

Equines Asthma – Update zu Terminologie, Diagnostik und Therapie

Ann K. Barton und Heidrun Gehlen

Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung: Das Equine Asthma ist eine unter wechselnden Begrifflichkeiten (Dämpfigkeit; Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD; Chronisch obstruktive Bronchitis, COB; Recurrent Airway Obstruction, RAO; Inflammatory Airway Disease, IAD) seit Jahrhunderten bekannte, wichtige Erkrankung des Pferdes. Es zeichnet sich ab, dass ähnlich wie beim Menschen auch beim Pferd zahlreiche Subtypen existieren, die mit unterschiedlicher klinischer Symptomatik, Prognose und Anforderungen an die Therapie verbunden sind. Beim milden-moderaten Equinen Asthma werden 3 Subtypen unterschieden, die durch eine Erhöhung der neutrophilen Granulozyten > 10%, der Mastzellen > 5% und der eosinophilen Granulozyten > 5% in der bronchoalveolären Lavagezytologie charakterisiert sind, Mischtypen kommen jedoch auch vor. Eine weitere Differenzierung in mildes (ohne klinische Symptome), moderates (mit klinischen Symptomen, aber ohne Ruhedyspnoe) und schweres Equines Asthma (mit Ruhedyspnoe und ausgeprägter Neutrophilie > 25% in der Zytologie) wurde auf dem letzten Havemeyer Workshop (2019), der sich seit 20 Jahren regelmäßig mit dieser Erkrankung befasst, diskutiert, um auch subklinische, bislang unterdiagnostizierte Fälle zu erfassen und eine frühzeitige Therapie einzuleiten. Eine wichtige Neuerung im Bereich der Therapie sind inhalative Glukokortikoide, die als Prodrugs mit folgender Metabolisierung in der Lunge oder aufgrund ihrer hohen Lipophilie oder geringen oralen Bioverfügbarkeit hohe Wirkstoffspiegel in der Lunge erreichen bei stark reduzierter Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse. Als erster Wirkstoff wurde hier Ciclesonid in Deutschland zugelassen. Weitere interessante neue Therapieansätze liegen in der Anwendung von immunstimulatorischen bakteriellen Plasmiden (CpG-ODNs) oder von Kombinationspräparaten mit mehreren Wirkstoffen.

Schlüsselwörter: Equines Asthma, Chronisch Obstruktive Bronchitis, Recurrent Airway Obstruction, Inflammatory Airway Disease, Dämpfigkeit, Pferd, Glukokortikoide, Diagnose, Therapie

Equine Asthma – Update on terminology, diagnosis and therapy

Equine asthma is an important disease, known for centuries under various terminologies (heaves, chronic obstructive pulmonary disease, COPD; Recurrent Airway Obstruction, RAO; Inflammatory Airway Disease, IAD). Multiple endotypes exist in human asthma and it becomes more and more obvious that there may exist several subtypes in the horse as well, which may present with various clinical signs and may be associated with different prognoses and require different therapeutic approaches. In mild-moderate equine asthma, three subtypes have been described, characterized by increased percentages of neutrophil granulocytes > 10%, mast cells > 5% or eosinophil granulocytes > 5% in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) cytology. A further differentiation in mild (without clinical signs), moderate (with clinical signs, but without dyspnea at rest) and severe equine asthma (dyspnea at rest and severe neutrophilia > 25% in BALF cytology) was suggested at the last Havemeyer Workshop, which focusses on this disease over the last 20 years on a regular basis, to support the early diagnosis of subclinical cases and initiate early therapy. New therapeutic approaches include inhalative application of glucocorticoids, which reach high concentrations in the lung due to their application as prodrugs and following metabolism in the lung, high lipophilia or low oral bioavailability. Lately, ciclesonide was approved for the German market. Further new approaches include immunostimulatory bacterial plasmids (CpG-ODNs) or the use of combination products.

Keywords: Equine Asthma, Recurrent Airway Obstruction, Inflammatory Airway Disease, heaves, horse, corticosteroids, diagnostics, therapy

Zitation: Barton A. K., Gehlen H. (2022) Equines Asthma – Update zu Terminologie, Diagnostik und Therapie, Pferdeheilkunde 38, 320–335; DOI 10.21836/PEM20220402

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

Eingereicht: 13. Januar 2022 | **Angenommen:** 15. März 2022

Einleitung

Chronische Erkrankungen der tiefen Atemwege stellen die wirtschaftlich bedeutendste internistische Erkrankungsgruppe für die Leistungsinsuffizienz beim Sportpferd dar (Allen et al. 2006, Martin et al. 2000). In den letzten Jahren hat sich zu-

nehmend die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Recurrent Airway Obstruction (RAO) und die Inflammatory Airway Disease (IAD) des Pferdes kaum voneinander zu unterscheidende Krankheitsbilder sind (Pirie et al. 2016). Im Rahmen des Havemeyer Workshops zur IAD im Oktober 2014 wurde daher bereits diskutiert, ob der Begriff „Equines Asthma“ aufgrund

der vielen Parallelen zur Erkrankung des Menschen besser geeignet sei, um das Spektrum nicht-septischer chronischer Atemwegserkrankungen beim Pferd zu benennen (Lekeux 2014). Beim humanen Asthma sind mittlerweile zahlreiche Endotypen bekannt (Anderson 2008) und das jahrzehntealte Paradigma einer grundsätzlich eosinophilen Entzündungsreaktion (Burrows et al. 1989) kann heute nicht mehr gelten (Martin 2019). Durch die Analyse der Genexpression von respiratorischen Epithel- und Sputumzellen konnte gezeigt werden, dass sich innerhalb des humanen Asthmas zwei Gruppen gut charakterisieren lassen, die eine Gruppe eng assoziiert mit Th2-Zytokinen, die andere nicht (Woodruff et al. 2009). Der Th-2 Typ weist typische Merkmale einer Allergie auf mit höherem IgE Spiegel, einer peripheren und Sputumeosinophilie, während der nicht-Th2-Typ weniger Allergiemerkmale aufweist und schlechter auf inhalative Glukokortikoide anspricht. Interleukin 17 exprimierende T-Zellen wurden mit schwerem neutrophilem Asthma beim Menschen und mangelndem Ansprechen auf Glukokortikoide in Verbindung gebracht. Letzterer ist durch ein von neutrophilen Granulozyten dominiertes Zellbild charakterisiert und weist erstaunliche Ähnlichkeiten zur ebenfalls vielfältigen Asthmaerkrankung des Pferdes auf (Bullone und Lavoie 2015).

Terminologie

Mittlerweile ist „Equines Asthma“ der offizielle Begriff in der wissenschaftlichen Literatur, wobei zwischen der milden bis moderaten Form (MEA, ehemals IAD) und der schweren Form (SEA, ehemals RAO) unterschieden wird (Bullone und Lavoie 2015, Pirie et al. 2016, Couëttil et al. 2016). Dieser Begriff hat inzwischen auch im Deutschen den Begriff der Chronisch Obstruktiven Bronchitis (COB) ersetzt, da sich auch der Laie unter dem Begriff Asthma etwas vorstellen kann und gleichzeitig die sprachliche Assoziation zur chronisch obstruktiven Lungenerkrankung des Menschen (COPD, „Raucherhusten“) gering ist. Allerdings ist die Differenzierung des equinen Asthmas, bislang vor allem auf Phenotypen und Zytologie basierend, nicht automatisch vergleichbar mit der des humanen Asthma bronchiale (Bond et al. 2018). Der Schweregrad der Erkrankung erhöht sich wie beim geriatrischen Asthma des Menschen oft mit steigendem Alter des Pferdes, altersabhängige Referenzwerte fehlen jedoch bislang (Bullone und Lavoie 2017). Auf dem letzten Havemeyer Workshop 2019 wurde eine weitere Differenzierung der milden-moderaten Form in mildes (Leistungsinsuffizienz, keine weiteren klinischen Symptome) und moderates Equines Asthma (mit klinischen Symptomen, aber noch unterhalb der Definitionskriterien für die schwere Form) diskutiert (Couëttil et al. 2020).

Es wird davon ausgegangen, dass die milde Form des Equinen Asthmas weitgehend unterdiagnostiziert ist, da bei leistungsinsuffizienten Pferden ohne hinweisende respiratorische Symptomatik oft keine weiterführende Diagnostik eingeleitet wird und somit auch keine entsprechende Therapie. Auch wird die hinweisende Leistungsinsuffizienz bei Freizeitpferden oft gar nicht bemerkt, da sie bei dieser subklinischen Form oft nur unter stärkerer Belastung auftritt.

Das SEA ist deutlich enger definiert als das MEA, was für die Definition einer Studienpopulation eindeutige Vorteile bie-

tet, da so mit einer größeren Homogenität der Ergebnisse zu rechnen ist. Obwohl es bereits im Jahr 2003 eine erste Definition zum MEA (IAD) gab (Robinson 2003), wurde in den vergangenen Jahren sehr viel intensiver zum SEA (RAO) geforscht und publiziert. Die Ergebnisse dieser Studien sind nicht allgemein auf das Equine Asthma zu beziehen, da bekannt ist, dass das MEA zwar das Risiko eines Pferdes erhöht, in den Folgejahren an SEA zu erkranken (Bosshard und Gerber 2014), die meisten MEA Erkrankungen aber vermutlich ausheilen. So wurden für MEA sehr hohe Prävalenzen von über 80% beschrieben (Wasko et al. 2011), während die Prävalenz des SEA weltweit bei nur ca. 14% liegt (Pirie 2014), und auch bei älteren Pferden in Stallhaltung nicht jedes Pferd an SEA leidet. Es ist daher wichtig, auch bei einem gemeinsamen Überbegriff zwischen verschiedenen Schweregraden zu differenzieren, da nicht abschließend von der gleichen Pathogenese und einem Erkrankungskontinuum auszugehen ist.

Pathogenese, Klinik und Diagnostik

Mildes-moderates Equines Asthma (MEA)

Nach dem aktuellen, überarbeiteten Consensus Statement zum milden bis moderaten Equinen Asthma (MEA) bzw. IAD (Couëttil et al. 2016) ist die Erkrankung MEA wie folgt definiert: MEA betrifft Pferde jeden Alters, wird jedoch vor allem bei jungen Sportpferden in Stallhaltung diagnostiziert. Eine mögliche genetische Grundlage wurde bislang nicht untersucht. Das klinische Bild besteht seit mindestens 4 Wochen und ist gekennzeichnet durch milde Symptome wie eine moderate Leistungsinsuffizienz oder gelegentliches Husten. Wichtiges Abgrenzungskriterium zur schweren Form der Erkrankung ist die fehlende Ruhedyspnoe, auch unter Heu- und Strohexposition. Die betroffenen Pferde zeigen weder klinisch noch im Blutbild Anzeichen einer systemischen Infektion. Das endoskopische Bild ist gekennzeichnet durch eine moderat erhöhte Sekretmenge und -konsistenz ($\geq 2/5$ beim Vollblut bzw. $\geq 3/5$ beim Warmblut bei Verwendung eines Scoring-Systems nach Gerber et al. 2004, siehe Tabelle 1). Zytologisch sind eine Erhöhung des Anteils neutrophiler Granulozyten $> 10\%$, eosinophiler Granulozyten $> 5\%$ oder metachromatischer Zellen $> 5\%$ in der BALF charakteristisch (Abb.1). Die Ergebnisse einfacher Formen der Lungenfunktionsdiagnostik wie die arterielle Blutgasanalyse oder die Interpleuraldruckmessung sind meist unverändert, ebenso das Thoraxröntgen (Mazan et al. 2005).

