



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Farmakologisk behandling av sommareksem hos häst

Ida Askerfelt



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 46

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Farmakologisk behandling av sommareksem hos häst

Pharmacological treatment of insect bite hypersensitivity in horses

Ida Askerfelt

Handledare:

Carina Ingvast Larsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Helena Öhrvik, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Sara Högsten

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 46
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: sommareksem, farmakologisk behandling, glukokortikoider, antihistaminer, biotillgänglighet, allergenvaccin

Key words: insect bite hypersensitivity, summer eczema, pharmacological treatment, glucocorticoids, H₁-antagonists, bioavailability, allergen-specific immunotherapy

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material & Metoder.....	3
Litteraturoversikt.....	3
Glukokortikoider	3
Bakgrund	3
Verkningsmekanism och effekter	4
Behandling av sommareksem	5
Antihistaminer	7
Verkningsmekanism och effekter	7
Behandling av sommareksem	7
Behandlingsalternativ	8
Diskussion	10
Litteraturförteckning	12

SAMMANFATTNING

Sommareksem hos häst anses ofta vara orsakat av svidknott (*Culicoides ssp*) och är en säsongsbunden, kronisk dermatit som plågar drabbade hästar med intensiv klåda sommartid. I denna litteraturstudie har de farmakologiska behandlingsalternativen undersökts med tyngdpunkt på glukokortikoider och antihistaminer. Glukokortikoiderna är effektiva mot sommareksem eftersom de har en antiinflammatorisk och immunosupprimerande effekt. Glukokortikoider påverkar även andra funktioner i kroppen vilket kan medföra biverkningar. Vid sommareksem kan hästarna behöva långtidsbehandling och en vanlig biverkning som uppstår är atrofi av binjurebarken, något som kan kvarstå även när behandlingen avslutats. Studier har gjorts på topikal administrering av glukokortikoider till häst och visat att även det kan ge systemiska effekter redan efter en dags användning.

Två av antihistaminerna till häst (fexofenadin och clemastin) som undersöks i denna litteraturstudie hade mycket låg oral biotillgänglighet. Vid intravenös tillförsel minskade arean av en i huden histamininducerad kvaddel. Substanserna hade dock korta halveringstider, vilket gör att doseringsintervallet blir alltför kort för att upprätthålla ett godtagbart compliance. Kort halveringstid tillsammans med den låga biotillgängligheten gör därför dessa substanser mindre lämpliga för att behandla sommareksem. Substansen cetirizin hade en mer fördelaktig farmakokinetik och god effekt kunde påvisas efter oral tillförsel två gånger dagligen i en experimentell studie. Trots detta kunde inte någon skillnad mellan cetirizin och placebo påvisas vid behandling av eksemhästar i en fältstudie. Forskning på ett allergenvaccin pågår för att immunisera hästar innan de exporteras från Island samt för att desensibilisera hästar som redan utvecklat eksem.

I nuläget finns ingen komplett farmakologisk behandling mot sommareksem på häst, då läkemedlen antingen medför stor risk för icke acceptabla biverkningar eller inte ger en tillräcklig antiinflammatorisk effekt. Forskningen kring allergenvaccin är därför intressant och kommer troligen att generera bättre behandlingsalternativ.

SUMMARY

Insect bite hypersensitivity (summer eczema) in horses caused by midges, *Culicoides ssp*, is a recurrent seasonal dermatitis with intense pruritus. In this literature study the pharmacological treatments are investigated with focus on glucocorticoids and H₁-antagonists. The glucocorticoids are effective when treating summer eczema because of the anti-inflammatory and immunosuppressive effects. However, glucocorticoids can cause severe side effects, particularly in longtime treatment. Studies have shown that also topical administration of glucocorticoids can give systemic effects after just one day of treatment.

Two of the H₁-antagonists to horses (fexofenadine and clemastine) were shown to have a very low oral bioavailability and short half-lives. Although intravenous injection of these substances gave an area reduction a cutaneous histamine induced wheal the pharmacokinetic profiles make them unsuitable for treatment of summer eczema. The substance cetirizine had a more beneficial pharmacokinetic profile and oral administration twice daily was effective in inhibiting cutaneous histamine induced wheals. Despite this, there was no difference between cetirizine and placebo in a field study in horses with summer eczema.

Ongoing research is trying to develop a vaccine based on the *Culicoides* allergen. Horses exported from Iceland with such allergen-specific immunotherapy could be immunized before the trip and horses that already developed summer eczema could be desensitized.

No perfect pharmacological treatments of equine insect bite hypersensitivity are available in the present situation. The research on allergen-specific immunotherapy is therefore interesting and will probably generate better treatment alternatives.

INLEDNING

Sommareksem hos häst är en säsongsbunden kronisk dermatit som framförallt anses orsakas av en allergisk reaktion (typ 1 reaktion) mot svidknott, *Culicoides ssp* (Riek, 1954). Symptomen kan variera från lindrigare klåda i mankam till intensiv klåda med inflammatoriska ödem och en utbredning över mankam, manke, svansrot och ventrala mittlinjen. Det kraftiga kliandet kan i sin tur leda till sekundära sårinfektioner, vilket plågar hästen ytterligare. Islandshästen är en ras som drabbas i hög utsträckning av sommareksem jämfört med andra raser, eftersom svidknotten inte finns på Island. Prevalensen hos hästar importerade från Island kan vara upp till 50% medan den ligger runt 6% hos utlandsfödda islandshästar (Marti *et al.*, 2008). Med anledning av lidandet hästarna får utstå samt den relativt höga prevalensen, finns ett stort behov av säkra och effektiva behandlingar för att minska plågorna. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka farmakologiska behandlingsalternativ mot sommareksem, där tyngdpunkten läggs på glukokortikoider och antihistaminer.

