2	Th1/Th17	Th2/Th17	Nicht definiert
↑ IL-4 ↑ IL-5 ↓ INF- γ	↑ CXCL13	↑ IL4 ↑ IFN- γ	↑ IL-1 β ↑ IL-8 ↑ IFN- γ ↑ TNF- α ↑ IL-17	↓ miR-197 ↑ miR-744 ↓ miR-26a ↑ miR-31 ↓ TNF- α ↑ IL-4R	↓ IFN- γ ↓ IL-4 ↓ IL-5 ↓ IL-13

- Nachweis aus unterschiedlichen Materialien (BALF, Blut, Bronchialepithel Biopsie, Lungengewebe postmortem)
- Nachweis basierend auf RNA, microRNA oder Proteinen

Pacholewska et al. 2015 u. 2017, Cordeau et al. 2004, Kleiber et al. 1999 u. 2005, Giguère et al. 2002, Horohov et al. 2005, Padoan et al. 2013, Ainsworth et al. 2003 u. 2006, Hulliger et al. 2020

- Mastzell-, Eosinophile-, Neutrophile- und gemischte Subform eigene Endotypen?
- Mastzell- und Eosinophiler Subtyp zeigen vermehrte IL-4 Expression (Th2)
- Neutrophiler Subtyp vermehrte IL-17 und IL-23 Expression
- IL-4 stimuliert B-Zellen → Immunglobulinswitch zu IgE
- Mastzell- und Eosinophiler Subtyp scheint Typ 2 Reaktion zu sein (Allergie), neutrophiler Subtyp wie bei sEA hingegen Typ 3

- Zunehmende Hinweise auf Typ 3 (Th17) basierend auf single-cell-Analysen (Hulliger et al. 2020)
- Lokale Typ 3 Reaktion bei sEA (CD4+IL17A+ Lymphozyten), keine erhöhten Th1 und Th-2 assoziierten Zytokinprofile auf single-cell-Ebene (Sage et al. 2023, Gressler et al. 2022)

Sampling Method	Biomarker	Reported Results	References
BALF	Neutrophils (>25% as cutoff for sEA)	Marked neutrophilia	[1]
	Haptoglobin	Decreased	[175]
	IFN- γ	Increased	[172]
	MMP-8	Increased	[181]
	MMP-9	Increased	[181,182]
Peripheral blood	Serum amyloid A	Increased	[176]
	Haptoglobin	Increased	[176]
	Circulating immune complexes	Conflicting results	[183,184]
Exhaled breath condensate	Methanol	Increased	[185]
	Ethanol	Increased	[185]

BALF—Bronchoalveolar lavage fluid; IFN- γ —gamma-interferon; MMP—matrix metalloproteinase.

- Viele Jahre wurde angenommen, die Lunge sei steril
- Respiratorisches Mikrobiom bei humanem und equinem Asthma verändert
- Zusammenhang zwischen Asthma und Mikrobiom des Darms bekannt, kontroverse Datenlage am Pferd

Bond et al. *BMC Microbiology* (2017) 17:184
DOI 10.1186/s12866-017-1092-5

BMC Microbiology

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Upper and lower respiratory tract microbiota in horses: bacterial communities associated with health and mild asthma (inflammatory airway disease) and effects of dexamethasone



Stephanie L. Bond¹, Edouard Timsit^{1*}, Matthew Workentine¹, Trevor Alexander² and Renaud Léguillette^{1*}

Received: 2 September 2019 | Accepted: 19 February 2020
DOI: 10.1111/jvim.15748

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine 
American College of Veterinary Internal Medicine

Fecal microbiota in horses with asthma

Mathilde Leclere¹ | Marcio C. Costa²

VETERINARY QUARTERLY
2020, VOL. 40, NO. 1, 97–107
<https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1745317>

 Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ARTICLE

OPEN ACCESS 

Effects of hypersensitivity disorders and environmental factors on the equine intestinal microbiota