Tab. 1 Graduierung von tracheobronchialer Sekretmenge und -viskosität nach Gerber et al. (2004). | Scoring of amount and viscosity of tracheal secretions according to Gerber et al. (2004).

| Grad | Menge | Viskosität |
|------|---|-----------------------|
| 0 | kein sichtbarer Mukus | kein sichtbarer Mukus |
| 1 | einzelne, kleine Mukusflocken | Sehr flüssig |
| 2 | größere, nicht konfluierende Mukusflocken | flüssig |
| 3 | konfluierende Mukusflocken oder Mukusstraße | gallertig |
| 4 | Mukussee | viskös |
| 5 | profuse Mengen an Mukus | sehr viskös |

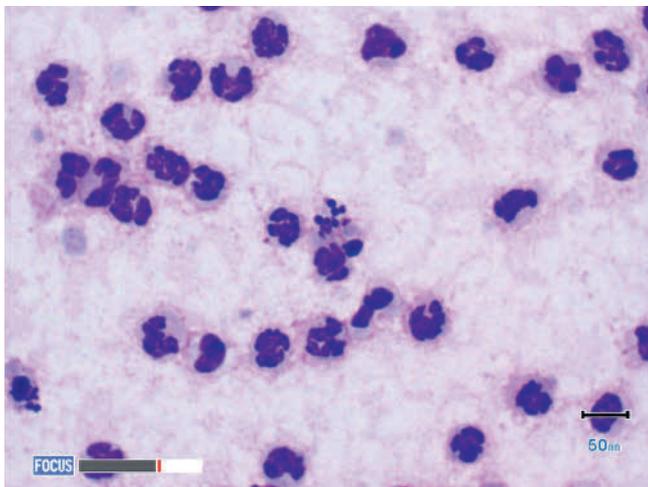
Schweres Equines Asthma (SEA)

Beginnend mit der ersten Zusammenfassung des Havemeyer Workshop von 2001 (Robinson 2001) bis zum letzten Havemeyer Workshop 2019 (Couv  til et al. 2020) ist das SEA wie folgt definiert: Die Erkrankung tritt vornehmlich bei älteren Pferden über 7 Jahren in Stallhaltung auf. Eine familiäre Prädisposition erhöht das Erkrankungsrisiko (Ramseyer et al. 2007), Umweltfaktoren wie der Kontakt mit Heu und Stroh können aber auch in bislang nicht betroffenen Familien SEA auslösen. So steigt das Risiko, an SEA zu erkranken, bei einem betroffenen Elternteil um das 3-fache und sogar um das 5-fache, wenn beide Elterntiere erkrankt sind (Gerber et al. 2008). Aus den Nachkommen zweier betroffener Schweizer Hengste wurden in einem Fall ein autosomal-dominanter, im anderen ein autosomal-rezessiver Erbgang nachgewiesen, was die Komplexität der genetischen Basis zeigt (Gerber et al. 2009).

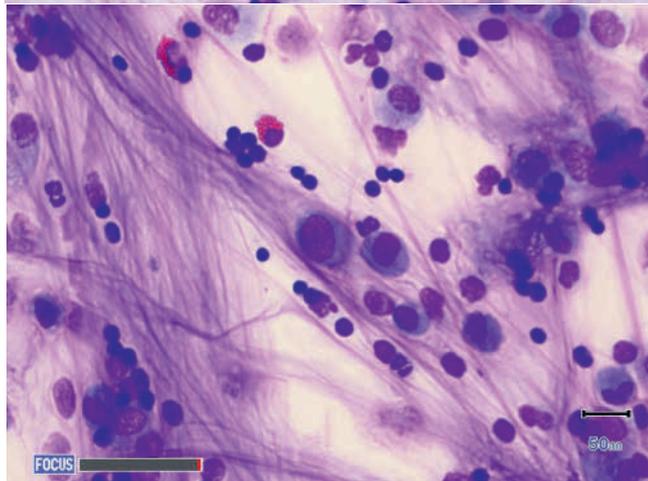
Im Gegensatz zum MEA zeigen Pferde mit SEA in Exazerbation eine expiratorische oder gemischte Ruhedyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz, abdominal betontem Atemtyp, Doppelschl  gigkeit der Atmung, Afteratmung und gegebenenfalls auch der Ausbildung einer Dampf Rinne durch Hypertrophie des Musculus abdominis obliquus externus. Diese klinischen Anzeichen sind die Folge einer chronischen und weitgehend reversiblen Obstruktion der kleinen Atemwege durch einen

Bronchospasmus der glatten Bronchialmuskulatur, eine entzündliche Schleimhautschwellung und eine Dys- oder Hyperkriemie. Ein Lungenemphysem kommt beim asthmatischen Pferd verh  ltnism  ig selten vor. Die Symptome treten anamnestisch wiederholt auf, gehen in Phasen der Remission unter konsequenter Haltungsoptimierung jedoch weitgehend zurück, so dass ein Provokationstest mit schimmeligem Heu und Stroh erforderlich sein kann, um SEA ohne entsprechenden Vorbericht sicher vom MEA abzugrenzen. Dieses wird für die klinische Routine jedoch nicht empfohlen (Couv  til et al. 2016), wohl jedoch die Verwendung eines validierten klinischen Scoring-Systems (Robinson 2001). In den letzten Jahren wurden verschiedene Systeme entwickelt und in publizierten Studien genutzt, die relativ ähnlich sind (Ohnesorge et al. 1998, Gerber et al. 2004, Niedzwiedz und Jaworski 2014a). Exemplarisch ist ein nach dem letzten Havemeyer Workshop (Couv  til et al. 2020) aktualisiertes Scoring in Tabelle 2 gezeigt.

Die betroffenen Pferde zeigen wie bei MEA weder klinisch noch im Blutbild Anzeichen einer systemischen Infektion. Das endoskopische Bild ist gekennzeichnet durch eine oft erheblich erhöhte Sekretmenge und -viskosität (Pirie 2014, Abb. 2). Obwohl Sekretmenge und -konsistenz in der Trachea sowohl beim Warmblut ($\geq 3/5$) als auch beim Vollblut ($\geq 2/5$) mit einer Leistungsinsuffizienz korrelieren (Widmer et al. 2009, Holcombe et al. 2006), existieren widersprüchliche Ergebnisse in Hinsicht auf eine Korrelation zum Anteil neutrophiler Granulozyten in der Zytologie (Koblinger et al. 2011, Richard et al. 2010, Gerber et al. 2003). Die Neutrophilie in Tracheobronchialsekret (TBS) und vor allem in der bronchoalveolären Lavagefl  ssigkeit (BALF) ist ein ausgeprägtes zytologisches Merkmal der Entzündung bei der MEA und vor allem bei SEA, bei der es innerhalb weniger Stunden zu einem Einstrom neutrophiler Granulozyten in die terminalen Atemwege kommt, gefolgt von einer Spätphase der Migration (Brazil et al. 2005, Franchini et al. 1998, Fairbairn et al. 1993). Die zytologische Untersuchung stellt daher im Klinikalltag das wohl wichtigste Kriterium bei der Diagnostik des Equinen Asthmas dar. Aufgrund der geringen Korrelation zytologischer Ergebnisse aus TBS und BALF (Derksen et al. 1989) wurde international schon früh die Forderung einer Basierung der Diagnose auf die Zytologie aus BALF laut (Robinson 2001, Couv  til et al.



a



b

Abb. 1 Entzündungszellen in der BALF Zytologie: Neutrophile (a) und eosinophile Granulozyten (b). | Inflammatory cells in BALF cytology: Neutrophils (a) and eosinophils (b).



Abb. 2 Erhöhte Sekretmenge und -viskosität bei einem Pferd mit schwerem equinem Asthma. | Increased amount and viscosity of tracheobronchial mucus in a horse suffering from severe equine asthma.

2007). Während bei der prozentualen Anzahl der neutrophilen Granulozyten in der BALF noch relative Einigkeit herrscht und ein Anteil von 25% als etabliertes Kriterium von SEA in Exazerbation gilt (Robinson 2001, Abb. 1a), differierten die publizierten Referenzwerte für metachromatische Zellen und eosinophile Granulozyten in den vergangenen Jahren stark. Dies ist vor allem für das MEA von Bedeutung, bei dem neben dem durch eine Erhöhung des Neutrophilenanteils gekennzeichneten Subtyp zwei weitere beschrieben sind, die sich durch eine Erhöhung des Anteils metachromatischer Zellen oder der eosinophilen Granulozyten (Abb. 1b) auszeichnen. Hierbei wurden die empfohlenen Einschlusskriterien im letzten Consensus Statement zum MEA auf 5% Mastzellen bzw. 5% eosinophile Granulozyten nach oben korrigiert (Couëtil et al. 2016).

Das Equine Asthma geht per se mit einer Dysregulation der Apoptose einher, was zu einem erhöhten Anteil apoptotischer und nekrotischer Zellen in der BALF führt (Niedzwiedz et al.

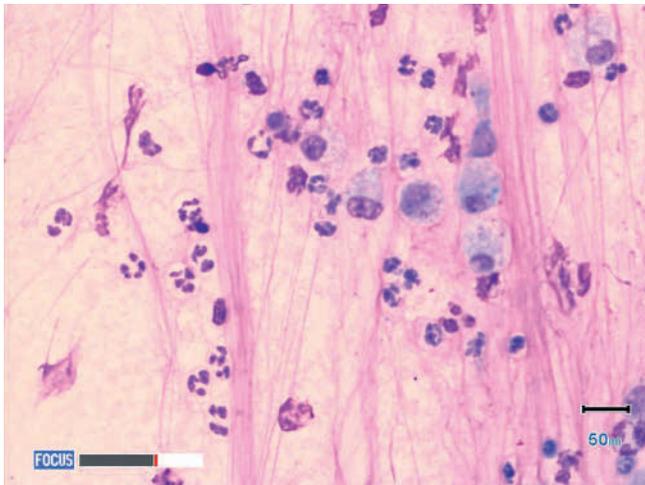


Abb. 3 Hypersegmentierte bis apoptotische neutrophile Granulozyten unter Glukokortikoidtherapie beim schweren Equinen Asthma. | *Hypersegmentation and apoptosis of neutrophils during glucocorticoid therapy of severe equine asthma.*

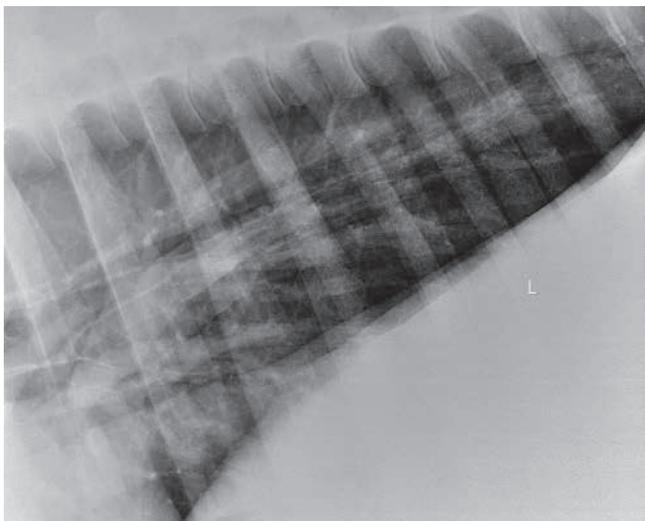


Abb. 4 Erhöhte bronchiale Opazität in der Peripherie (bronchiales Muster) bei einem Pferd mit schwerem Equinem Asthma. | *Increased bronchial opacity in the periphery (bronchial pattern) in a horse suffering from severe equine asthma.*

2014b, Breuer et al. 2011). In Folge dieser verzögerten Apoptose in Kombination mit einer beim Equinen Asthma gestörten mukoziliären Clearance kann es kurzfristig zunächst zu einer Erhöhung hypersegmentierter und lytischer neutrophiler Granulozyten in der BALF kommen (Abb. 3), so dass die Diagnosestellung basierend auf dem rein relativen Anteil der Zellpopulation der neutrophilen Granulozyten trügerisch ist. Eine genaue morphologische Betrachtung des Zellbildes mit einem abnehmenden Anteil intakter Zellen lässt zwar darauf schließen, dass es sich um ein abklingendes entzündliches Geschehen handelt, aber um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen, wären weitere Biomarker wünschenswert, um den Therapieerfolg zu überprüfen. Die verzögerte Apoptose der neutrophilen Granulozyten stellt außerdem ein pathophysiologisches Problem dar, so ist eine zeitige Apoptose wichtig, damit das Entzündungsgeschehen abklingen kann. Apoptotische Neutrophile stimulieren ihre eigene Efferozytose und

