

Aus der Medizinischen Kleintierklinik  
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Katrin Hartmann

Arbeit angefertigt unter der Leitung von  
Univ.-Prof. Dr. med. vet. Ralf S. Müller

# **Die Behandlung der feline atopischen Dermatitis**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

von  
Martina Ley  
aus Dillingen/Saar

München 2009

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Joachim Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Ralf S. Müller

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Karl Nuss

Tag der Promotion: 13.02.2010

Meinen Eltern

# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2. LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 ATOPIE .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 FELINE ATOPIE .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2.1 PATHOGENESE .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2.2 KLINIK.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2.3 DIAGNOSE .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.4 THERAPIEMÖGLICHKEITEN .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.4.1 ALLERGEN-SPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE</b>	
<b>(DESENSIBILISIERUNG, HYPOSENSIBILISIERUNG) .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.4.2 GLUKOKORTIKOIDE .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2.4.3 ANTIHISTAMINIKA .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.4.4 ESSENTIELLE FETTSÄUREN .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.4.5 ZYKLOSPORIN .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2.4.6 INTERFERONTHERAPIE .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 INTERFERON .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.1 AUFBAU VON INTERFERONEN .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.2 INTERFERON UND DIE WIRKUNG AUF ALLERGIEN.....</b>	<b>22</b>
<b>2.3.3 GRUNDLAGEN ZUM EINSATZ VON INTERFERON IN DER</b>	
<b>KLEINTIERMEDIZIN .....</b>	<b>23</b>

2.3.4 BISHERIGE STUDIEN ZUM EINSATZ VON INTERFERON BEI DER ALLERGIEBEHANDLUNG.....	25
3. MATERIAL UND METHODEN .....	28
3.1 RETROSPEKTIVE THERAPIESTUDIE .....	28
3.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN .....	28
3.1.2 DATENSAMMLUNG .....	29
3.2 PROSPEKTIVE INTERFERONSTUDIE .....	29
3.2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN .....	29
3.2.2 RANDOMISIERUNG UND VERBLINDUNG .....	31
3.2.3 STUDIENVERLAUF .....	31
3.2.4 STUDIENPROTOKOLL .....	32
3.2.5 STATISTISCHE ANALYSE .....	34
4. ERGEBNISSE .....	35
4.1 RETROSPEKTIVE THERAPIESTUDIE .....	35
4.1.1 PATIENTEN .....	35
4.1.2 THERAPEUTISCHER ERFOLG.....	36
4.1.2.1 VERWENDETE MEDIKAMENTE .....	36
4.1.2.2 LANGZEITMANAGEMENT .....	41
4.2 PROSPEKTIVE INTERFERONSTUDIE .....	44
4.2.1 PATIENTEN .....	44
4.2.2 ERGEBNISSE .....	45
5. DISKUSSION .....	46
5.1 RETROSPEKTIVE THERAPIESTUDIE .....	46
5.1.1 ALLGEMEINES.....	46

<b>5.1.2 GLUKOKORTIKOIDE .....</b>	<b>47</b>
<b>5.1.3 ZYKLOSPORIN .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1.4 ANTIHISTAMINIKA .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1.5 FETTSÄUREN.....</b>	<b>49</b>
<b>5.1.6 DESENSIBILISIERUNG .....</b>	<b>50</b>
<b>5.1.7 INTERFERONE .....</b>	<b>50</b>
<b>5.1.8 KOMBINATIONSTHERAPIE .....</b>	<b>51</b>
<b>5.1.9 ZUSAMMENFASSUNG RETROSPEKTIVE THERAPIESTUDIE .</b>	<b>52</b>
<b>5.2 PROSPEKTIVE INTERFERONSTUDIE .....</b>	<b>53</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>58</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>61</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>63</b>
<b>9. DANKSAGUNG .....</b>	<b>78</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASIT	Allergen- spezifische Immuntherapie
BID	Zweimal täglich
CPV	Canine Parvovirose
CD	Differenzierungscluster (engl.: Cluster of differentiation)
EG2- Zellen	Embryonale Keimzellen (engl.: Embryonic germ cells)
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay
Fcε RI	IgE- Fc- Rezeptor I
FIV	Feline Immunodeficiency Virus
FelV	Feline Leukemia Virus
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IU/ m <sup>2</sup>	International units/ Quadratmeter
KDa	Kilo Dalton
Kg	Kilogramm
LICAD	Lesional indices for canine atopic dermatitis
Mg	Milligramm
MU	Million units
PICAD	Pruritus indices for canine atopic dermatitis
RfeIFN	Rekombinantes felines Interferon
RAST	Radio allergo sorbent test