MATERIAL & METODER

Sökning efter vetenskapliga artiklar har skett framför allt via databaserna *PubMed*, *Science Direct* och *Web of Knowledge*. Sökord som användes från början var: *antihistamine**, *H1-receptorantagonist**, *pharmacokinetic**, *pharmacodynamic**, *summer eczema*, *sweet itch*, *dermatit**, *queensland itch*, *insect bite hypersensitivity*, *horse** och *equine**. För att finna artiklar om glukokortikoidbehandling byttes *antihistamine* och *H1-receptorantagonist** ut mot: *glucocorticoid**, *dexamethasone*, *prednisone*, *prednisolone*. Flera av artiklarna är även funna genom *review*-artiklars referenser. Artiklar om behandlingsalternativ till glukokortikoider och antihistamin hittades med sökorden: *treatment**, *allergen-specific immunotherapy* och *vaccin* tillsammans med synonymer för sommareksem och häst. Övrig litteratur är från Veterinärbiblioteket vid klinikcentrum, SLU, i Uppsala.

LITTERATURÖVERSIKT

Glukokortikoider

Bakgrund

Glukokortikoider är hormoner som finns endogent, men de har även stor betydelse som läkemedel (exogen tillförsel). *Corticotropin-releasing factor* (CRF) är en peptid som frisätts från hypotalamus och aktiverar frisättningen av adrenocorticotropiskt hormon (ACTH) från hypofysens framlob. ACTH påverkar i sin tur syntesen och frisättningen av glukokortikoider från binjurebarken, där kortisol är det viktigaste hormonet. CRF och ACTH inhiberas genom negativ *feed back* av höga glukokortikoidkoncentrationer (även exogena) i blodet. CRF inhiberas även av ACTH. Detta samspel av hormoner kallas *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* (HPA). Vid medicinering med syntetiska glukokortikoider finns det risk för att balansen i HPA störs. (Sjaastad *et al.*, 2003)

Glukokortikoider finns alltid i blodet och varierar cirkadiskt, de finns i högst koncentration på morgonen och lägst under kvällen och natten (Grady *et al.*, 2010). Psykologiska faktorer, värme och kyla, skador och infektioner kan påverka frisättningen av CRF (Sjaastad *et al.*, 2003).

Verkningsmekanism och effekter

Glukokortikoider (även syntetiska) verkar genom att passivt diffundera över cellmembran och binda till en glukokortikoidreceptor i cytosolen. Steroid-receptorkomplexet transporteras sedan via cytoskelettet in till cellkärnan där det genom att aktivera eller inhibera transkriptionsfaktorer påverkar uttrycket av generna. (Sjaastad *et al.*, 2003)

Glukokortikoiderna har genom sitt inflytande på gentranskriptionen många effekter i kroppen. De verkar antiinflammatoriskt genom att hämma syntesen av prostaglandiner och vissa proinflammatoriska cytokiner samtidigt som transporten av leukocyter till det inflammerade området minskar. Glukokortikoiderna har också en immunosupprimerande effekt med ett minskat antal lymfocyter och reducerad antikroppsproduktion. Genom att stimulera syntesen av hormonerna adrenalin och glukagon kan glukokortikoiderna indirekt uppreglera glukoneogenesen i levern och glukos frisätts till blodet. På samma vis ger glukokortikoiderna indirekt en ökad nedbrytning av glykogen i flera organ och av triglycerider i fettvävnad, samt en hämmad proteinsyntes och ökad proteinnedbrytning i framförallt muskelceller. Osteoporos kan uppstå på grund av att absorptionen av kalcium från tarmen hämmas samtidigt som utsöndringen av kalcium via njurarna ökar. Slutligen utövar en ökad glukokortikoidkoncentration negativ *feed back* på hypotalamus och hypofysen. Frisättningen av CRF och ACTH minskar vilket gör att binjurebarken inte får stimuli att frisätta kortisol. Vid långtidsbehandling med glukokortikoider kan det uppstå en atrofi av binjurebarken, som kvarstår även efter avslutad behandling. (Sjaastad *et al.*, 2003; Rang *et al.*, 2007)

I forskning kring nya glukokortikoidreceptoragonister undersöks möjligheten att få en selektiv antiinflammatorisk och immunosuppressiv verkan. En studie från 2003 nämner Schälke *et al.* att det verkar vara transaktivering (transkription av gener) som är kopplat till bieffekterna medan transrepression (indirekt negativ reglering av genuttryck genom inhibering av till exempel transkriptionsfaktorn NF- κ B som aktiverar flera proinflammatoriska transkriptionsfaktorer) är kopplat till de önskade antiinflammatoriska effekterna. I studien (Schälke *et al.*, 2003) jämförs en ny selektiv glukokortikoidreceptoragonist, ZK 216348 med glukokortikoiden prednisolon. För att mäta transrepressionen (önskade effekter) mättes inhiberingen av interleukin 8-syntesen (IL-8-syntesen). Det visades att prednisolon var dubbelt så potent att inhibera IL-8-syntesen som ZK 216348. För att bedöma transaktiveringen (oönskade effekter) mättes induktionen av tyrosinaminotransferas. Här var prednisolon 60 gånger mer potent än den nya substansen, vilket indikerar att ZK 216348 har färre transaktiveringsmedierade effekter.