Tab. 2 Klinisches Scoring System nach Ohnesorge (1998), modifiziert nach Empfehlungen des letzten Havemeyer Workshops (Couëtil et al. 2020). | *Clinical scoring system modified from Ohnesorge (1998) according to the recommendations from the last Havemeyer workshop (Couëtil et al. 2020).*

| Untersuchung | Befund | Punktezahl |
|--|---|------------|
| Husten- auslösung (max. 1 Punkt) | Nicht auslösbar | 0 |
| | Mehrfach auslösbar | 1 |
| | Auswurf | 1 |
| | Spontaner Husten | 1 |
| Ruhedyspnoe (max. 3 Punkte) | Abdominale Atmung | 1 |
| | Verlängerte Expiration | 1 |
| | Einsinkende Interostalräume | 3 |
| | Nüsternblähen | 3 |
| | Dampfrinne | 3 |
| | Afteratmung | 3 |
| Lungen- perkussion (max. 2 Punkte) | Erweiterung 3 Finger | 0 |
| | Erweiterung handbreit | 1 |
| | Erweiterung 2 handbreit | 2 |
| Lungen- auskultation (max. 2 Punkte) | Rasseln | 2 |
| | Knistern | 2 |
| | Giemen | 2 |
| Tracheo- bronchoskopie (max. 2 Punkte) | Sekret deutlich vermehrt u./o. mäßig viskös | 1 |
| | Sekret hgr. vermehrt u./o. zähviskös | 2 |
| | Carina tracheae deutlich verdickt | 1 |
| BALF Zytologie (max. 3 Punkte) | Neutrophile Granulozyten < 5% | 0 |
| | Neutrophile Granulozyten 5–10% | 1 |
| | Neutrophile Granulozyten 10–25% | 2 |
| | Neutrophile Granulozyten > 25% | 3 |
| Blutgasanalyse (max. 2 Punkte) | AaDO ₂ 7–14 mmHg | 1 |
| | AaDO ₂ > 14 mmHg | 2 |

Bewertung: 0–1 gesund, 2–3 geringgradig, 4–6 mittelgradig, ≥ 7 hochgradig erkrankt

Tab. 3 Bronchodilatoren – Wirkstoffe, Präparate, Hersteller, Darreichungsformen, Applikationsart und Kosten (Tierarzneimittel) zu verschiedenen Wirkstoffen zur Behandlung des Equinen Asthmas. *keine Anwendung beim Schlachtpferd möglich, ** Anhang 2, Anwendung beim Schlachtpferd nach § 56a AMG möglich, 28 Tage Wartezeit. | *Bronchodilators – active component, preparation, manufacturers, type of application and costs (preparations for animals) of different components for the therapy of equine asthma.*

| Wirkstoff/Dosierung | Hersteller | Präparat | Applikationsart | Preis |
|--------------------------------------|--|--|-----------------|---------------|
| Clenbuterol 0,8µg/kg p.o. BID | Serumwerk Bernburg Tiergesundheit GmbH | Clenovet 0,025 mg/ml Gel | p.o. | 29,68 € |
| | Pharma-Partner-Vertriebs GmbH | Clenovet 0,025 mg/ml Gel | p.o. | 26,50 € |
| | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH | Equipulmin Gel 0,025 mg/ml | p.o. | 34,25 € |
| | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH | Ventipulmin 25µg/ml | p.o. | 39,10 € |
| | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH | Ventipulmin 16µg/g | p.o. | 40,00 € |
| | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH | Planipart 30µg/ml | i.v. | 29,80 € |
| Butylscopolamin 0,3mg/kg einmalig | WDT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG | Spasmipur 20 mg/ml | i.v. | 29,90 € |
| | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH | Buscopan compositum | i.v. | 22,10 € |
| | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH | Buscosol 500/4 mg/ml | i.v. | 21,60 € |
| | Veyx-Pharma GmbH | Spasmalgan compositum 500 mg/ml + 4 mg/ml | i.v. | 21,50 € |
| | WDT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG | Spasmium comp. 500 mg/ml + 4 mg/ml | i.v. | 17,95 € |
| | Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH | Sympagesic 500 mg/ml + 4 mg/ml | i.v. | 17,50 € |
| Atropin 100–125µg/kg | Heel Biol. Heilmittel GmbH | Atropinum compositum ad us.vet. | i.v. | 10,37 € |
| | Dr. Franz Köhler Chemie GmbH | Atropinsulfat-100 mg Injektionslösung | i.v. | Humanpräparat |
| | B. Braun Melsungen AG | Atropinsulfat B. Braun 0,5 mg/ml Injektionslösung | i.v. | Humanpräparat |
| | Eifelfango, Chem.-Pharm. Werke GmbH & Co. KG | Atropinum sulfuricum 0,25 mg/-0,5 mg/-1 mg „Eifelfango“ Injektionslösung | i.v. | Humanpräparat |
| Ipratropiumbromid** 1–3µg/kg TID | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | Atrovent® 250 µg/2 ml/-500 µg/2 ml Fertiginhalat Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | Atrovent® N Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Lösung | p.i. | Humanpräparat |
| | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | Berodual® Respimat® 20/50 Mikrogramm/Dosis Lösung zur Inhalation | p.i. | Humanpräparat |
| | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | Berodual® LS 250µg/500µg Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | Berodual® Respimat® 20/50 Mikrogramm/Dosis Lösung zur Inhalation | p.i. | Humanpräparat |
| | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | Berodual® N Dosier-Aerosol | p.i. | Humanpräparat |
| | Penta Arzneimittel GmbH | COMBIPRASAL 0,5 mg/2,5 mg Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| | Pädia GmbH | IpraBronch 20 Mikrogramm/Sprühstoß Druckgasinhalation, Lösung | p.i. | Humanpräparat |
| | InfectoPharm Arzneimittel u. Consilium GmbH | IPRABRONCH® 250 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| | InfectoPharm Arzneimittel u. Consilium GmbH | IpraBronch® 250 Mikrogramm/ml, Lösung für einen Vernebler, 500 Mikrogramm/2 ml | p.i. | Humanpräparat |
| | Penta Arzneimittel GmbH | Ipratropiumbromid 125 Mikrogramm/1 ml/-250 Mikrogramm/1 ml Stulln Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |

| Wirkstoff/Dosierung | Hersteller | Präparat | Applikationsart | Preis |
|--------------------------------------|---|---|-----------------|---------------|
| Ipratropiumbromid** 1–3 µg/kg TID | TEVA GmbH | Ipratropium Teva® 250 Mikrogramm/1 ml Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| | TEVA GmbH | Ipratropium Teva® 500 Mikrogramm/2 ml Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| | TEVA GmbH | Ipramol Teva® 0,5 mg + 2,5 mg/2,5 ml Steri-Neb® Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| Salmeterol* 0,1–0,5 µg/kg TID | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Serevent Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Suspension | p.i. | Humanpräparat |
| | A.C.A. Müller ADAG Pharma AG | Serevent Dosier-Aerosol 25 µg/Dosis ACA Druckgasinhalation Suspension FCKW-frei | p.i. | Humanpräparat |
| | axicorp Pharma GmbH | Serevent Dosier-Aerosol 25 µg/Dosis axicorp Druckgasinhalation Suspension FCKW-frei | p.i. | Humanpräparat |
| | Beragena Arzneimittel GmbH | Serevent Dosier-Aerosol 25 µg/Dosis Beragena Druckgasinhalation Suspension FCKW-frei | p.i. | Humanpräparat |
| | Emra-Med Arzneimittel GmbH | Serevent Dosier-Aerosol 25 µg/Dosis Emra Druckgasinhalation, Suspension FCKW-frei | p.i. | Humanpräparat |
| | Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH | Serevent Dosier-Aerosol 25 µg/Dosis Eurim Druckgasinhalation, Suspension FCKW-frei | p.i. | Humanpräparat |
| | kohlpharma GmbH | Serevent Dosier-Aerosol 25 µg/Dosis kohlpharma Druckgasinhalation Suspension FCKW-frei | p.i. | Humanpräparat |
| | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Viani mite Dosier-Aerosol 25 µg/50 µg/-Dosier-Aerosol 25 µg/125 µg/-forte Dosier-Aerosol 25 µg/250 µg Druckgasinhalation Suspension | p.i. | Humanpräparat |
| Salbutamol* 500–1000 µg/Pferd | InfectoPharm Arzneimittel u. Consilium GmbH | Bronchospray® Autohaler® Druckgasinhalation, Suspension | p.i. | Humanpräparat |
| | InfectoPharm Arzneimittel u. Consilium GmbH | Bronchospray® novo Druckgasinhalation, Suspension | p.i. | Humanpräparat |
| | Penta Arzneimittel GmbH | COMBIPRASAL 0,5 mg/2,5 mg Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| | TEVA GmbH | Salbulair® N 100 Mikrogramm Easi-Breathe® Druckgasinhalation, Suspension (Fachinfo-Service) | p.i. | Humanpräparat |
| | ratiopharm GmbH | Salbutamol-ratiopharm Inhalationslösung (Fachinfo-Service) | p.i. | Humanpräparat |
| | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Sultanol Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Suspension | p.i. | Humanpräparat |
| | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Sultanol/-forte Fertiginhalat Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Sultanol® Inhalationslösung Lösung für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |

aktivieren Makrophagen, was zur Aufrechterhaltung des Entzündungsgeschehens beiträgt (Ortega-Gómez et al. 2013).

Des Weiteren sind Gasaustauschstörungen in Ruhe in Form einer Global- oder Partialinsuffizienz und einer Erhöhung der arterio-alveolären Druckdifferenz sowie eine Erhöhung des Interpleuraldrucks > 15 cm H₂O charakteristisch (Robinson et al. 2001). Das Thoraxröntgen ist wenig sensitiv, zeigt aber in fortgeschrittenen Fällen eine Erhöhung der interstiellen und vor allem der bronchialen Opazität (Tilley et al. 2012, Abb. 4), kann so die Graduierung des Schweregrades unterstützen und dient dem Ausschluss anderer Differentialdiagnosen. Weder das Thoraxröntgen noch die Sonographie werden jedoch aktuell als Schlüsselkomponenten für die Diagnostik des Equinen Asthmas eingestuft (Couëttil et al. 2020).

Auch der Nutzen der Allergiediagnostik ist beim Equinen Asthma bislang deutlich weniger etabliert als bei der klassischen Typ 1 Allergie des Pferdes, dem Sommerekzem. Obwohl v.a. Serumtests auf IgE sicher weit verbreitet in der Praxis zum Einsatz kommen, fanden Hansen et al. (2020) keine Korrelation zwischen IgE Leveln in Serum und BALF zu den getesteten Allergenen. Auch konnten keine einheitlichen Ergebnisse für die diagnostische Aussagekraft dieser Serumtests und auch von funktionellen Allergietests beim Pferd erzielt werden (Klier et al. 2021, Lo Feudo et al. 2021).