## **Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1: Behandlungsprotokoll für in die Studie eingeschlossene atopische Katzen (Seite 32)

Tabelle 2: Ausgang von Glukokortikoidtherapie bei Katzen mit atopischer Dermatitis sowie verwendete zusätzliche Medikamente (Seite 36)

Tabelle 3: Kombinationstherapie mit Fettsäuren (Seite 37)

Tabelle 4: Ausgang von Antihistamintherapie bei Katzen mit atopischer Dermatitis sowie verwendete zusätzliche Medikamente (Seite 37)

Tabelle 5: Wirkung von individuellen Antihistaminika auf feline atopische Dermatitis (Seite 39)

Tabelle 6: Therapie mit Desensibilisierung (Seite 40)

Tabelle 7: Dosierungen (Seite 43)



## 1. Einleitung

Allergien bei der Katze sind an Bedeutung stark zunehmend und werden immer häufiger in der Praxis vorgestellt (PROST 1998, SCOTT *et al.* 2001). 1982 wurde die atopische Dermatitis bei der Katze zum ersten Mal beschrieben (REEDY 1982). Sie stellt mit der Flohspeichelallergie den Hauptanteil der auftretenden Allergien bei der Katze dar (MULLER *et al.* 1989, PROST 1998, Mueller 2007). Es können jedoch auch gleichzeitig verschiedene Allergieformen auftreten (O'DAIR 1996, PROST 1998).

Bei fast allen atopischen Katzen ist Pruritus vorhanden (CARLOTTI 1988, CHALMERS 1994, SCOTT *et al.* 1993). Dieser kann lokal, v.a. an Kopf, Ohren und Nacken, oder generalisiert vorkommen. Zusätzlich zum Juckreiz können eine Reihe von kutanen Reaktionsmustern, wie die miliare Dermatitis, der Syndromkomplex des eosinophilen Granuloms mit indolentem Ulkus, eosinophilen Plaques und linearem Granulom, sowie die nicht entzündliche Alopezie auftreten. Auch schwerer Juckreiz von Kopf und Nacken mit sekundären traumatisch bedingten Hautläsionen wird beschrieben (BETTENAY 1991, CARLOTTI 1988, CHALMERS 1994, SCOTT 1986, SCOTT *et al.* 1993). Manche atopische Katzen können unter felinem Asthma leiden (CORCORAN *et al.* 1995).

Die Diagnose der atopischen Dermatitis erfolgt durch eine komplette Anamneseerhebung des Patienten, der klinischen Anzeichen und schliesslich aufgrund des Ausschluss der Differentialdiagnosen (MUELLER 2000, REEDY 1982, SCOTT *et al.* 1995, WILLEMSE 1992). Daher ist gegebenenfalls eine intensive Flohprophylaxe von mindestens vier bis sechs Wochen (BETTENAY 1991) zum Ausschluss der Flohspeichelallergie, eine Eliminationsdiät über sechs bis acht Wochen zum Ausschluss der

Futterunverträglichkeit (ROSSER 1993, SCOTT *et al* 1995), eine Pilzkultur zum Ausschluss der Dermatophytose, oberflächliche und tiefe Hautgeschabsel zum Ausschluss von Milben und eventuell Hautbiopsien zum Ausschluss anderer Erkrankungen infektiöser, immunmediierter oder neoplastischer Herkunft unabdingbar.

Die beste Therapie der Atopie ist sicherlich die Vermeidung der Allergene, was jedoch nicht immer durchführbar ist (BETTENAY 2000).