I en experimentell studie *in vivo* på gnagare visade ZK 216348 samma antiinflammatoriska effekt som prednisolon efter topikal tillförsel mot öroninflammation (Schälke *et al.*, 2003). Det visades också att djuren som behandlades med ZK 216348 hade signifikant ($P < 0,05$)

tyngre binjure, tymus och mjälte än prednisolongruppen när organen vägdes efter 19 dagars topikal behandling (Schälke *et al.*, 2003). Det är dock viktigt att påpeka förekomsten av en viss djurslagsskillnad vad gäller transaktivering av glukokortikoidreceptorn, något som bör hållas i åtanke när nya selektiva ligander tas fram (Tanigawa *et al.*, 2002).

Behandling av sommareksem

Vid behandling av sommareksem hos häst är det den antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekten som eftersträvas. I Sverige finns för närvarande inga glukokortikoider godkända för oral administrering till häst, endast dexametason för injektion och för topikalt bruk finns hydrokortison (FASSvet., 2011).

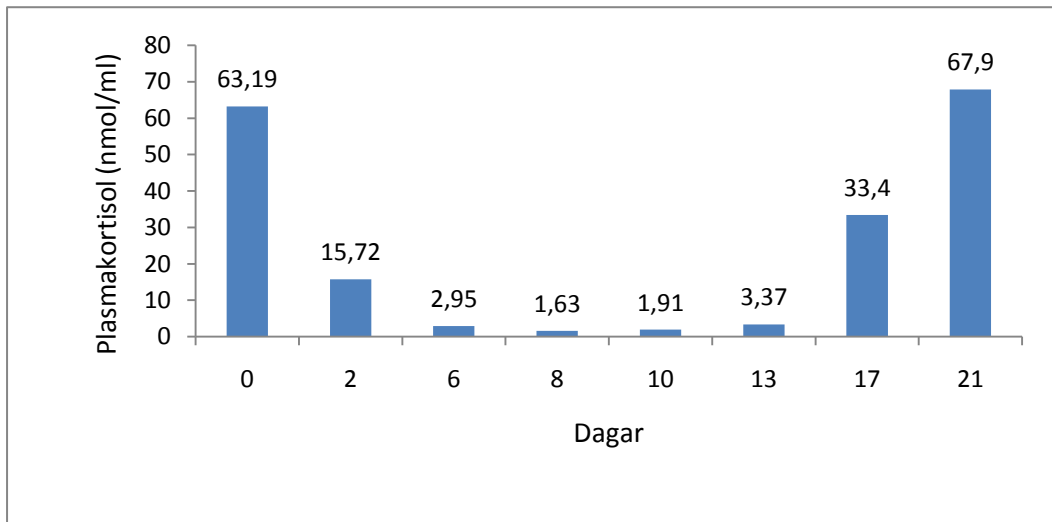
Oral administrering av glukokortikoider är en behandling som rekommenderas vid sommareksem hos häst (Pascoe & Knottenbelt, 1999; Scott & Miller, 2003). En avgörande faktor när glukokortikoider ges oralt är en god absorption från mag- tarmkanalen, för att sedan kunna distribueras ut i kroppen. En studie av Peroni *et al.* (2002) jämförde prednison och prednisolon med avseende på serumkoncentrationer och biotillgänglighet. Prednison är en *pro drug* där prednisolon är den aktiva metaboliten, men prednisolon finns även som preparat. I studien (Peroni *et al.*, 2002) konstaterades att prednison inte var lämplig att ge oralt på grund av dess låga biotillgänglighet, men att prednisolon hade en biotillgänglighet på över 50% och bör fungera utmärkt.

Dexametason är liksom prednisolon en substans som rekommenderas för oral administrering (Pascoe & Knottenbelt, 1999). I en studie av Grady *et al.* (2010) undersöktes hur den orala biotillgängligheten förändrades när hästarna samtidigt hade tillgång till hö. Det konstaterades att det fanns en skillnad ($P = 0,05$) i biotillgänglighet mellan hästar som fodrats och hästar som varit utan foder åtta timmar innan oral administrering med dexametason. I studien användes samma hästar vid båda försöken för att minimera den individuella variationen. Medelvärdet av biotillgängligheten vid fasta var 66% och vid fodring 28%.