Differentialdiagnosen zum Equinen Asthma

Bei erstmalig vorgestellten Patienten stellen bakterielle Infektionen der tiefen Atemwege die wichtigste Differentialdiagnose zum

Tab. 4 Sekretolytika – Wirkstoffe, Präparate, Hersteller, Darreichungsformen, Applikationsart und Kosten (Tierarzneimittel) zu verschiedenen Wirkstoffen zur Behandlung des equinen Asthmas. | *Secretolytics – active component, preparation, manufacturers, type of application and costs (preparations for animals) of different components for the therapy of equine asthma.*

| Wirkstoff | Hersteller | Präparat | Applikationsart | Preis |
|-----------------------------|---|---|-----------------|---------------|
| Kochsalzlösung 0,9% | Bela-Pharm GmbH & Co. KG | Isotonische Natriumchlorid-Lösung ad us. vet. | p.i. | 3,95 € |
| | B. Braun Vet Care GmbH | Isotonische Natriumchlorid-Lösung ad us. vet. B. Braun Vet Care | p.i. | 12,80 € |
| | Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH | Isotonische Natriumchlorid-Lösung ad us. vet. B. Braun Vet Care | p.i. | 12,45 € |
| | DELTAMEDICA GmbH | Isotonische Natriumchlorid-Lösung ad us.vet. Deltamedica | p.i. | Humanpräparat |
| | Serumwerk Bernburg Tiergesundheit GmbH | Isotonische Natriumchlorid-Lösung ad. us. vet. Bernburg | p.i. | 23,48 € |
| Kochsalzlösung 3% | Penta Arzneimittel GmbH | Natriumchlorid-Lösung 3% zur Inhalation | p.i. | Humanpräparat |
| | Procur Medical Ug | Tonimer Aerosol 3% NaCl in Meersalz-lösung | p.i. | Humanpräparat |
| Kochsalzlösung 6% | Penta Arzneimittel GmbH | Natriumchlorid-Lösung 6% zur Inhalation | p.i. | Humanpräparat |
| Dembrexin 0,3mg/kg p.o. BID | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH | Equilysin 5 mg/g | p.o. | 31,60 € |
| | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH | Sputolysin 5 mg/g | p.o. | 33,00 € |
| Acetylcystein | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH | Equimucin 200 mg/ml | p.o. | 21,50 € |
| | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH | Equimucin 2g | p.o. | 83,85 € |

Tab. 5 Systemische Glukokortikoide – Wirkstoffe, Präparate, Hersteller, Darreichungsformen, Applikationsart und Kosten (Tierarzneimittel) zu verschiedenen Wirkstoffen zur Behandlung des equinen Asthmas. | *Systemic glucocorticoids – active component, preparation, manufacturers, type of application and costs (preparations for animals) of different components for the therapy of equine asthma.*

| Wirkstoff | Hersteller | Präparat | Applikationsart | Preis |
|---|--|---|-----------------|---------|
| Methylprednisolon 2–4 mg/kg einmalig | Zoetis Deutschland GmbH | Medrate Solubile ad us. vet. 500 mg | i.v. | 43,00 € |
| | Zoetis Deutschland GmbH | Medrate Solubile ad us. vet. 125 mg | i.v. | 13,38 € |
| Prednisolon 1–2 mg/kgSID | Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH | Equisolon 300mg | p.o. | 49,95 € |
| | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH | Equipred 50 mg | p.o. | 79,85 € |
| Dexamethason 0,05–0,2 mg/kg einmalig/wiederholt alle 2–3 Tage | Pharma-Partner-Vertriebs GmbH | Dexa-ject 2 mg/ml | i.v. | 6,90 € |
| | Dopharma Deutschland GmbH | Dexa-ject 2 mg/ml | i.v. | 8,20 € |
| | Intervet Deutschland GmbH | Dexadreson forte, 1,32/2,67 mg/ml | i.v. | 22,79 € |
| | LIVISTO c/o aniMedica GmbH | Dexafast 2 mg/ml | i.v. | 7,25 € |
| | Bela-Pharm GmbH & Co. KG | Dexamethason 4 mg/ml | i.v. | 4,95 € |
| | Pharma-Partner-Vertriebs GmbH | Dexamethason-Injektionslösung ad us. vet. 2 mg/ml | i.v. | 6,75 € |
| | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH | Dexamethason-Injektionslösung ad us. vet. 2 mg/ml | i.v. | 8,40 € |
| | LIVISTO c/o aniMedica GmbH | Dexatat 2 mg/ml | i.v. | 7,25 € |
| | WDT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG | Dexrapid 2 mg/ml | i.v. | 7,20 € |
| | Intervet Deutschland GmbH | Hexadreson 2 mg/ml | i.v. | 11,70 € |
| | Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH | Rapidexon Albrecht 2 mg/ml | i.v. | 7,45 € |

Equines Asthma dar, da hier oft noch auf keine lange Historie wiederkehrender Exazerbationen zurückgeblickt werden kann. In der akuten Phase einer bakteriellen oder viralen Infektion können Fieber und Veränderungen der Leukozyten im Blutbild vorliegen, bei einer bakteriellen Infektion eher im Sinne einer Leukozytose, bei einer viralen Infektion im Sinne einer Leukopenie. Diese stellen Ausschlussfaktoren für das Equine Asthma dar (Couëttil et al. 2016 und 2020). Zwar ist bei bakteriellen Bronchitiden und Pneumonien auch eine Neutrophilie in der Zytologie typisch, jedoch können hier morphologische Hinweise hilfreich sein: Während equine Asthmatiker hypersegmentierte, intakte Zellen zeigen, sind bei bakteriellen Infektionen eher lytische Zellen typisch, was jedoch auch in stark entzündlich veränderten Zytologien von Asthmatikern vorkommen kann. Intra- und extrazelluläre Bakterien können sichtbar sein, dies ist jedoch nicht zwangsläufig der Fall, so dass im Zweifelsfall eine bakteriologische Untersuchung eingeleitet werden sollte. Bei subakuten Infektionen ist die Zytologie hingegen oft indifferent, deshalb empfiehlt sich hier eine Nachuntersuchung 3 Monate nach Krankheitsbeginn.

Neben dem klassischen Equinen Asthma gibt es eine weideasoziierte Form (summer-pasture associated obstructive pulmonary disease), bei der nicht Schimmelpilzsporen das primäre Allergen darstellen, sondern Umweltallergene wie Gräserpollen, außerdem ist ein Zusammenhang zu schwül-warmen Witterungsverhältnissen beschrieben (Pirie 2014). Der klinische Phänotyp und die Ergebnisse der Zytologie sind identisch.

Bei Pferden mit Kontakt zu Eseln und Maultieren/-eseln sowie mangelhafter Entwurmungshistorie mit makrozyklischen Laktonen spielt auch eine Infektion mit *Dictyocaulus arnfieldi*, dem Lungenwurm, eine Rolle. Neben diesen vorberichtlichen Angaben ist hierbei eine ausgeprägte Eosinophilie in der zytologischen Untersuchung zu erwarten.

Pferde mit interstitiellen Lungenerkrankungen zeigen ebenfalls eine Leistungsinsuffizienz, in schweren Fällen sogar eine Ruhedyspnoe. Typischerweise zeigen sie jedoch ein restriktives Atemmuster, d.h. eine eher hochfrequente, flache Atmung statt der typischen abdominalen Doppelschlägigkeit beim Equinen Asthma. Am besten beschrieben ist die EHV-5 assoziierte Equine Multinodular Pulmonary Fibrosis (EMPF), von der es auch eine asine Form gibt (Williams et al. 2007, Back et al. 2012). Es ist jedoch zu erwarten, dass wie beim Menschen, zahlreiche andere Ursachen vorliegen können, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft nicht mehr nachvollziehbar sind. Da die Zytologie hier oft nur wenig bis gar nicht verändert ist (Diekmann et al. 1991), sollten bei entsprechendem klinischem Verdacht ein Thoraxröntgen und ggf. eine Lungenbiopsie erfolgen.

Therapie des Equinen Asthmas

Zwar ist die Therapie von MEA und SEA ähnlich, dennoch gibt es einige Unterschiede auch hinsichtlich der Prognose zu beachten: MEA hat eine gute Prognose, spontan oder durch Haltungsoptimierung und eine pharmakologische Therapie auszuheilen. Neben der Haltungsoptimierung durch Vermeidung des Allergenkontaktes werden hierzu systemisch oder inhalativ verabreichte Glukokortikoide, Mastzellstabilisatoren bei einer Erhöhung des Anteils metachromatischer Zellen, niedrig dosiertes Interferon-alpha sowie gegebenenfalls

Sekretolytika und Bronchodilatoren empfohlen, wobei ein Bronchospasmus aufgrund der oft unveränderten arteriellen Blutgasanalyse schwer feststellbar ist und aufwendigere Lungenfunktionsdiagnostik erfordert (Couëttil et al. 2016).

SEA heilt nicht aus, kann jedoch unter konsequenter Haltungsoptimierung meist gut kontrolliert werden. Das erneute Auftreten von Exazerbationsphasen mit deutlicher klinischer Symptomatik ist zwar nicht sicher zu verhindern, diese können aber in Häufigkeit, Intensität und Dauer reduziert werden. Initial werden Bronchodilatation und Sekretolytika empfohlen. Des Weiteren spielen Glukokortikoide, systemisch oder inhalativ verabreicht, eine Schlüsselrolle bei der Therapie des Equinen Asthmas (Robinson 2001, Pirie 2014, Couëttil et al. 2020).

Haltungsoptimierung und Fütterung

Die Rolle luftübertragender Umweltantigene, vor allem Schimmelpilzsporen, ist lange bekannt beim Equinen Asthma und zwar sowohl bei der Entstehung als auch bei der Aufrechterhaltung der Erkrankung (Orard et al. 2018). Daher ist die Prävalenz in Ländern mit verbreiteter Stallhaltung und der ständigen Exposition zu Heu und Stroh höher (Ramseyer et al. 2007). Die Fütterung von schimmeligem Heu wird genutzt, um eine Exazerbation des SEA experimentell auszulösen und erlaubt die Differenzierung zwischen MEA und SEA, auch wenn das für die klinische Routine kontrovers diskutiert wird (Pirie 2014, Couëttil et al. 2016, Schwarz 2020). Die Inhalation von Schimmelpilzextrakten in wässriger Lösung löst bei schweren Asthmatikern zwar eine Exazerbation aus, das volle Krankheitsbild wird aber nur in Kombination mit anderen organischen Staubbestandteilen wie bakteriellen Endotoxinen ausgelöst (McGorum et al. 1993, Pirie et al. 2003).

Eine erhöhte Staubbelastung führt trotz ausbleibender Exazerbation mit der Entwicklung von Ruhedyspnoe auch bei MEA zu einer Leistungsinsuffizienz. In einer Studie an 64 Galopprennpferden wurde wie in vergleichbaren Studien bei 80% der Pferde MEA diagnostiziert (Ivester et al. 2018). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen neutrophilen Granulozyten in der BALF und größeren Partikeln in der Atemluft > 100µm und mit steigendem Anteil neutrophiler Granulozyten verschlechterte sich die Rennleistung. Allerdings hatte ein Mastzellanstieg noch größeren Einfluss auf die Rennleistung. Es ist jedoch nicht so, dass Holzspäne im Vergleich zu verschiedenen Strohartarten generell zu einer niedrigeren Staubbelastung führen. Die Partikelgrößen wurden auf verschiedenen Messhöhen und bei verschiedenen Lüftungssystemen und Einstreuarten (Holzspäne, verschiedene Strohsorten) experimentell untersucht und hier zeigten sich deutlich weniger Unterschiede als erwartet, gleichzeitig lag bei allen Modellen die Staubbelastung deutlich unter den von der WHO angegebenen Grenzwerten (Herholz et al. 2020). Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass Staub- ungleich der Allergenbelastung ist und es daher doch zu starken individuellen Unterschieden kommen kann, je nachdem, ob das Pferd eher ein Problem mit der mukoziliären Clearance hat oder auf bestimmte Allergene reagiert. So gab es auch deutliche Unterschiede in Atemfrequenz, trachealen Mukusansammlungen und prozentualem Neutrophilenanteil in Trachealspülproben und BALF

zwischen Pferden aufgestellt auf Holzspänen, Strohpellets und Torf (Mönki et al. 2021).

Weidehaltung mit oder ohne begleitende medikamentöse Therapie führt hingegen zu einer raschen Verbesserung der klinischen Symptomatik und Lungenfunktion bei SEA (Jackson et al. 2000), während Glukokortikoide alleine die Symptomatik zwar unterdrücken, aber dennoch eine zytologische Entzündung weiter nachweisbar ist (Leclere et al. 2010). Daher wird schon lange die Fütterung von nassem Heu, Heulage und in den letzten Jahren auch von bedampftem Heu empfohlen. Bei Heulagefütterung und Sägespänen als Einstreu sinkt der Anteil inhalierbarer Partikel $< 5\mu\text{m}$ signifikant im Vergleich zu trockenem Heu und Stroh (Clements et al. 2007a, Whittaker et al. 2009). Das Einweichen des Heus über 16 h und das Bedampfen mit hohen Temperaturen über 50 min reduziert ebenfalls signifikant inhalierbare Partikelgrößen (Clements et al. 2007b, Moore-Colyer et al. 2016). Das Bedampfen führte zusätzlich zu einer signifikanten Reduktion von Schimmelpilzen, nicht jedoch das Einweichen über 9 h (Moore-Colyer et al. 2014). Eine neuere Studie konnte diese

Reduktion der Schimmelpilze zwar bestätigen, zeigte jedoch gleichzeitig, dass sich zwei Gruppen unter der Fütterung von bedampftem und trockenem Heu nicht signifikant unterscheiden in klinischem Score, Neutrophilenanteil in der Zytologie und der Expression verschiedener Interleukine (Orard et al. 2018). Dies ist vielleicht einer der Gründe, weshalb es auch bei konsequent haltungsoptimierten Pferden trotzdem zu klinischen Exazerbationen kommen kann.