Eine andere Möglichkeit der Therapie ist die Desensibilisierung oder allergenspezifische Immuntherapie (ASIT) (SCOTT *et al* 1995). Die Erfolgsrate liegt bei ungefähr 70% (BETTENAY 1998, PROST 1992, REEDY 1997, SCOTT *et al.* 2001). Es kann jedoch acht bis zwölf Monate dauern bis sich erste Erfolge abzeichnen (BETTENAY 2000). Jedoch ist die Desensibilisierung alleine nicht immer erfolgreich. Daher sind andere Behandlungsmethoden entweder zur Unterstützung oder als Alternative notwendig (BETTENAY 1991).

Glukokortikoide werden häufig zur Behandlung der atopischen Dermatitis angewendet. Neben den oralen Glukokortikoiden wie Prednisolon, Prednison oder Methylprednisolon, deren Dosis man an die jeweilige Momentansituation bei jedem Patienten gut anpassen kann, werden auch Langzeitglukokortikoide wie Methylprednisolonacetat (Depot- Medrat) verabreicht. Diese haben jedoch den Nachteil, dass eine Dosisanpassung nur schwer möglich ist und Nebenwirkungen sehr viel häufiger auftreten (SCOTT *et al* 1993). Eine solche Therapie ist in Einzelfällen vertretbar, wenn pro Jahr nur wenige Injektionen notwendig sind und eine orale Gabe von Glukokortikoiden nicht möglich ist (BETTENAY 1991, SCOTT *et al* 1993). Mögliche Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden sind Polyphagie mit Stammfettsucht, Polyurie und Polydipsie, Diabetes mellitus, vermehrte Hautfragilität, Mammahypertrophie und auch Mammakarzinome (BETTENAY 1991,

MIDDLETON *et al* 1985, MUELLER 2005).

Antihistaminika wie Chlorpheniramin, Hydroxyzin oder Amitryptillin werden bei der Katze immer häufiger zur Behandlung der atopischen Dermatitis eingesetzt (EWERT 2001, MILLER 1990). Nebenwirkungen sind gering und äussern sich gelegentlich in Müdigkeit, Erbrechen oder Durchfall. Viele Antihistaminika sind nur in Tablettenform erhältlich. Für einige Katzenbesitzer ist jedoch die Eingabe von Tabletten nicht immer einfach.

Omega- 3 und Omega- 6 Fettsäuren haben in mehreren Studien bei atopischen Katzen bereits gute Ergebnisse erzielt (HARVEY 1991, MILLER 1993). Auch die Kombination von Fettsäuren mit Chlorpheniramin kann zur Bekämpfung der allergischen Symptome hilfreich sein (SCOTT *et al* 1995). Ausser gelegentlich Durchfall und Erbrechen sind bei der Anwendung von Fettsäuren nur selten Nebenwirkungen feststellbar.

Zyklosporin wird bei der atopischen Dermatitis des Hundes erfolgreich eingesetzt (OLIVRY *et al* 2003). Bei der Katze gibt es bereits erste Studien zur symptomatischen Behandlung atopischer Katzen mit Zyklosporin. Es ist jedoch zu beachten, dass Zyklosporin für Katzen noch nicht zugelassen ist (HARVEY 1991, MILLER 1993). Nebenwirkungen können geringer Appetit, Erbrechen und Durchfall sein (MUELLER 2003).

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit der atopischen Dermatitis bei Mensch und Hund stellen Interferone dar. Interferone sind Zytokine mit antiviralen, immunmodulierenden und antiproliferativen Wirkungen (HAYDEN 2001). In der Humanmedizin werden Patienten mit atopischer Dermatitis bereits mit Interferon-  $\gamma$  erfolgreich behandelt (JANG *et al.* 2000). Zwei weitere Studien zeigten, dass zum Einen canines rekombinantes Interferon- $\gamma$  und zum

Anderen felines rekombinantes Interferon-  $\omega$  hilfreich zur Therapie der caninen atopischen Dermatitis sein kann (CARLOTTI D 2004, IWASAKI *et al* 2006).