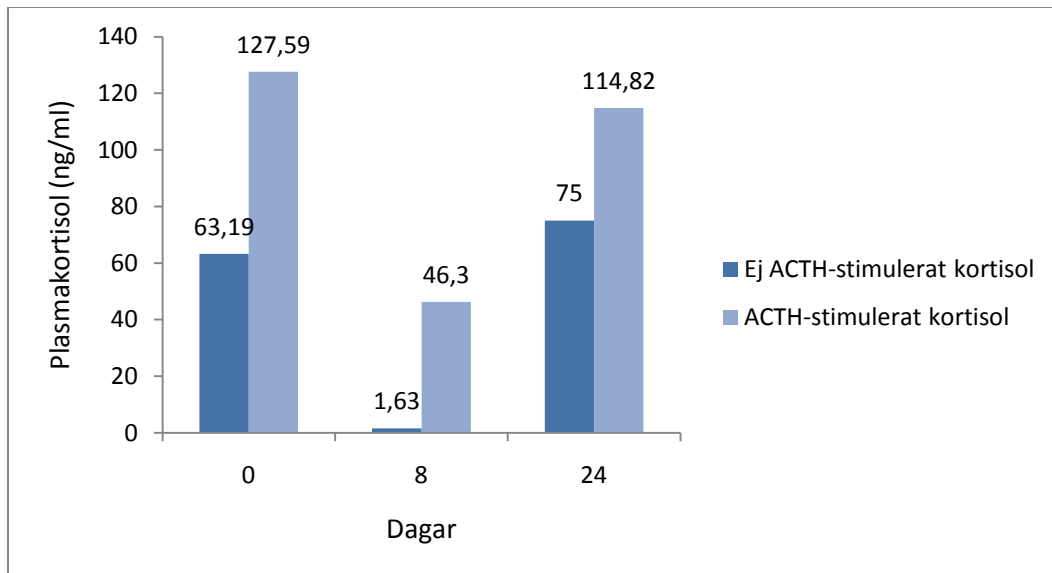
Topikal applicering av glukokortikoider ger snabbt en hög lokal koncentration som sedan hastigt avtar. Denna administrering används framför allt vid avgränsade inflammationer i huden och kräver korta behandlingsintervall. De systemiska effekterna är mindre än vid oral/parenteral administrering. (Pascoe & Knottenbelt, 1999)

För att undersöka den systemiska påverkan som trots allt kan uppstå vid topikal administrering gjordes en studie med tio hästar (Abraham *et al.*, 2008). Parametrar som undersöktes i blodet var bland annat endogent kortisol respektive ACTH-stimulerat kortisol samt de endogena ACTH-nivåerna. Behandlingen med dexametasonsalvan (0,017%) utfördes två gånger dagligen i tio dagar (8,5 mg dexametason två gånger om dagen), och blodprover togs varje dag omedelbart innan behandling. Hästarna följdes upp 20 dagar efter avslutad behandling, det vill säga en total studietid på 30 dagar. Resultatet visade att den endogena kortisolkoncentrationen sjönk kraftigt redan efter en dags behandling med salvan. Under den tiodagarsperiod hästarna behandlades minskade koncentrationen med >95% av den ursprungliga kortisolnivån. Hästarna nådde inte ursprungskoncentrationen förrän elva dagar

efter avslutad behandling (Figur 1). För att undersöka hur binjurebarkens kortisolfrisättning påverkades injicerades ACTH intravenöst. Det kunde konstateras att även den ACTH-inducerade kortisolinsöndringen påverkades under lång tid efter avslutad behandling (Figur 2). Likaså påverkades de endogena ACTH-nivåerna i blodet. Vid dag åtta sågs en signifikant nedgång på 42,2% ($P < 0,05$) av ursprungsnivån och inte förrän 20 dagar efter avslutad behandling var värdena normala. De hematologiska proverna visade på en nedgång av antal lymfocyter och eosinofiler medan neutrofilerna blev fler.



Figur 1. Medelvärde av endogen kortisolkoncentration i plasma hos tio hästar efter topikal administrering av dexametason (0,017%) två gånger dagligen i tio dagar (8,5 mg dexametason per doseringstillfälle). (Figur efter Abraham et al., 2008)



Figur 2. Jämförelse mellan ACTH-stimulerad kortisolinsöndring innan (dag 0), under (dag 8) och 14 dagar efter topikal administrering av dexametason (0,017%) två gånger dagligen i tio dagar (8,5 mg dexametason per doseringstillfälle). Reduceringen av ACTH-stimulerad kortisolinsöndring från dag 0 (kontroll) till dag 8 var signifikant ($P < 0,001$). (Figur efter Abraham et al., 2008)

Antihistaminer

Verkningsmekanism och effekter

Histamin frisätts från mastceller som degranulerar när ett allergen korslänkar två IgE-molekyler på cellytan, något som kan generera en typ 1-överkänslighetsreaktion. Histaminet binder som agonist till specifika receptorer, bland annat H₁, H₂ och H₃. Receptorerna har olika funktioner i olika organsystem. I mag- tarmkanalen stimuleras en saltsyrasekretion då histamin binder H₂-receptorn. H₁-receptorn stimulerar bland annat kontraktion av bronker, livmoder och ileum. I huden verkar histamin via H₁-receptorn genom att inducera en vasodilatation av arteriolerna, ökad permeabilitet av venolerna och klåda via stimulering av sensoriska nervändar. När histamin injiceras intradermalt uppstår ett tydligt avgränsat område (kvaddel). (Rang *et al.*, 2007; Tizard, 2009)