Sekretolyse und Bronchodilatation

Der Einsatz von Mukolytika und Sekretolytika sowie Expektorantien ist in Deutschland seit jeher weit verbreitet, jedoch erstaunlich wenig dokumentiert und untersucht (Schwarz 2020), während es zahlreiche Studien zur Bronchodilatation beim Equinen Asthma gibt. In den Behandlungsrichtlinien zum humanen Asthma spielen Sekretolytika keine Rolle (GINA Report 2020). Zur Sekretolyse und Bronchodilatation gibt es in Deutschland zugelassene Präparate für Pferde mit den Wirkstoffen Clenbuterol, Acetylcystein und Dembrexin, welche per

Tab. 6 Inhalative Glukokortikoide - Wirkstoffe, Präparate, Hersteller, Darreichungsformen, Applikationsart und Kosten (Tierarzneimittel) und zusätzliche Informationen zu verschiedenen Wirkstoffen zur Behandlung des equinen Asthmas.*keine Anwendung beim Schlachtpferd möglich, ** Anhang 2, Anwendung beim Schlachtpferd nach § 56a AMG möglich, 28 Tage Wartezeit. | *Inhalative glucocorticoids - active component, preparation, manufacturers, type of application and costs (preparations for animals) and additional information on different components for the therapy of equine asthma.*

| Wirkstoff/Dosierung | Hersteller | Präparat | Applikationsart | Preis |
|--|---|--|-----------------|---------------|
| Ciclesonid 2744 μg /Pferd BID 5 Tage, dann 4116 μg /Pferd BID 5 Tage | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH | Aservo EquiHaler 343 Mikrogramm/Sprühstoß | p.i. | 145,00 € |
| Budesonid** 1400 μg /Pferd BID | InfectoPharm Arzneimittel u. Consilium GmbH | Budenobronch® 0,5 mg/2 ml/-1,0 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| | European Pharma B.V. | Budair 200 Mikrogramm European Druckgasinhalation, Lösung | p.i. | Humanpräparat |
| | kohlpharma GmbH | Budair 200 Mikrogramm kohlpharma Druckgasinhalation, Lösung | p.i. | Humanpräparat |
| | TEVA GmbH | Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler (Fachinfo-Service) | p.i. | Humanpräparat |
| | AstraZeneca GmbH | Pulmicort® 0,5 mg/2 ml/-1,0 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| | AstraZeneca GmbH | Trixeo Aerosphere® 5 Mikrogramm/7,2 Mikrogramm/160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension | p.i. | Humanpräparat |
| | Abacus Medicine A/S | Trixeo Aerosphere 5 Mikrogramm/7,2 Mikrogramm/160 Mikrogramm Abacus Druckgasinhalation, Suspension | p.i. | Humanpräparat |
| Beclomethason** 500–3750 μg /Pferd BID | ratiopharm GmbH | Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol | p.i. | Humanpräparat |
| | CHIESI GmbH | FOSTER® Druckgasinhalation Lösung | p.i. | Humanpräparat |
| | CHIESI GmbH | Sanasthmax® 250 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung | p.i. | Humanpräparat |
| | CHIESI GmbH | Sanasthmax® 400 Mikrogramm Suspension für einen Vernebler | p.i. | Humanpräparat |
| Fluticason** 2000 μg /Pferd BID | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Flutide 125 μg /-forte 250 μg Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Suspension | p.i. | Humanpräparat |
| | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Flutide mite 50 μg Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Suspension | p.i. | Humanpräparat |
| | Mundipharma GmbH | flutiform® k-haler® 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm/-125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension | p.i. | Humanpräparat |

Tab. 7 Kombinations- und sonstige Präparate - Wirkstoffe, Präparate, Hersteller, Darreichungsformen, Applikationsart und Kosten (Tierarzneimittel) und zusätzliche Informationen zu verschiedenen Wirkstoffen zur Behandlung des equinen Asthmas. *keine Anwendung beim Schlachtpferd möglich, ** Anhang 2, Anwendung beim Schlachtpferd nach § 56a AMG möglich, 28 Tage Wartezeit. | *Combination and other products - active component, preparation, manufacturers, type of application and costs (preparations for animals) and additional information on different components for the therapy of equine asthma.*

| Wirkstoff/Dosis | Hersteller | Präparat | Applikation | Preis | Sonstiges |
|--|--|---|------------------------------|--|--|
| Salmeterol-Fluticason* 200 µg/2000 µg/Pferd BID | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | Viani mite Dosier-Aerosol 25 µg/50 µg/-Dosier-Aerosol 25 µg/125 µg/-forte Dosier-Aerosol 25 µg/250 µg Druckgasinhalation Suspension | p.i. | Humanpräparat | Salmeterol, Fluticason |
| Clenbuterol-Dembrexin 0,8 µg/0,3 mg/kg BID | Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH | Venti Plus Equi plus (0,016 mg/g + 6,0 mg/g) | p.o. p.o. | 52,80 € 52,25 € | Kombination mit Dembrexin Kombination mit Dembrexin |
| Cromoglicinsäure (Cromoglykat)* 200 mg/Pferd BID | MEDA Pharma GmbH & Co. KG Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Penta Arzneimittel GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | Allergospasmin® N Druckgasinhalation, Suspension mit Treibmittel Colimune Sachets (Fachinfo-Service) DNCG iso Inhalationslösung Intal N Aerosol (Fachinfo-Service) | p.i. p.i. p.i. p.i. | Humanpräparat Humanpräparat Humanpräparat Humanpräparat | Cromoglicinsäure, Reproterol |
| Interferon Alpha* 50 U/Pferd p.o. SID | AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung | AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung | i.v./p.i. | Humanpräparat | Interferon beta-1a |

os verabreicht werden können. Clenbuterol und Butylscopolamin stehen zumindest für andere Tierarten bzw. für andere Indikationen auch als i.v. Präparate zur Verfügung.

Beim humanen Asthma bronchiale wird allerdings fast ausschließlich inhalativ behandelt. Dieses ist auch beim Pferd möglich und wurde in zahlreichen Studien in off-label Anwendung untersucht. Als kurzwirksame Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten stehen das Salbutamol (1–2 µg/kg alle 1–4 h) und Levosalbutamol (0,5 µg/kg alle 4 h) zur Auswahl, als langwirksamer Beta-2-Adrenozeptor-Agonist das Salmeterol (0,25–1,0 µg/kg alle 6–8 h) (Cha und Costa 2017). Diese werden in der Humanmedizin aufgrund verbesserter Wirksamkeit und Anwenderfreundlichkeit oft in Kombination mit Glukokortikoiden eingesetzt. Die Kombinationstherapie zeigte sich in der langfristigen Asthmakontrolle (Häufigkeit von Exazerbationen und Lebensqualität) gegenüber der Anwendung von zwei einzelnen Monopräparaten signifikant überlegen (Bateman et al., 2004). Die Anwendung eines kombinierten Dosieraerosols aus Fluticason und Salmeterol (Serroflo®, Cipla; 0,04 mg/kg Körpergewicht Fluticason und in Abhängigkeit hiervon 0,025 mg Salmeterol pro Hub) wurde an 10 Pferden mit SEA, sieben davon in akuter Exazerbation, über zehn Tage zweimal täglich verabreicht, untersucht. Bei allen Patienten verbesserte sich der klinische Gesamtscore sowie der prozentuale Anteil der neutrophilen Granulozyten in der BALF signifikant (Lehmann et al. 2019), es gab jedoch keine weiteren Gruppen in der Studie, die alleinig Fluticason oder Salmeterol inhalierten.

Neben Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten können auch muscarinerge, cholinerge Antagonisten eingesetzt werden (Ipratropium 1–3 µg/kg alle 6–8 h). Auch hierzu gibt es Studien beim Pferd (Bayly et al. 2002). Da das Dosierungsintervall etwas länger ist, ist die Anwendung in der Pferdepraxis praktikabler, aber dennoch aufwendig. Eine Übersicht über verfügbare Wirkstoffe und Präparate geben die Tabellen 3 und 4.

Systemische und inhalative Glukokortikoidtherapie

Glukokortikoide haben anders als nicht-steroidale Antiphlogistika ein hohes anti-inflammatorisches Potential bei Pneumopathien, da sie einen Schritt höher in die Arachidonsäurekaskade eingreifen und somit auch die Leukotriensynthese, die bei pulmonalen entzündlichen Prozessen eine wichtige Rolle spielt, hemmen.

In den letzten Jahren werden Glukokortikoide bei der Therapie chronischer Atemwegserkrankungen des Pferdes zunehmend auch inhalativ eingesetzt. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse der Literatur zeigte, dass inhalative Glukokortikoide gleichwertig sind zu systemischen, allerdings ist der Wirkungseintritt etwas langsamer (Mainguy-Seers und Lavoie 2021). Die Inhalationstherapie bietet einige Vorteile gegenüber der systemischen Therapie, auch wenn es viele Jahre kein für Pferde zugelassenes Präparat gab (Niedermaier und Gehlen 2009). Ersatzweise war die Inhalation von Dexamethason, welches als i.v. Präparat zugelassen ist, weit verbreitet. Dieses ist jedoch nicht empfehlenswert, da keine Verbesserung der Lungenfunktion zu erwarten ist und eine Beeinflussung der Nebennierenachse nachgewiesen wurde (Mainguy-Seers et al. 2019). Durch die lokale Applikation und Wirkung zur Inhalation bestimmter

Glukokortikoide am Bestimmungsort werden systemische Nebenwirkungen hingegen weitestgehend vermieden (Duvivier et al. 1997, Dauvillier et al. 2011). Ein leichter Einfluss auf die Nebennierenachse ist jedoch auch hier bekannt (Rush et al. 1998 und 2000) und die Nachweisbarkeit in Harn- und Urinproben bei chronisch lungenkranken Pferden ist deutlich länger als bei gesunden (Barton et al. 2016a). In zahlreichen Studien wurde der off-Label Einsatz verschiedener inhalativer Glukokortikoide wie Fluticason, Beclomethason und Budesonid beim Equinen Asthma unterschiedlicher Schweregrade untersucht (Ammann et al. 1998, Derksen et al. 1999, Rush et al. 2000, Kampmann et al. 2001, Couëttil et al. 2005 und 2006, Laan et al. 2006, Robinson et al. 2009, Bullone und Lavoie 2017, Leclere et al. 2012, Léguillette et al. 2017, Lavoie et al. 2019). So ist beispielsweise inhaliertes Fluticason in hoher Dosierung in der Prävention von Exazerbationen des Equinen Asthmas hinsichtlich Lungenfunktion und klinischer Scores genau so effektiv wie systemische Glukokortikoide, nicht jedoch in der Therapie des akuten Status asthmaticus (Robinson et al. 2009). Daher werden im letzten ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) Consensus Statement noch immer systemische Glukokortikoide wie Dexamethason oder Methylprednisolon für die Notfallsituation empfohlen (Couëttil et al. 2016), was auf dem letzten Havemeyer Workshop bestätigt wurde (Couëttil et al. 2020).