S. Kaiser-Thom^a, M. Hilty^{b*} and V. Gerber^{a*}

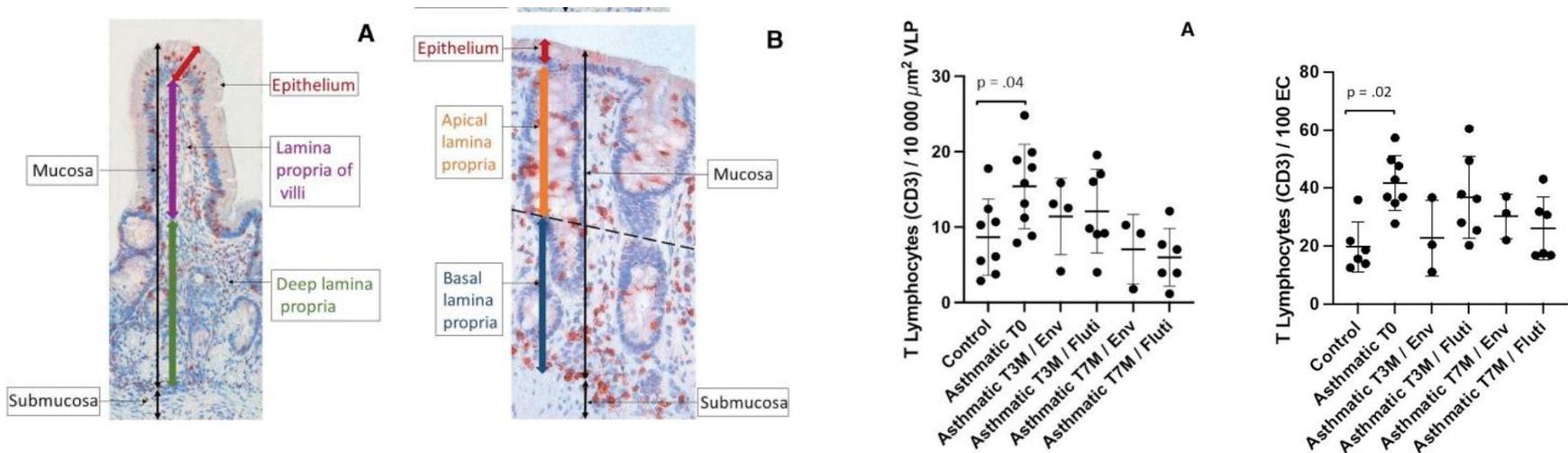
Chung 2017, Marsland 2015, Enaud et al. 2020

Equines Asthma und IBD

B- and T-cell lymphocytes and other immune cell infiltration in the duodenal and rectal mucosa of severe asthmatic horses

Céline Loubière, DVM, DES^{1*}; Peggy Moreau, DVM, DACVIM²; Rullier Marine, DVM, MSc¹; Pierre Hélie, DVM, MSc, DACVP³; Daniel Jean, DVM, PhD, DACVIM⁴

- Hintergrund: oft Gewichtsverlust bei SEA (Atemarbeit, systemische Entzündung?)
- Rektum- und Duodenalbiopsien von 8 gesunden und 10 schweren Asthmatikern in Exazerbation und Remission
- Mehr T-Lymphozyten bei SEA in Exazerbation, keine vermehrten B-Zellen



Grundlage jeder medikamentellen Therapie ist die Haltungsoptimierung!!!

Ziele:

- Reduktion der mechanischen Belastung der Lunge durch Feinstaub
- Vermeidung des Allergenkontaktes (v.a. Schimmelpilz Sporen)
- Langfristige Remission bzw. Reduktion der Häufigkeit/Schweregrad der Erkrankungsschübe

Staubfreie Fütterung:

- Nasses/bedampftes Heu
- Anwelksilage

Staubfreie Einstreu:

- Sägespäne
- Leinstreu

Bewegung/Belastung

Offenstall, Auslauf, Weidegang



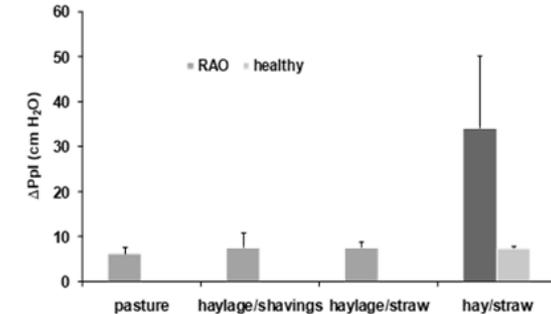
Staubbelastung Atemzone:

- Drinnen/draußen: Faktor 16
- Aktivität im Stall: Faktor 6
- Nase am Boden: Faktor 7
- Schimmeliges Heu/gute Qualität: Faktor 12
- Gutes Heu/Silage 50% und 90%, Luzernepellets: Faktor 6
- Heulage/Sägespäne: Faktor 4

> Equine Vet J. 1998 Mar;30(2):93-6. doi: 10.1111/j.2042-3306.1998.tb04466.x.