Läkemedlen antihistaminer (H₁-antagonister) är antagonister på H₁-receptorn och blockerar därmed effekterna av histamin. Antihistaminer används mot bland annat urtikaria och överkänslighetsreaktioner. (Rang *et al.*, 2007)

Vissa antihistaminer (H₁-antagonister) passerar i stor utsträckning blod-hjärnbarriären och kan där verka sederande (exempelvis diphenhydramin), dessa antihistaminer kan även ha en antiemetisk effekt vid åksjuka (exempelvis promethazin). Andra antihistaminer har även affinitet för muskarinreceptorer vilket leder till en uttalad antikolinerg effekt med muntorrhet, dimsyn, förstoppning och urinretention (exempelvis terfenadin). Cetirizin är exempel på ett antihistamin som varken passerar blod-hjärnbarriären eller verkar antikolinergiskt i särskilt stor grad. (Rang *et al.*, 2007)

Behandling av sommareksem

Antihistaminer finns med som potentiell behandling mot sommareksem i facklitteratur inom hästmedicin även om resultatet inte alltid är tillfredsställande (Pascoe & Knottenbelt, 1999; Lloyd *et al.*, 2003). I Sverige finns för närvarande inga antihistaminer godkända till djur (FASSvet., 2011).

Ett problem med flera av antihistaminerna har visat sig vara den tveksamma biotillgängligheten vid oral administrering. Biotillgängligheten för fexofenadin var 2,6% (medelvärde) i en studie på fem ston (Olsén *et al.*, 2006) och för clemastin 3,4% (medianvärde) i en studie på sex hästar (Törneke *et al.*, 2003). I farmakokinetiska studier på cetirizin till häst har den absoluta biotillgängligheten inte kunnat beräknas, men artikelförfattarna (Olsén *et al.*, 2008) uppskattar dock att den är betydligt högre än fexofenadin och clemastin. Studien (Olsén *et al.*, 2008) visar att det med en rimlig dosering uppnås tillräckligt höga plasmakoncentrationer av cetirizin som ger fullständig effekt i den experimentella modell som användes.

Halveringstiden hos ett läkemedel påverkar hur länge substansen verkar i kroppen. Korta halveringstider kan medverka till kortare doseringsintervall för att substansen ska hållas över minsta effektiva koncentration under behandlingsperioden. När clemastin injicerades intravenöst observerades en mycket snabb initial fas följt av en terminal halveringstid på 5,4

timmar (Törneke *et al.*, 2003). Fexofenadin hade en terminal halveringstid på 2,4 timmar (Olsén *et al.*, 2006). Den låga biotillgängligheten av clemastin och fexofenadin gör dem olämpliga att administrera oralt, samtidigt som den korta halveringstiden skulle kräva intravenösa injektioner minst tre till fyra gånger per dygn för att upprätthålla en koncentration inom det terapeutiska fönstret (Törneke *et al.*, 2003; Olsén *et al.* 2006).

För att undersöka effekten av antihistaminerna i de experimentella studierna (Törneke *et al.*, 2003; Olsén *et al.*, 2006, 2007, 2008) injicerades hästarna med histamin intradermalt på sidan av halsen varpå ett väl avgränsat, svullet område uppstod, en så kallad kvaddel. Arean/diametern av detta område mättes sedan före och efter antihistamingivan för att undersöka om antihistaminet lyckats minska arean/diametern av kvaddeln. För att jämföra de olika antihistaminernas potens kontrolleras EC₅₀-värdena, det vill säga den plasmakoncentration som krävs för att uppnå hälften av den maximala minskningen av arean på kvaddeln (Tabell 1). EC₅₀-värdet hos fexofenadin var 16 ng/ml (Olsén *et al.*, 2006), för clemastin 3,3 ng/ml (Törneke *et al.*, 2003) och hos cetirizin 18 ng/ml (Olsén *et al.*, 2008).

Tabell 1. Biotillgängligheten (F) och plasmakoncentrationen då hälften av den maximala inhiberingen uppnåtts (EC₅₀) jämförs mellan tre antihistaminer

	Fexofenadin ¹	Clemastin ²	Cetirizin ³
F (%)	2,6%	3,4%	-
EC ₅₀ (ng/ml)	16	3,3	18

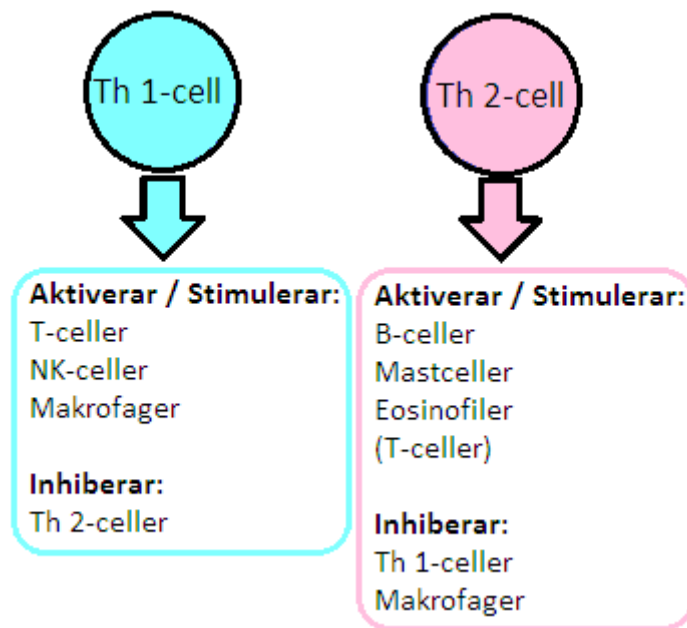
Tabell efter ²Törneke *et al.*, 2003; Olsén *et al.*, ¹2006, ³2008.