Eine erste Studie zur Behandlung von Juckreiz hervorgerufen durch atopische Dermatitis wurde 2004 mit sechs Katzen durchgeführt. Alle Katzen bekamen rekombinantes Omega Interferon des felinen Originaltyps (rFeIFN- $\omega$ ) in einer Monotherapie. Die Dosierung betrug fünf Millionen Einheiten subkutan dreimal pro Woche drei Wochen lang. Ausser einer Flohkontrolle waren während dieser Zeit keine anderen Medikamente erlaubt. Nach der Interferon-  $\omega$  Therapie reduzierten sich Läsionen und Juckreiz im Vergleich zu den Basalwerten um 62% bzw. 54%. Fünf Katzen zeigten eine gute Antwort, eine Katze sprach auf die Therapie nicht an (BENSIGNOR 2004).

Diese Dissertation besteht aus zwei Teilen. In einer retrospektiven Studie wurde die Erfolgsquoten von verschiedenen Medikamenten bei atopischen Katzen untersucht. Des Weiteren wurde in einer Plazebo-kontrollierten, doppelt verblindeten und randomisierten Studie versucht, herauszufinden, ob eine geringe Dosis von injiziertem rFeIFN- $\omega$  effektiv sein kann, um ein Rezidiv der klinischen Symptome der felinen atopischen Dermatitis zu verhindern.

## 2. Literaturübersicht

### 2.1 Atopie

Die atopische Dermatitis stellt weltweit ein grosses Problem dar. Circa zehn bis zwanzig Prozent aller Kinder leiden an Allergien, bei den Erwachsenen besteht eine Prävalenz von ein bis drei Prozent (SCHULTZ LARSEN 2002). Auffällig sind die Zunahme von Allergien in den Industrieländern und die geringe Prävalenz von allergischer Dermatitis in ländlichen Regionen von China, Osteuropa und Afrika (LEUNG *et al* 2003). Die veränderten Lebensstile und Umweltbedingungen spielen eine grosse Rolle bei der Ausbreitung atopischer Erkrankungen, einschliesslich der atopischen Dermatitis (SCHAFER 2000). Hier sind unter anderem eine sinkende Allergenkonzentration in den Haushalten, eine Zunahme von Schadstoffen, zurückgehende Familiengrössen, eine abnehmende mikrobielle Keimbelastungen, die Zunahme von antimikrobiellen Medikamenten, Infektionen in früherer Kindheit sowie veränderte Essgewohnheiten zu nennen (BOGUNIEWICZ *et al* 1998, MUTIUS VON 2000). Die meisten Patienten mit atopischer Dermatitis zeigen eosinophile Blutzellen in der Peripherie und eine erhöhte Serum-IgE-Konzentration. Periphere mononukleäre Blutzellen haben eine verminderte Fähigkeit, Interferon- $\gamma$  zu produzieren, was mit der erhöhten Serum-IgE-Konzentration korreliert (HIGASHI *et al.* 2001, LEUNG *et al* 2003). Auch beim Hund ist die Prävalenz der atopischen Dermatitis zunehmend. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen drei und 15% (CHAMBERLAIN 1974, REEDY 1997, SCOTT *et al.* 2001). Juckreiz bei Hunden in Verbindung mit hypersensitiven Reaktionen ist ein häufiger Vorstellungsgrund in der dermatologischen Praxis (LUND *et al.* 1999, SCOTT *et al* 1990).

## 2.2 Feline Atopie

Die atopische Dermatitis der Katze ist eine an Bedeutung stark zunehmende Erkrankung, die mit der Flohspeichelallergie den Hauptanteil der felines allergischen Dermatitis darstellt (MULLER *et al* 1989, PROST 1998, Mueller 2003). Es handelt sich hierbei um eine überschüssige Reaktion des Immunsystems auf in der Umwelt vorkommende Antigene (MULLER *et al* 1989, PROST 1993, REEDY 1997, SCOTT *et al* 1993). 1982 wurde die atopische Dermatitis der Katze zum ersten Mal beschrieben (REEDY 1982). Sie kann sich klinisch in Form verschiedener kutaner Reaktionsmuster wie der miliaren Dermatitis, dem eosinophilen Granulom oder der nichtentzündlichen Alopezie manifestieren. Die atopische Dermatitis geht häufig mit anderen Allergien einher (O'DAIR 1996). In einer Studie waren 73% der mit allergischen Hautkrankheiten vorgestellten Katzen atopisch, 45% flohspeichelallergisch und eine Futterunverträglichkeit spielte bei 23% der Katzen eine Rolle (PROST 1998). Nachfolgend werden die Pathogenese, Klinik, Diagnose und Therapie der felines atopischen Dermatitis zusammengefasst.