Die therapeutische Effektivität inhalativer Glukokortikoide wird von ihrer Lipophilie, ihrer Ablagerung in der Lunge und ihrer Akkumulation im Lungengewebe beeinflusst. So verbleibt Budesonid im Gegensatz zu anderen inhalativ zu verabreichenden Glukortikoiden aufgrund eines Veresterungsprozesses, welcher die Lipophilie verstärkt, deutlich länger im Lungengewebe (O'Connell 2003). Dies erklärt die verlängerte klinische Wirksamkeit, obwohl die Rezeptorbindungsaffinität deutlich unter der von Beclomethason und Fluticason liegt (Pirie 2014). Die Wirksamkeit des Budesonids bei Equinem Asthma wurde bereits in mehreren Studien belegt (Kampmann et al. 2001, Barton et al. 2016b, Lavoie et al. 2019a). Trotz der Lipophilie und der Akkumulation im Lungengewebe reduziert Budesonid jedoch genau wie Fluticason und Beclomethason die endogenen Cortisonspiegel im Serum (Robinson et al. 2009, Rush et al. 2000, Lavoie et al. 2019a, Munoz et al. 2015). Dies ist zu erklären durch eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, auch wenn es zu keinen immunsuppressiven Effekten oder dem Auftreten von Nebenwirkungen kommt (Robinson et al. 2009, Dauvillier et al. 2011). Seit diesem Jahr ist das Ciclesonid als Präparat für Pferde in Deutschland zugelassen (Aservo® Equi-Haler®, Boehringer Ingelheim). Ciclesonid ist ein sogenanntes Prodrug, ein inhalatives Glukokortikoid mit niedriger Affinität zu Glukokortikoidrezeptoren in seiner inaktiven Form und dadurch verbessertem Sicherheitsprofil (Lavoie et al. 2019b). Zusätzlich ist die orale Bioverfügbarkeit gering und die Eliminationsrate hoch. Die therapeutische Wirksamkeit (Reduktion der pulmonalen Resistance und klinischer Scores) ist in einer bislang vorliegenden Studie dem Dexamethason vergleichbar, ohne dass es zu einer Serumcortisol-suppression kam (Lavoie et al. 2019b). In dieser Studie wurde die Exazerbation jedoch bei nur 16 Pferden mit unterschiedlichen Schweregraden des Equinen Asthmas experimentell herbeigeführt (Challenge mit schimmeligem Heu). Möglicherweise ist die Wirksamkeit bei natürlichen, komplexeren Exazerbationen unter der Beteiligung multipler Allergene oder nicht optimaler Haltungsoptimierung etwas anders.

Die Inhalation verschiedener Glukokortikoide führt innerhalb weniger Tage zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Lungenfunktion, es ist jedoch nicht mit einer kurzfristigen Reduktion des Anteils der neutrophilen Granulozyten in der BALF Zytologie zu rechnen (Couëttil et al. 2016). Zur Überprüfung des (kurzfristigen) Therapieerfolgs sind daher in der Praxis klinische Scoringssysteme besser geeignet. In der Forschung sollte der Therapieerfolg auch durch Lungenfunktionsdiagnostik überprüft werden. Die Spirometrie und andere Lungenfunktionsdiagnostik gelten in der Humanmedizin als Goldstandard für die Diagnostik und die Überprüfung des Therapieerfolgs bei allen Formen des Asthmas (GINA Report 2020). Leider ist ein portables Plethysmographiegerät zur Evaluation der Lungenfunktion des Pferdes (Hoffman et al. 2007) nicht länger am Markt erhältlich, so dass nur wenige Kliniken und Spezialzentren in der Lage sein dürften, routinemäßig Lungenfunktionsmessungen beim Pferd durchzuführen (Couëttil et al. 2020).

Eine Übersicht verfügbarer systemischer und inhalativer Glukokortikoide geben die Tabellen 5–6.

Mastzellstabilisatoren und Interferon Alpha

Obwohl das Equine Asthma eine allergische Erkrankung ist, sind Mastzellstabilisatoren nur selten indiziert. Beim MEA gibt es eine Subform, die durch einen erhöhten Mastzellanteil von > 5% in der BALF Zytologie charakterisiert ist, diese wird vor allem bei jungen Rennpferden diagnostiziert (Couëttil et al. 2016), kann aber auch bei anderen Rassen auftreten. Natriumchromoglycin wird in einer Dosierung von 80 mg in 0,02%iger Lösung (Ultraschallvernebler) alle 24 h bzw. 200 mg in 0,02%iger Lösung alle 12 h (Druckluftvernebler) eingesetzt und führte bei leistungsinsuffizienten Rennpferden zu einer Verbesserung von Zytologie und klinischer Symptomatik (Hare et al. 1994).

Als weitere Therapiemöglichkeit beim MEA wurde der Einsatz von niedrig dosiertem Interferon Alpha (50–150 U alle 24 h über 5 Tage) beschrieben, welches die Neutrophilie in den Atemwegen reduzierte und Rezidive verhinderte (Moore et al. 1996 und 2004). Außerdem zeigte sich eine Verringerung von Immunglobulinen und Entzündungsmediatoren in der BALF (Moore et al. 1997). Höhere Dosen waren hingegen nicht effektiv und es kam zu keiner Verbesserung der Anteile von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten.

Einen Überblick über Kombinations- und sonstige Präparate gibt Tabelle 7.

CPG-ODN Inhalation

Eine sehr vielversprechende neue Methode bei der Therapie des SEA ist die Inhalation spezifischer bakterieller DNA-Abschnitte (CpG-ODN) mit immunmodulatorischer Wirkung. Diese bewirken eine Herunterregulation der allergischen Immunantwort durch eine natürliche spezifische Stimulation des Immunsystems im Sinne eines Th2/Th1-Shifts. Bei CPGs handelt es sich um einzelsträngige, 20 Basen lange spezifische Cytosin-Phosphat-Guanosin-Oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) (Klasse A 2216), welche in Zellkultur als unbedenklich

eingestuft wurden (Klier et al. 2011). Gelatinenanopartikel als molekulares Transportsystem schützen die CPGs vor vorzeitigem Abbau durch ubiquitäre Nukleasen und verbessern gleichzeitig die zelluläre Aufnahme der DNA Moleküle in die Zielzellen des Immunsystems. Die verwendeten Nanopartikel (Durchmesser 250 nm) sind immunologisch inert und biologisch abbaubar (Zwiorek et al. 2008). Es handelt sich dabei um gereinigte Gelatine Typ A (22 Bloom) vom Schwein (Zwiorek et al. 2008). Sie werden als Trägersubstanz der Oligodeoxynucleotide eingesetzt und verhindern durch sterische Abschirmung den vorzeitigen Abbau der DNA durch ubiquitäre DNAsen. Darüber hinaus wird die Aufnahme mittels Endozytose in die Zielzellen gesteigert und damit die Wirkung der CpG deutlich optimiert (Zwiorek et al. 2008). Das klinisch-therapeutische Potential von CpG-ODNs wurde in den letzten Jahren in mehreren Feldstudien bestätigt (Klier et al. 2012, 2015, 2018, 2019, Barton et al. 2019). Der Effekt wurde jedoch bisher noch nicht über einen längeren Zeitraum als 8 Wochen und noch nicht für das MEA untersucht (Couëttil et al. 2016). Bislang gibt es zudem kein kommerziell erhältliches Produkt.

Desensibilisierung und sonstige Therapieansätze

Bisher konnten keine einheitlichen Ergebnisse für die diagnostische Aussagekraft von Allergietests beim Pferd erzielt werden (Klier et al. 2021, Lo Feudo et al. 2021). Daher erscheint auch der Nutzen einer Desensibilisierung oder Allergen Specific Immunotherapy (ASIT) für das Equine Asthma noch mindestens fraglich, auch wenn sie bereits kommerziell angeboten wird und Erfolgsraten von 60–85% angegeben werden. Ein Effekt sei im Mittel nach 3–6 Monaten zu erwarten und die Therapie nicht dopingrelevant (Shell 2021).

Weit verbreitet und in Umfragen von Besitzern und Tierärzten positiv beurteilt, wenn auch beim Pferd wenig evidenzbasiert, sind der Einsatz von Kochsalzhinhalation, Solekammern (Barton et al. 2022) und Homöopathie (Mathie et al. 2010). Zur Inhalation von isotoner Kochsalzlösung ist bekannt, dass sie das Aufbrechen von Oligosaccharidbrücken im Mukus unterstützt und die sogenannten van der Waals Kräfte reduziert, was die Viskosität des Schleims senkt (King 1979, Cha und Costa 2017). Nicht überzeugend war hingegen die Anwendung einer einmaligen Akupunktur (Wilson et al. 2004) und von Magnesiuminfusionen (Tanquerel et al. 2018) bei schwerem Equinem Asthma.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend sind die frühe Diagnosestellung des Equinen Asthmas und ein früher Therapiebeginn entscheidend, da die Prognose für die milde und moderate Form des Equinen Asthmas sehr viel besser ist. Dabei kommt der konsequenten Haltungsoptimierung nach wie vor die größte Bedeutung zu, die bei schweren Verlaufsformen lebenslang konsequent aufrechterhalten werden muss. Medikamentös werden neben Sekretolytika und Bronchodilatoren zunehmend inhalative Glukokortikoide eingesetzt, die auch als Goldstandard beim humanen Asthma bronchiale gelten und nun auch eines fürs Pferd zugelassen ist. Leider stellen diese keine ursächliche

Therapie dar, so dass in der Zukunft hoffentlich neue Medikamente und Therapieverfahren wissenschaftlich untersucht und zugelassen werden, die tatsächlich ursächlich wirken. Bis dahin bleiben die Sensibilisierung von Pferdebesitzern und Stallbetreibern für moderne Haltungsformen mit geringer Staub- und Allergenbelastung, insbesondere hinsichtlich der Rauhfutterfütterung, besonders wichtig.

Literatur

- Allen K. J., Tremaine W. H., Franklin S. H. (2006) Prevalence of inflammatory airway disease in National Hunt horses referred for investigation of poor athletic performance. *Equine Vet. J.* 36, 529–534; DOI 10.1111/j.2042-3306.2006.tb05599.x
- Ammann V. J., Vrins A. A., Lavoie J. P. (1998) Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on respiratory function in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Equine Vet. J.* 30, 152–157; DOI 10.1111/j.2042-3306.1998.tb04475.x
- Anderson G. P. (2008) Endotyping asthma: new insights into the key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 372, 1107–1119; DOI 10.1016/S0140-6736(08)61452-X
- Back H., Kendall A., Grandón R., Ullman K., Treiberg-Berndtsson L., Ståhl K., Pringle J. (2012) Equine multinodular pulmonary fibrosis in association with asinine herpesvirus type 5 and equine herpesvirus type 5: a case report. *Acta Vet. Scand.* 54, 57; DOI 10.1186/1751-0147-54-57
- Barton A. K., Gehrke R., Gehlen H. (2022) Diagnostik und Therapie des schweren equinen Asthmas in Berlin-Brandenburg – Eine Fragebogenstudie. *Pferdeheilkunde* 38, 1–6; DOI 10.21836/PEM20220106
- Barton A. K., Shety T., Klier J., Geis S., Einspanier R., Gehlen H. (2019) Metalloproteinases and their inhibitors under the Course of Immunostimulation by CPG-ODN and Specific Antigen Inhalation in Equine Asthma. *Mediators Inflamm.* 7845623; DOI 10.1155/2019/7845623
- Barton A. K., Heinemann H., Schenk I., Machnik M., Gehlen H. (2016a) Influence of respiratory disease and the mode of inhalation on detectability of budesonide in urine and plasma. *Am. J. Vet. Res.* 78, 244–250; DOI 10.2460/ajvr.78.2.244
- Barton A. K., Heinemann H., Merle R., Gehlen H. (2016b) Kann die klinische Wirksamkeit der Aerosol-Therapie mit Budesonid durch Inhalation unter Belastung verbessert werden? *Pferdeheilkunde* 32, 119–123; DOI 10.21836/PEM20160204
- Bayly W. M., Duvivier D. H., Votion D., Vandepuut S., Art T., Lekeux P. (2002) Effects of inhaled ipratropium bromide on breathing mechanics and gas exchange in exercising horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Vet. J.* 34, 36–43; DOI 10.2746/042516402776181132
- Bond S., Léguillette R., Richard E. A., Couëttil L., Lavoie J. P., Martin J. G., Pirie R. S. (2018) Equine asthma: Integrative biologic relevance of a recently proposed nomenclature. *J. Vet. Intern. Med.* 32, 2088–2098; DOI 10.1111/jvim.15302
- Bosshard S., Gerber V. (2014) Evaluation of coughing and nasal discharge as early indicators for an increased risk to develop equine recurrent airway obstruction (RAO). *J. Vet. Intern. Med.* 28, 618–623; DOI 10.1111/jvim.12279
- Brazil T. J., Dagleish M. P., McGorum B. C., Dixon P. M., Haslett C., Chilvers E. R. (2005) Kinetics of pulmonary neutrophil recruitment and clearance in a natural and spontaneously resolving model of airway inflammation. *Clin. Exp. Allergy.* 35, 854–865; DOI 10.1111/j.1365-2222.2005.02231.x
- Breuer J., Müller U., Locher L., Spallek A., Recknagel S., Uhlig A., Schusser G. F. (2011) Differentiation of viable, apoptotic and necrotic cells in bronchoalveolar lavage fluid of normal horses and horses with recurrent airway obstruction. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 124, 154–60