Artikelförfattarna (Olsén *et al.*, 2007, 2008) drog slutsatsen att cetirizin hade en fördelaktig farmakokinetik och god effekt kunde påvisas efter oral tillförsel två gånger dagligen i den experimentella studien. Trots detta kunde inte någon skillnad mellan cetirizin och placebo påvisas vid behandling av eksemhästar i en fältstudie (Olsén *et al.*, 2010).

Behandlingsalternativ

Forskning pågår för att utveckla ett allergenvaccin mot *Culicoides ssp* (Marti *et al.*, 2008). För att vaccinet ska fungera optimalt bör det inte generera ett immunsvaret med höga IgE-nivåer som ökar risken för en typ 1-överkänslighet. För att kontrollera vilket slags immunsvaret som triggas är T-hjälparcellerna (Th-cellerna) viktiga (Figur 3). Aktiveras Th 1-celler kommer det cellmedierade immunsvaret med makrofager och *natural killer cells* att verka mot allergenet. Stimuleras istället Th 2-celler aktiveras det antikroppsmedierade immunsvaret med en ökning av bland annat IgE. (Tizard, 2009)

Vid allergenvaccineringen är det ett Th 1-svar som ska uppnås, vilket kan göras genom till exempel DNA-vaccinering. Själva allergenet från *Culicoides ssp* ej är helt klarlagt, därför har man hittills testat DNA-vaccinering på häst med humant serumalbumin, för att se hur immunförsvaret reagerar (Ólafsdóttir *et al.*, 2008). Hästar som injicerades med detta DNA-vaccin svarade med ett mycket svagt immunsvaret som ej upphävde IgE-svaret.



Figur 3. Illustration över skillnaden mellan ett Th 1- respektive Th 2-svar, där Th 1-celler aktiverar det cellmedierade immunsvaret och Th 2-celler det antikroppsmedierade immunsvaret. (Figur efter Tizard, 2009)

Ett annat sätt att förbättra allergenvaccineringen är olika adjuvans (Marti *et al.*, 2008). Hästar som immuniserades med humant serumalbumin tillsammans med monofosforyl-lipid som adjuvans fick initialt ett starkt IgE-svar, men det var snabbt övergående. Den andra gruppen immuniserades tillsammans med aluminiumhydroxid och visade ett starkt, kvarstående IgE-svar.

En *review*-artikel av Cunningham & Dunkel (2008) tar upp nya potentiella behandlingar mot sommareksem på häst. Det föreslås bland annat att arakidonsyremetaboliternas roll vid sommareksem bör undersökas, eftersom medicinering med leukotrien D₄-receptorantagonister till viss del förbättrat tillståndet hos människor med atopisk dermatit. Atopisk dermatit liknar hästarnas sommareksem med höga IgE-nivåer i huden. Det finns också indikationer att en inhibering av den proinflammatoriska cytokinen *tumor necrosis factor-α* (TNF- α) mildrat symptomen av atopisk dermatit hos människa (Cunningham & Dunkel, 2008). *In vitro*-tester på makrofager från häst har visat att inhibering av det enzym som bildar TNF- α medför förändring av cytokinfrisättningen från cellen.

Ett annat sätt att reglera cytokinuttrycket är att inhibera syntesen av *nuclear factor of activated t-cells* (NF-AT) som reglerar mRNA-transkriptionen av cytokiner. Ciklosporin är en molekyl som förhindrar defosforyleringen av en cytoplasmisk komponent av NF-AT, vilket ger reducerad cytokinproduktion (Cunningham & Dunkel, 2008). Ciklosporin finns godkänt i Sverige som läkemedel till hund mot atopisk dermatit (FASSvet., 2011).

Forskning indikerar att aktivering av H₄-receptorer inducerar kraftig klåda. Medicinering med H₄-antagonister i ett försök på *knock out*-möss gav en klådstillande och antiinflammatorisk effekt. (Cunningham & Dunkel, 2008)

DISKUSSION

Denna litteraturstudie har som syfte att undersöka farmakologisk behandling till hästar med sommareksem. Glukokortikoidernas förmåga att lindra symptomen är något som verkar vara accepterat. Det inte finns särskilt många studier utförda på dess effekt, och de rekommenderas som behandling mot sommareksem i facklitteratur inom hästmedicin (Lloyd *et al.*, 1999; Pascoe & Knottenbelt, 2003; Scott & Miller, 2003). Den begränsande faktorn för behandling med glukokortikoider är istället bieffekterna. Fång är en i litteraturen ofta nämnd och fruktad biverkning av glukokortikoider, men fortfarande saknas vetenskaplig evidens för ett eventuellt samband. Andra viktiga biverkningar är påverkan på ACTH, kortisol och binjurar. I studien av Abraham *et al.* (2008) uppmättes en tydlig påverkan på kortisolinsöndringen trots en anmärkningsvärd låg koncentration (framförallt vid jämförelse av beredningarna tillgängliga här i Sverige) av dexametasonsalvan på 0,017%. Att den endogena kortisolkoncentrationen sjönk kraftigt redan efter en dags behandling bör tyda på att det sker en relativt snabb absorption av salvan genom huden till blodet (vilket också belyser vikten av att använda handskar när dessa salvor hanteras). Hästarna i denna studie var friska, det skulle vara intressant att även undersöka absorptionen genom inflammerad hud hos eksemhästar. Vid dermal applicering av glukokortikoider under långtidsbehandling uppstår ofta hudatrofi vid behandlingsområdet (Pascoe & Knottenbelt, 1999), vilket är ytterligare en anledning till att undvika långa behandlingstider.