Environmental control to maintain stabled COPD horses in clinical remission: effects on pulmonary function

S Vandenput¹, D H Duvivier, D Votion, T Art, P Lekeux



The Veterinary Journal
Volume 271, May 2021, 105654



Dust exposure and pulmonary inflammation in Standardbred racehorses fed dry hay or haylage: A pilot study

C.I. Olave, K.M. Ivester, L.L. Couetil, I.E. Kritchevsky, S.H. Tinkler, A. Mukhopadhyay

Haltungsoptimierung

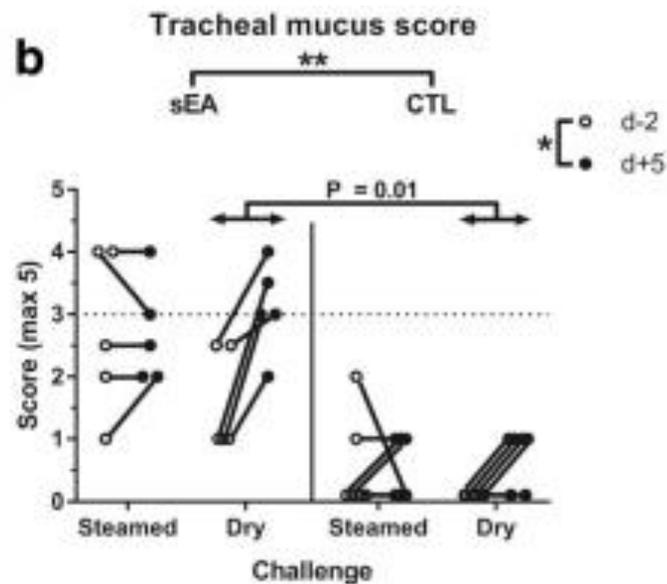
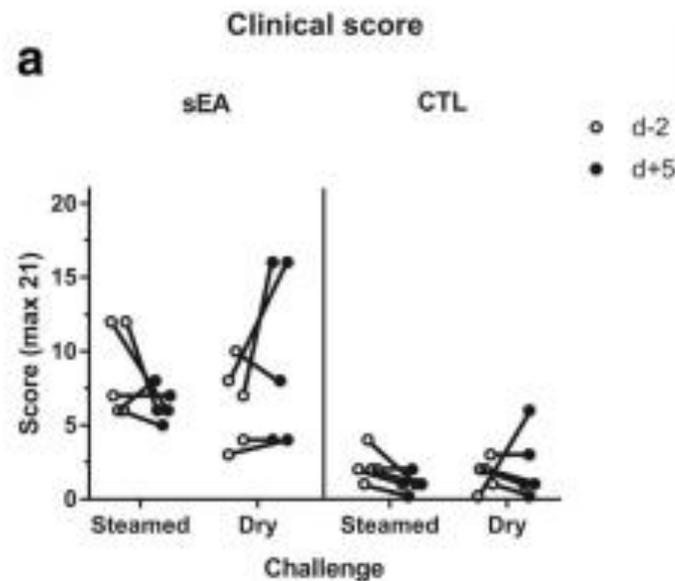
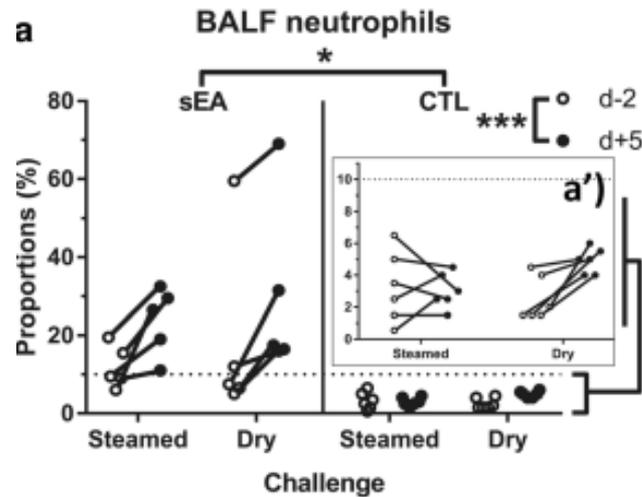
RESEARCH ARTICLE

Open Access



The influence of hay steaming on clinical signs and airway immune response in severe asthmatic horses

Marie Orard^{1,2}, Erika Hue^{1,2}, Anne Couroucé³, Céline Bizon-Mercier³, Marie-Pierre Toquet^{1,2}, Meriel Moore-Colyer⁴, Laurent Couétil⁵, Stéphane Pronost^{1,2}, Romain Paillot^{1,2}, Magali Demoor² and Eric A. Richard^{1,2}