- Bullone M., Lavoie J. P. (2015) Asthma, “of horses and men”—how can equine heaves help us better understand human asthma immunopathology and its functional consequences? *Mol. Immunol.* 66, 97–105; DOI 10.1016/j.molimm.2014.12.005
- Bullone M., Lavoie J. P. (2017) The Contribution of Oxidative Stress and Inflamm-Aging in Human and Equine Asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 2612. DOI 10.3390/ijms18122612
- Burrows B., Martinez F. D., Halonen M., Barbee R. A., Cline M. G. (1989) Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N. Engl. J. Med.* 320, 271–277; DOI 10.1056/NEJM198902023200502
- Cha M. L., Costa L. R. (2017) Inhalation Therapy in Horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 33, 29–46; DOI 10.1016/j.cveq.2016.11.007
- Clements J. M., Pirie R. S. (2007) Respirable dust concentrations in equine stables. Part 1: validation of equipment and effect of various management systems. *Res. Vet. Sci.* 83, 256–262; DOI 10.1016/j.rvsc.2006.12.002
- Clements J. M., Pirie R. S. (2007) Respirable dust concentrations in equine stables. Part 2: the benefits of soaking hay and optimising the environment in a neighbouring stable. *Res. Vet. Sci.* 83, 263–268; DOI 10.1016/j.rvsc.2006.12.003
- Couëtil L., Cardwell J. M., Léguillette R., Mazan M., Richard E., Bienzle D., Bullone M., Gerber V., Ivester K., Lavoie J.-P., Martin J., Moran G., Niedźwiedz A., Pusterla N., Swiderski C. (2020) Equine Asthma: Current Understanding and Future Directions. *Front. Vet. Sci.* 7; DOI 10.3389/fvets.2020.00450
- Couëtil L. L., Cardwell J. M., Gerber V., Lavoie J. P., Léguillette R., Richard E. A. (2016) Inflammatory Airway Disease of Horses – Revised Consensus Statement. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 503–515; DOI 10.1111/jvim.13824
- Couëtil L. L., Hoffman A. M., Hodgson J., Buechner-Maxwell V., Viel L., Wood J. L., Lavoie J. P. (2007) Inflammatory airway disease of horses. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 356–361; DOI 10.1892/0891-6640(2007)21[356:iadoh]2.0.co;2
- Couëtil L. L., Art T., de Moffarts B., Becker M., Mélotte D., Jaspard F., Bureau F., Lekeux P. (2006) Effect of beclomethasone dipropionate and dexamethasone isonicotinate on lung function, bronchoalveolar lavage fluid cytology and transcription factor expression in airways of horses with recurrent airway obstruction. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 399–406; DOI 10.1892/0891-6640(2006)20
- Couëtil L. L., Chilcoat C. D., DeNicola D. B., Clark S. P., Glickman N. W., Glickman L. T. (2005) Randomized, controlled study of inhaled fluticasone propionate, oral administration of prednisone, and environmental management of horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 66, 1665–1674; DOI 10.2460/ajvr.2005.66.1665
- Derksen F. J., Olszewski M. A., Robinson N. E., Berney C., Hakala J. E., Matson C. J., Ruth D. T. (1999) Aerosolized albuterol sulphate used as a bronchodilator in horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 60, 689–693
- Derksen F. J., Brown C. M., Sonea I., Darien B. J., Robinson N. E. (1989) Comparison of transtracheal aspirate and bronchoalveolar lavage cytology in 50 horses with chronic lung disease. *Equine Vet. J.* 21, 23–26; DOI 10.1111/j.2042-3306.1989.tb02084.x
- Davillier J., Felipe M. J., Lunn D. P., Lavoie-Lamoureux A., Leclerc M., Beauchamp G., Lavoie J. P. (2011) Effect of long-term fluticasone treatment on immune function in horses with heaves. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 549–557; DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0717.x
- Duvivier D. H., Votion D., Vandenput S., Lekeux P. (1997) Aerosol therapy in the equine species. *Vet. J.* 154, 189–202; DOI 10.1016/s1090-0233(97)80020-2
- Fairbairn S. M., Page C. P., Lees P., Cunningham F. M. (1993) Early neutrophil but not eosinophil or platelet recruitment to the lungs of allergic horses following antigen exposure. *Clin. Exp. Allergy* 23, 821–828; DOI 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00259.x
- Franchini M., Gill U., Akens M. K., Fellenberg R. V., Bracher V. (1998) The role of neutrophil chemotactic cytokines in the pathogenesis of equine chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 66, 53–65; DOI 10.1016/s0165-2427(98)00178-0
- Gerber V., Baleri D., Klukowska-Rötzler J., Swinburne J. E., Dolf G. (2009) Mixed inheritance of equine recurrent airway obstruction. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 626–630; DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0292.x
- Gerber V., Swinburne J. E., Blott S. C., Nussbaumer P., Ramseyer A., Klukowska-Rötzler J., Dolf G., Marti E., Burger D., Leeb T. (2008) Genetik der rezidivierenden Atemwegs-obstruktion (RAO). *Tierärztl. Wschr.* 115, 271–275
- Gerber V., Straub R., Marti E., Hauptman J., Herholz C., King M., Imhof A., Tahon L., Robinson N. E. (2004) Endoscopic scoring of mucus quantity and quality: observer and horse variance and relationship to inflammation, mucus viscoelasticity and volume. *Equine Vet. J.* 36, 576–582; DOI 10.2746/0425164044864525
- Gerber V., Robinson N. E., Luethi S., Marti E., Wampfler B., Straub R. (2003) Airway inflammation and mucus in two age groups of asymptomatic well-performing sport horses. *Equine Vet. J.* 35, 491–495; DOI 10.2746/042516403775600424
- GINA Report (2020) Global initiative for asthma. Zugang: <https://gina-nasthma.org/gina-reports/gina-2020-full-report> (Zugang 18.11.2020)
- Hansen S., Otten N. D., Birch K., Skovgaard K., Hopster-Iversen C., Fjeldborg J. (2020) Bronchoalveolar lavage fluid cytokine, cytology and IgE allergen in horses with equine asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 220, 109976; DOI 10.1016/j.vetimm.2019.109976
- Hare J. E., Viel L., O’Byrne P. M., Conlon P. D. (1994) Effect of sodium cromoglycate on light racehorses with elevated metachromatic cell numbers on bronchoalveolar lavage and reduced exercise tolerance. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 17, 237–244; DOI 10.1111/j.1365-2885.1994.tb00239.x
- Herholz C., Kocher J., Küng P., Burren A. (2020) Fallstudie zur digitalen Aufzeichnung der Staubentwicklung in Abhängigkeit von der Lüftungsöffnung und der Einstreu in einem Pferdestall. *Pferdeheilkunde* 36, 316–324; DOI 10.21836/PEM20200405
- Hoffman A. M., Oura T. J., Riedelberger K. J., Mazan M. R. (2007) Plethysmographic comparison of breathing pattern in heaves (recurrent airway obstruction) versus experimental bronchoconstriction or hyperpnea in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 184–192; DOI 10.1892/0891-6640(2007)21
- Holcombe S. J., Robinson N. E., Derksen F. J., Bertold B., Genovese R., Miller R., de Feiter Rupp H., Carr E. A., Eberhart S. W., Boruta D., Kaneene J. B. (2006) Effect of tracheal mucus and tracheal cytology on racing performance in Thoroughbred racehorses. *Equine Vet. J.* 38, 300–304; DOI 10.2746/04251640677749191
- Ivester K. M., Couëtil L. L., Moore G. E. (2018) An observational study of environmental exposures, airway cytology, and performance in racing thoroughbreds. *J. Vet. Intern. Med.* 32, 1754–1762; DOI 10.1111/jvim.15226
- Jackson C. A., Berney C., Jefcoat A. M., Robinson N. E. (2000) Environment and prednisone interactions in the treatment of recurrent airway obstruction (heaves). *Equine Vet. J.* 32, 432–438; DOI 10.2746/04251640677749191
- Kampmann C., Ohnesorge B., Venner M., Deegen E. (2001) Budesonid-Aerosoltherapie und Lungenfunktion bei chronisch lungenkranken Pferden. *Pferdeheilkunde* 17, 155–160; DOI 10.21836/PEM20010209
- King M. (1979) Relationship between mucus viscoelasticity and ciliary transport in guaran gel/frog palate model system. *Biorheology* 17, 249–254
- Klier J., Lindner D., Reese S., Mueller R. S., Gehlen H. (2021) Comparison of Four Different Allergy Tests in Equine Asthma Affected Horses and Allergen Inhalation Provocation Test. *J. Equine Vet. Sci.* 102, 103433; DOI 10.1016/j.jevs.2021.103433