Biotillgängligheten av oralt administrerade glukokortikoider var inget omskrivet problem i facklitteraturen (Lloyd *et al.*, 1999; Pascoe & Knottenbelt, 2003; Scott & Miller, 2003; Rang *et al.*, 2007) däremot fann Grady *et al.* (2010) en skillnad mellan fodrade hästar och hästar som gått utan mat 8 timmar innan oral administrering av dexametason. Biotillgängligheten var högre hos fastande hästar, vilket eventuellt kan påverka rekommendationerna om samtidig fodring vid oral dexametasonadministrering i framtiden.

Sommareksem förekommer på hästarna under den period som *Culicoides ssp* är aktiva, det vill säga från vår till höst. Det är därför aktuellt att behandla hästarna under flera månader, vilket gör att glukokortikoider inte är det bäst lämpade medlet att använda eftersom långtidsbehandlingarna ger biverkningar. Istället bör kanske glukokortikoider användas vid mer akuta tillstånd, när inget annat lyckats avhjälpa den värsta klådan.

Ciklosporin reglerar liksom glukokortikoider uttrycket av cytokiner och är godkänt för användning till hund med atopisk dermatit. Liksom glukokortikoider medför även ciklosporin biverkningar med bland annat ökad incidens av kliniskt märkbar malignitet (FASSvet., 2011). Akuttoxiciteten hos ciklosporin är dessutom högre än hos glukokortikoider som har ett mycket brett terapeutiskt fönster, vilket gör det tveksamt om ciklosporin är ett bättre behandlingsalternativ än glukokortikoider.

Studier på antihistaminer till häst visar i flera fall (Törneke *et al.*, 2003; Olsén *et al.*, 2006) på farmakokinetik som försvårar både oral och parenteral administrering. Den låga orala biotillgängligheten, 2,6% hos fexofenadin (Olsén *et al.*, 2006) och 3,4% hos clemastin (Törneke *et al.*, 2003), gör att dosen skulle behöva ökas avsevärt för att nå upp i terapeutiska plasmakoncentrationer. Polymorfism mellan raser och individer gör dock att dosökning inte är ett alternativ, eftersom individer med god absorption löper risk för mycket höga plasmakoncentrationer. Intravenösa injektioner av fexofenadin och clemastin för att mäta halveringstid visar på en snabb terminal fas, vilket medför att doseringsintervallen för intravenös administrering blir korta. Läkemedel som ska ges mer än två gånger per dag blir omständiga för djurägaren att hantera, dessutom är intravenösa injektioner uteslutet om hästen ska behandlas hemma. Fexofenadin och clemastin förefaller därför inte vara lämpliga substanser till behandling av häst. I fältförsöket med cetirizin till eksemhästar (Olsén *et al.*, 2010) var den beräknade lägsta plasmakoncentrationen 18 ng/ml, det vill säga EC₅₀-värdet som tidigare beräknats (Olsén *et al.*, 2008). Trots terapeutiska koncentrationer av cetirizin (>18 ng/ml) under hela dosintervallet kunde inte någon skillnad mellan placebo-hästarna och hästarna som behandlades med cetirizin påvisas. Varför cetirizin inte ger några behandlingsresultat hos eksemhästar kan ha många förklaringar. Det kan givetvis bero på bias i studien, till exempel hur allvarliga eksem hästarna hade, hur noggrant medicineringen hanterades av hästägarna och det faktum att olika veterinärer undersökte olika hästar (men samma veterinär utförde undersökningen före och efter behandlingen). Bortsett från eventuella bias är inte histamin den enda mediatorn som frisätts vid ett IgE-svar (Tizard, 2009), kanske andra inflammationsmediatorer spelar en större roll än vad som hittills förutsatts. En annan hypotes är att histaminet inte endast genom H₁-receptorn medierar ett inflammationssvar. H₄-receptorer verkar till exempel vara delaktiga i att inducera klåda (Cunningham & Dunkel, 2008).

Ett sätt att inte bara lindra symptomen, utan förebygga att de aldrig uppstår är genom specifik immunoterapi (allergenvaccinering). Olika adjuvans har genererat olika antikroppsprofiler i studier på häst (Marti *et al.*, 2008). Monofosforyl-lipid är att föredra framför aluminiumhydroxid eftersom ett övergående IgE-svar minskar risken för en typ 1-reaktion med histaminfrisättning jämfört med ett kvarstående IgE-svar. Fungerar en fördelaktig vaccinmodell med det korrekta allergenet är tanken att hästar som exporteras från Island ska immuniseras innan de lämnar landet (Marti *et al.*, 2008). Ytterligare ett användningsområde av allergenvaccinet kan vara att desensibilisera hästar som redan utvecklat sommareksem.