- Haltungsoptimierung
- Staubfreie Fütterung
- Erweiterung der Bronchien:
Bronchospasmolytika
- Verflüssigung des Sekretes:
Sekretolytika
- Entzündungshemmung:
Glukokortikoide

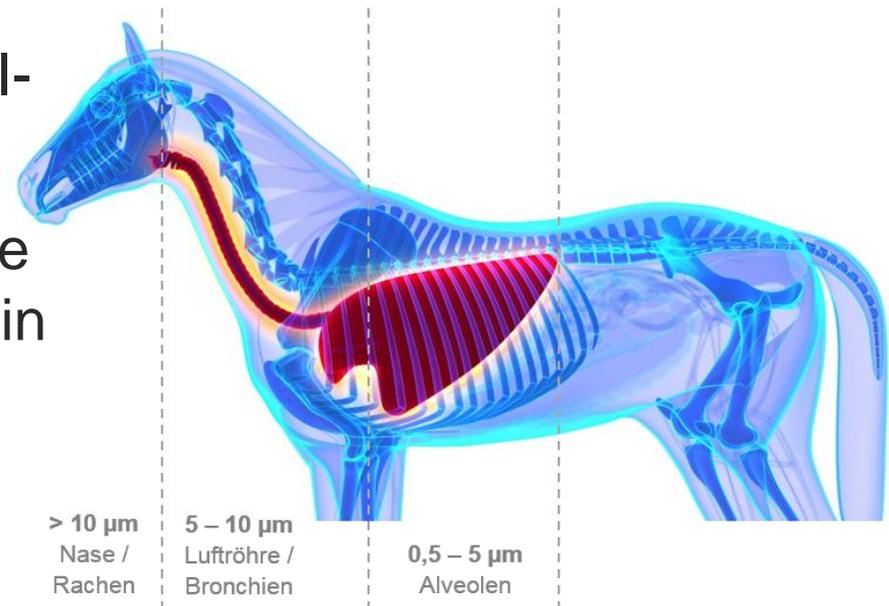


Was geht inhalativ?

Aerosoltherapie

Aerosoltherapie:

- Inhalation von fein dispergierten, flüssigen oder festen Schwebeteilchen (Aerosol) über die Atemwege
- Elektrische Pressluftzerstäuber, Dampfvernebler oder Ultraschallvernebler
- Ausreichend kleine Partikelgröße entscheidend, sonst Deposition in den oberen Atemwegen



Aerosoltherapie beim Pferd

Stationäre und mobile Systeme am Markt

Eingesetzte Wirkstoffe:

- NaCl
- Sekretolytika
- Bronchodilatoren
- Glukokortikoide
- (Antibiotika)
- (Antimykotika)



Bronchospasmolyse

Leichte/moderate Dyspnoe:

β_2 - Agonisten:

Clenbuterol 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.o. 2 x tägl.

kein Wirkstoff zur Inhalation

Schwere Dyspnoe:

Parasympatholytika:

Butylscopolamin 0,2mg/kg i.v.

Atropin (Notfall) 0,1mg/kg i.v.

Ipratropium 1 - 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$

3x täglich inhalativ

Ipratropiumbromid

Robinson et al. (1993):

- Dosisabhängige Reduktion von Interpleuraldrucks und Resistance sowie Verbesserung der Lungencompliance (25, 50 und 75 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 4ml/100kg KGW)

Bayly et al. (2002):

- akute Exazerbation: Reduktion der Resistance und Verbesserung der klinischen Dyspnoe

Sekretolyse

Dembrexin

- 0,3 - 0,5 mg/kg p.o. 2x täglich
- Kombinationspräparat Clenbuterol



Bromhexin

- 0,15 mg/kg i.m.
- 0,3 mg/kg p.o. 2x täglich

Acetylcystein (ACC)

- 10mg/kg p.o. 2x täglich



Sekretolyse

Mandy et al. (2017):

- Deutlich verstärkte Sekretion von Mukus mit hoher Viskosität bei Asthmaerkrankungen
- Inhalativer Einsatz von Sekretolytika sinnvoll zur symptomatischen Therapie
- Physiologische Kochsalzlösung löst Mukus, senkt die Viskosität und erhöhte die mukocilliäre Clearance (King et al., 1979)
- Nutzung von sterilem Wasser und Hypertoner Kochsalzlösung umstritten - Induktion von Bronchokonstriktion? (Mann et al., 1984)
- Inhalativer Einsatz von Acetylcystein möglich (Duvivillier et al., 1999) (inhalativ 5mg/kg als 10-20% Lösung)

Therapie - Entzündung

Exazerbation: Methylprednisolon
2-4mg/kg i.v.