- Klier J., Bartl C., Geuder S., Geh K. J., Reese S., Goehring L. S., Winter G., Gehlen H. (2019) Immunomodulatory asthma therapy in the equine animal model: A dose-response study and evaluation of a long-term effect. *Immun. Inflamm. Dis.* 7, 130–149; DOI 10.1002/iid3.252
- Klier J., Geis S., Steuer J., Geh K., Reese S., Fuchs S., Mueller R. S., Winter G., Gehlen H. (2018) A comparison of nanoparticulate CpG immunotherapy with and without allergens in spontaneously equine asthma-affected horses, an animal model. *Immun. Inflamm. Dis.* 6, 81–96; DOI 10.1002/iid3.198
- Klier J., Lehmann B., Fuchs S., Reese S., Hirschmann A., Coester C., Winter G., Gehlen H. (2015) Nanoparticulate CpG immunotherapy in RAO-affected horses: phase I and IIa study. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 286–193; DOI 10.1111/jvim.12524
- Klier J., Fuchs S., May A., Schillinger U., Plank C., Winter G., Coester C., Gehlen H. (2012) A nebulized gelatin nanoparticle-based CpG formulation is effective in immunotherapy of allergic horses. *Pharm. Res.* 29, 1650–1657; DOI 10.1007/s11095-012-0686-8
- Klier J., May A., Fuchs S., Schillinger U., Plank C., Winter G., Gehlen H., Coester C. (2011) Immunostimulation of bronchoalveolar lavage cells from recurrent airway obstruction-affected horses by different CpG-classes bound to gelatin nanoparticles. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 144, 79–87; DOI 10.1016/j.vetimm.2011.07.009
- Koblinger K., Nicol J., McDonald K., Wasko A., Logie N., Weiss M., Léguillette R. (2011) Endoscopic assessment of airway inflammation in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 1118–1126; DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00788.x
- Laan T. T., Bull S., van Nieuwstadt R. A., Fink-Gremmels J. (2006) The effect of aerosolized and intravenously administered clenbuterol and aerosolized fluticasone propionate on horses challenged with *Aspergillus fumigatus* antigen. *Vet. Res. Commun.* 30, 623–635; DOI 10.1007/s11259-006-3346-9
- Lavoie J. P., Leclere M., Rodrigues N., Lemos K. R., Bourzac C., Lefebvre-Lavoie J., Beauchamp G., Albrecht B. (2019a) Efficacy of inhaled budesonide for the treatment of severe equine asthma. *Equine Vet. J.* 51, 401–407; DOI 10.1111/evj.13018
- Lavoie J. P., Bullone M., Rodrigues N., Germim P., Albrecht B., von Salis-Soglio M. (2019b) Effect of different doses of inhaled ciclesonide on lung function, clinical signs related to airflow limitation and serum cortisol levels in horses with experimentally induced mild to severe airway obstruction. *Equine Vet. J.* 51, 779–786; DOI 10.1111/evj.13093
- Leclere M., Lefebvre-Lavoie J., Beauchamp G., Lavoie J.-P. (2010) Efficacy of oral prednisolone and dexamethasone in horses with recurrent airway obstruction in the presence of continuous antigen exposure: prednisolone in RAO. *Equine Vet. J.* 42, 316–321; DOI 10.1111/j.2042-3306.2009.00022.x
- Lekeux P. (2014) What we know and what we don't know! Conclusions and questions to be answered. Proceedings of the 2nd Havemeyer Workshop on IAD, Cabourg, Frankreich.
- Lo Feudo C. M., Stucchi L., Alberti E., Conturba B., Zucca E., Ferrucci F. (2021) Intradermal Testing Results in Horses Affected by Mild-Moderate and Severe Equine Asthma. *Animals (Basel)* 11, 2086; DOI 10.3390/ani11072086.
- Mainguy-Seers S., Lavoie J. P. (2021) Glucocorticoid treatment in horses with asthma: A narrative review. *J. Vet. Intern. Med.* 35, 2045–2057; DOI 10.1111/jvim.16189.
- Mainguy-Seers S., Bessonnat A., Picotte K., Lavoie J. P. (2019) Nebulisation of dexamethasone sodium phosphate for the treatment of severe asthmatic horses. *Equine Vet. J.* 51, 641–645; DOI 10.1111/evj.13091.
- Martin B. J., Reef V. B., Parente E. J., Sage A. D. (2000) Causes of poor performance of horses during training, racing, or showing: 348 cases (1992–1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216, 554–558; DOI 10.2460/javma.2000.216.554
- Martin J. G. (2019) Clinical and molecular phenotypes of human asthma. Proceedings of the Havemeyer Workshop on Equine Asthma.
- Mathie R. T., Baitson E. S., Hansen L., Elliott M. F., Hoare J. (2010) Homeopathic prescribing for chronic conditions in equine veterinary practice in the UK. *Vet. Rec.* 166, 234–238; DOI 10.1136/vr.b4764
- Mazan M. R., Vin R., Hoffman A. M. (2005) Radiographic scoring lacks predictive value in inflammatory airway disease. *Equine Vet. J.* 37, 541–545; DOI 10.2746/042516405775314899
- McGorum B. C., Dixon P. M., Halliwell R. E. (1993) Responses of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease to inhalation challenges with mould antigens. *Equine Vet. J.* 25, 261; DOI 10.1111/j.2042-3306.1993.tb02960.x
- Mönki J., Saastamoinen M., Karikoski N., Norring M., Rajamäki M., Mykkänen A. (2021) Effects of Bedding Material on Equine Lower Airway Inflammation: A Comparison of Two Peat Beddings, Wood Pellet, and Straw Pellet. *Front Vet. Sci.* 8, 799645; DOI 10.3389/fvets.2021.799645
- Moore-Colyer M. J. S., Taylor J. L. E., James R. (2016) The effect of steaming and soaking on the respirable particle, bacteria, mould, and nutrient content in hay for horses. *J. Equine Vet. Sci.* 39, 62–68; DOI 10.1016/j.jevs.2015.09.006
- Moore-Colyer M. J. S., Lumbis K., Longland A., Harris P. (2014) The effect of five different wetting treatments on the nutrient content and microbial concentration in hay for horses. *PLoS One.* 9, e11407; DOI 10.1371/journal.pone.0114079
- Moore I., Horney B., Day K., Lofstedt J., Cribb A. E. (2004) Treatment of inflammatory airway disease in young standardbreds with interferon alpha. *Can. Vet. J.* 45, 594–601
- Moore B. R., Krakowka S., Mcvey D. S., Cummins J. M., Robertson J. T. (1997) Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage fluid of standardbred race-horses with inflammatory airway disease: response to interferon-alpha. *Equine Vet. J.* 29, 142–147; DOI 10.1111/j.2042-3306.1997.tb01656.x
- Moore B. R., Krakowka S., Cummins J. M., Robertson J. T. (1996) Changes in airway inflammatory cell populations in Standardbred racehorses after interferon-alpha administration. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 49, 347–358; DOI 10.1016/0165-2427(95)05480-4
- Munoz T., Leclere M., Jean D., Lavoie J. P. (2015) Serum cortisol concentration in horses with heaves treated with fluticasone propionate over a 1 year period. *Res. Vet. Sci.* 98, 112–114; DOI 10.1016/j.rvsc.2014.12.013
- Niedermaier G., Gehlen H. (2009) Möglichkeiten der Inhalationstherapie zur Behandlung der chronisch obstruktiven Bronchitis des Pferdes. *Pferdeheilkunde* 25, 1–6; DOI 10.21836/PEM20090405
- Niedzwiedz A., Jaworski Z. (2014a) Oxidant-antioxidant status in the blood of horses with symptomatic recurrent airway obstruction (RAO). *J. Vet. Intern. Med.* 28, 1845–52; DOI 10.1111/jvim.12452
- Niedzwiedz A., Jaworski Z., Tykalowski B., Smialek M. (2014b) Neutrophil and macrophage apoptosis in bronchoalveolar lavage fluid from healthy horses and horses with recurrent airway obstruction (RAO). *BMC Vet. Res.* 10, 29; DOI 10.1186/1746-6148-10-29
- O'Connell E. J. (2003) Review of the unique properties of budesonide. *Clin. Ther.* 25 Suppl C, 42–60; DOI 10.1016/s0149-2918(03)80305-3
- Ohnesorge B., Trötschel C., Deegen E. (1998) Diagnostic value of capnography in horses with COPD. *Pferdeheilkunde* 14, 450–455
- Orad M., Hue E., Couroucé A., Bizon-Mercier C., Toquet M. P., Moore-Colyer M., Couëttil L., Pronost S., Paillot R., Demoor M., Richard E. A. (2018) The influence of hay steaming on clinical signs and airway immune response in severe asthmatic horses. *BMC Vet. Res.* 14, 345; DOI 10.1186/s12917-018-1636-4
- Ortega-Gómez A., Perretti M., Soehnlein O. (2013) Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol. Med.* 5, 661–674; DOI 10.1002/emmm.201202382
- Pirie R. S., Couëttil L. L., Robinson N. E., Lavoie J. P. (2016) Equine asthma: An appropriate, translational and comprehensible terminology? *Equine Vet. J.* 48, 403–405; DOI 10.1111/evj.12586
- Pirie R. S. (2014) Recurrent airway obstruction: A review. *Equine Vet. J.* 46, 276–288; DOI 10.1111/evj.12204

- Pirie R. S., Collie D. D. S., Dixon P. M., McGorum B. C. (2003) Inhaled endotoxin and organic dust particulates have synergistic proinflammatory effects in equine heaves (organic dust-induced asthma). *Clin. Exp. Allergy* 33, 676–683; DOI 10.1046/j.1365-2222.2003.01640.x
- Ramseyer A., Gaillard C., Burger D., Straub R., Jost U., Boog C., Marti E., Gerber V. (2007) Effects of genetic and environmental factors on chronic lower airway disease in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 149–156; DOI 10.1892/0891-6640 (2007)21
- Richard E. A., Fortier G. D., Lekeux P. M., Van Erck E. (2010a) Laboratory findings in respiratory fluids of the poorly-performing horse. *Vet. J.* 185, 115–122; DOI 10.1016/j.tvjl.2009.05.003
- Richard E. A., Fortier G. D., Pitel P.-H., Dupuis M. C., Valette J. P., Art T., Denoix J. M., Lekeux P. M., Erck E. V. (2010b) Sub-clinical diseases affecting performance in Standardbred trotters: diagnostic methods and predictive parameters. *Vet. J.* 184, 282–289; DOI 10.1016/j.tvjl.2009.05.003
- Robinson N. E., Berney C., Behan A., Derksen F. J. (2009) Fluticasone propionate aerosol is more effective for prevention than treatment of recurrent airway obstruction. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 1247–1253; DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0382.x
- Robinson N. E. (2003) Inflammatory airway disease: Proceedings of the Havemeyer Workshop. *Equine Vet. Educ.* 15; 61–63
- Rush B. R., Raub E. S., Thomsen M. M., Davis E. G., Matson C. J., Hakala J. E. (2000) Pulmonary function and adrenal gland suppression with incremental doses of aerosolized beclomethasone dipropionate in horses with recurrent airway obstruction. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217, 359–364; DOI 10.2460/javma.2000.217.359
- Rush B. R., Worster A. A., Flaminio M. J., Matson C. J., Hakala J. E. (1998) Alteration in adrenocortical function in horses with recurrent airway obstruction after aerosol and parenteral administration of beclomethasone dipropionate and dexamethasone, respectively. *Am. J. Vet. Res.* 59, 1044–1047
- Schwarz B. (2020) Equines Asthma – Empfehlungen zu Therapie und Haltung. *Pferdespiegel* 23, 103–114; DOI 10.1055/a-1215-4448
- Tanquerel L., Fillion-Bertrand G., Lavoie J. P., Leclere M. (2018) Effects of magnesium sulfate infusion on clinical signs and lung function of horses with severe asthma. *Am. J. Vet. Res.* 79, 664–673. DOI 10.2460/ajvr.79.6.664
- Tilley P., Sales Luis J. P., Branco Ferreira M. (2012) Correlation and discriminant analysis between clinical, endoscopic, thoracic X-ray and bronchoalveolar lavage fluid cytology scores, for staging horses with recurrent airway obstruction (RAO). *Res. Vet. Sci.* 93; 1006–1014; DOI 10.1016/j.rvsc.2011.10.024
- Wasko A. J., Barkema H. W., Nicol J., Fernandez N., Logie N., Léguillette R. (2011) Evaluation of a risk-screening questionnaire to detect equine lung inflammation: results of a large field study. *Equine Vet. J.* 43, 145–152; DOI 10.1111/j.2042-3306.2010.00150.x
- Whittaker A. G., Hughes K. J., Parkin T. D. H., Love S. (2009) Concentrations of dust and endotoxin in equine stabling. *Vet. Rec.* 165, 293–295; DOI 10.1136/vr.165.10.293
- Widmer A., Doherr M. G., Tessier C., Koch C., Ramseyer A., Straub R., Gerber V. (2009) Association of increased tracheal mucus accumulation with poor willingness to perform in show-jumpers and dressage horses. *Vet. J.* 182, 430–355; DOI 10.1016/j.tvjl.2008.08.015
- Williams K. J., Maes R., Del Piero F., Lim A., Wise A., Bolin D. C., Caswell J., Jackson C., Robinson N. E., Derksen F., Scott M. A., Uhal B. D., Li X., Youssef S. A., Bolin S. R. (2007) Equine multinodular pulmonary fibrosis: a newly recognized herpesvirus-associated fibrotic lung disease. *Vet. Pathol.* 44, 849–862; DOI 10.1354/vp.44-6-849
- Wilson D. V., Berney C. E., Peroni D. L., Mullineaux D. R., Robinson N. E. (2004) The effects of a single acupuncture treatment in horses with severe recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.* 36, 489–494; DOI 10.2746/0425164044877323
- Woodruff P. G., Modrek B., Choy D. F., Jia G., Abbas A. R., Ellwanger A., Koth L. L., Arron J. R., Fahy J. V. (2009) T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 180, 8-95; DOI 10.1164/rccm.200903-0392OC
- Zwiorek K., Bourquin C., Battiany J., Winter G., Endres S., Hartmann G., Coester C. (2008) Delivery by cationic gelatin nanoparticles strongly increases the immunostimulatory effects of CpG oligonucleotides. *Pharm Res.* 25, 551–562; DOI 10.1007/s11095-007-9410-5