Sammanfattningsvis finns det fortfarande behov av nya farmakologiska behandlingar mot sommareksem hos häst. De klassiska läkemedelsklasserna glukokortikoider och antihistaminer har mycket bieffekter i ett nytta/risk-avseende respektive en för svag antiinflammatorisk effekt. Det nya greppet att utveckla specifik immunoterapi verkar lovande, men då krävs mer forskning för att finna det orsakande antigenet från *Culicoides ssp.*

LITTERATURFÖRTECKNING

- Abraham, G., Allersmeier, M., Gottschalk, J., Schusser, G.F., Hoppen, H.-O., Ungemach, F.R. (2008). The effects of dermal dexamethasone application on ACTH and both basal and ACTH-stimulated cortisol concentration in normal horses. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutic*, 32, 379-387.
- Cunningham, F.M., Dunkel, B. (2008). Equine RAO and IBH: Understanding the disease and uncovering possible new therapeutic approaches. *The Veterinary Journal*, 177, 334-344.
- Grady, J.A., Davis, E.G., KuKanich, B., Scherck, A.B. (2010). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexamethasone after oral administration in apparently healthy horses. *American Journal of Veterinary Research*, 71, 831-839.
- Lloyd, D.H., Littlewood, J.D., Craig, J.M., Thomsett, L.R. (2003). *Practical Equine Dermatology*. 1. uppl. Odder. Blackwell Publishing company.
- Läkemedelsindustriföreningen. (2011). *Farmaceutiska specialiteter i Sverige för veterinärmedicinskt bruk - FASSvet*. Stockholm (Läkemedelsindustriföreningen Service AB).
- Marti, E. *et al.* (2008). Report of the 3rd Havemeyer workshop on allergic diseases of the horse, Hólar, Iceland, June 2007. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 126, 351-361.
- Ólafsdóttir, G., Svansson, V., Ingvarsson, S., Marti, E., Torsteinsdóttir, S. (2008). In vitro analysis of expression vectors for DNA vaccination of horses: the effect of a Kozak sequence. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50 (44).
- Olsén, L., Ingvast-Larsson, C., Larsson, P., Broström, H., Bondesson, U., Sundqvist, M., Tjälve, H. (2006). Fexofenadine in horses: pharmacokinetics, pharmacodynamics and effect of ivermectin pretreatment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29, 129-135.
- Olsén, L., Ingvast-Larsson, C., Bondesson, U., Broström, H., Tjälve, H., Larsson, C. (2007). Cetirizine in horses: pharmacokinetics and effect of ivermectin pretreatment. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 30, 194-200.
- Olsén, L., Bondesson, U., Broström, H., Tjälve, H., Ingvast-Larsson, C. (2008). Cetirizine in horses: pharmacokinetics and pharmacodynamics following repeated oral administration. *The Veterinary Journal*, 177, 242-249.
- Olsén, L., Bondesson, U., Broström, H., Olsson, U., Mazogi, B., Sundqvist, M., Tjälve, H., Ingvast-Larsson, C. (2010). Pharmacokinetics and effects of cetirizine in horses with insect bite hypersensitivity. *Veterinary Journal*, "Article in Press".
- Pascoe, R.R.R., Knottenbelt, D.C. (1999). *Manual of Equine Dermatology*. 1. uppl. London. Harcourt Publishers Limited.
- Peroni, D.L., Stanley, S., Kollias-Baker, C., Robinson, N.E. (2002). Prednisone per os is likely to have limited efficacy in horses. *Equine Veterinary Journal*, 34, 283-687.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. (2007). *Rang and Dale's Pharmacology*. 6. uppl. Philadelphia. Churchill Livingstone.
- Riek, R. F. (1954). Studies on allergic dermatitis (Queensland itch) of the horse: the aetiology of the disease. *Australian Journal of Agriculture Research*, 5 (1), 109-129.
- Schäcke, H., Schottelius, A., Döcke, W.D., Strehle, P., Jaroch, S., Schmees, N., Rehwinkel, H., Hennekes, H., Asadullah, K. (2003). Dissociation of transactivation from transrepression by a

selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 227-232.

Scott, D.W., Miller, W.H. (2003). *Equine Dermatology*. 1. uppl. Philadelphia. Elsevier Science.

Sjaastad, Ø.V., Hove, K. Sand, O. (2003). *Physiology of Domestic Animals*. 1. uppl. Oslo. Scandinavian Veterinary Press.

Tanigawa, K., Nagase, H., Ohmori, K., Tanaka, K., Miyake, H., Kiniwa, M., Ikizawa, K. (2002). Species-species differences in glucocorticoidreceptor transactivation function upon binding with betamethasone-esters. *International Immuno pharmacology*, 2, 941-950.

Tizard, I.R. (2009). *Veterinary immunology – an introduction*. 8. uppl. St. Louis, Missouri. Saunders.

Törneke, K., Ingvast-Larsson, C., Pettersson, K., Bergvall, K., Hedeland, M., Bondesson, U., Broström, H. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clemastine in healthy horses. *Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26, 151-157.