Systemisch: Dexamethason
0,1mg/kg i.v.

Prednisolon (kein
Prednison!)
ab 1-2mg/kg p.o.
reduzieren



Inhalation Glukokortikoide

- Metaanalyse Vergleich inhalative/systemische Applikation: keine Unterschiede in der Wirksamkeit
- Wirkung tritt nach systemischer Gabe schneller ein
- Inhalative Glukokortikoide:
 - Beclomethason (500-3750 μ g q12-24h)
 - Fluticason (2000-3000 μ g q12h), niedrige orale Bioverfügbarkeit (< 1%)
 - Budesonid (1500-1800 μ g q12h)
 - Ciclesonid (2700 μ g q12h), zugelassen fürs Pferd, nur in Kombination mit speziellem Inhalationsgerät
- Nicht empfehlenswert:
 - Inhalation von Injektionslösung (Dexamethason)



Calzetta et al. 2017 und 2018; Jocelyn 2018; Mainguy-Seers et al. 2019 und 2021

Inhalation unter Belastung sinnvoll?

- 10 Tage Inhalation von Budesonid bei 12 Pferden mit unterschiedlichen Schweregraden des equinen Asthmas
- 2 Gruppen - Inhalation in Ruhe und in Belastung unter haltungsoptimierten Bedingungen
- Bei allen Pferden signifikante Verbesserung der Klinik
- Keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen
- Auch hochgradig lungenkranke Pferde (RAO) verbesserten sich nach der Inhalation

Nachweisbarkeit inhalierten Budesonids

- Budesonid: 6/16 (Plasma) bzw. 9/16 Pferde (Urin) hatten zum letzten Messzeitpunkt (144h) das LOD nicht erreicht
- Metaboliten im Urin sicher in der aktuellen Karenzzeit der FN (7 Tage)
- Aktuelle Karenzzeiten von der FN für Budesonid könnten bei lungenkranken Pferden nicht ausreichend sein
- Auch eine Inhalation unter Belastung führt tendenziell zu längeren Nachweiszeiten
- Weitere Studien an größeren Populationen erforderlich

Ann Kristin Barton DVM
Henrike Heinemann
Ina Schenk DVM
Marc Machnik DMS
Heidrun Gehlen DVM
Received December 9, 2015.
Accepted May 26, 2016.

From the Equine Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Freie Universität Berlin, 4163 Berlin, Germany (Barton, Heinemann, Gehlen); and the Institute of Biochemistry, German Sport University Cologne, 50913 Köln, Germany (Schenk, Machnik).

Address correspondence to Dr. Barton (Ann-Kristin.Barton@fu-berlin.de).

OBJECTIVE

To evaluate the influence of respiratory tract disease (ie, recurrent airway obstruction [RAO]) and mode of inhalation on detectability of inhaled budesonide in equine plasma and urine samples.

ANIMALS

16 horses (8 healthy control horses and 8 horses affected by RAO, as determined by results of clinical examination, blood gas analysis, bronchoscopy, and cytologic examination of bronchoalveolar lavage fluid).

PROCEDURES

4 horses of each group inhaled budesonide (3 µg/kg) twice daily for 10 days while at rest, and the remaining 4 horses of each group inhaled budesonide during lunging exercise. Plasma and urine samples were obtained 4 to 96 hours after inhalation and evaluated for budesonide and, in urine samples, the metabolites 6β-hydroxybudesonide and 16α-hydroxyprednisolone.

RESULTS

Detected concentrations of budesonide were significantly higher at all time points for RAO-affected horses, compared with concentrations for the control horses. All samples of RAO-affected horses contained budesonide concentrations above the limit of detection at 96 hours after inhalation, whereas this was found for only 2 control horses. Detected concentrations of budesonide were higher, but not significantly so, at all time points in horses that inhaled budesonide during exercise, compared with concentrations for inhalation at rest.

CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE

Results of this study indicated that the time interval between inhalation of a glucocorticoid and participation in sporting events should be increased when inhalation treatment is administered during exercise to horses affected by respiratory tract disease. (*Am J Vet Res* 2017;78:244–250)



Gibt es Fragen?