### 2.2.1 Pathogenese

In der Humanmedizin ist eine genetische Prädisposition für Atopie und atopische Dermatitis durch viele Veröffentlichungen nachgewiesen (BOGUNIEWICZ *et al* 1998). Auch beim Hund ist eine solche genetische Komponente durch ausgeprägte Rasseprädispositionen (REEDY 1997, SCHWARTZMAN 1984) sowie durch Zuchtversuche bestätigt (SOUSA & MARSELLA 2001). Bisher wurde bei der Katze noch keine Prädisposition für atopische Dermatitis bezüglich Rasse oder Geschlecht festgestellt. In einer Studie wird beschrieben, dass junge Katzen (im Alter von sechs Monaten bis zu zwei Jahren) häufiger betroffen sind (SCOTT 1986). Bei anderen Studien wiederum ist kein Zusammenhang bezüglich des Alters feststellbar (REEDY L.M. 1982).

Der feline atopischen Dermatitis liegt eine Typ I- Hypersensibilitätsreaktion zugrunde (BEVIER 1990, DE BOER *et al.* 1993, MEDLEAU 2001). Die Ähnlichkeit zwischen histologischen Befunden, Histaminkonzentrationen in der Haut und der allergischen Reaktion vom Soforttyp lässt auf eine vergleichbare Pathogenese für canine und feline atopische Dermatitis schliessen (ROOSJE 1995). Die Allergene binden an epidermale Langerhanszellen und werden so allergen- spezifischen T-Lymphozyten präsentiert (FOKKENS *et al.* 1990, LEUNG *et al.* 1987). Dadurch kommt es zur Bildung von allergen-spezifischen Th2-Zellen, welche die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 produzieren, was zu einer vermehrten Bildung von IgE und Mastzellen führt. IgE ist über den IgE-Rezeptor FcεRI fest an die Oberfläche von Mastzellen gebunden. Verknüpft ein Antigen zwei auf der Oberfläche von Mastzellen gebundene IgE Moleküle, kommt es zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Heparin, proteolytischen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen und zur akuten allergischen Reaktion. Hohe IgE-Konzentrationen, wie sie bei allergischen Erkrankungen vorkommen, können zu einer deutlichen Zunahme von FcεRI an der Oberfläche von Mastzellen und zu einer deutlich stärkeren IgE- vermittelten Freisetzung von chemischen Mediatoren und Zytokinen führen (JANEWAY 2002). Durch das vermehrte Vorhandensein von Th-2 Zellen und deren Ausschüttung von IL- 4 kommt es zu einer verminderten Bildung von Th-1 Zellen. TH1 Zellen produzieren IL-2, IFN-γ und TNF-α (MIDDLETON 1993), wodurch Entzündungsreaktionen gefördert werden.

1992 wurde im Katzenserum die Existenz von einem Protein mit funktionellen und physikochemikalischen Eigenschaften von IgE nachgewiesen (DE BOER *et al.* 1993). Katzen mit Allergien haben signifikant mehr Serumantikörper gegen Pollen-, Milben- und Flohallergene als gesunde Katzen, Katzen mit Krankheiten, die nicht die Haut betreffen beziehungsweise Katzen, bei denen Pruritus nicht weiter abgeklärt wird. Dies spricht für eine ausgeprägte Th2-Lymphozyten Immunantwort bei diesen allergischen Katzen, die durch eine vermehrte

Bildung von allergen- spezifischen IgG und IgE charakterisiert ist (FOSTER *et al.* 1997, O'DAIR 1996). Bei chronisch allergischen Läsionen von Hunden und Menschen wird jedoch auch eine vermehrte Bildung von Th1- Zellen gesehen (LEUNG *et al* 2003, NUTTALL 2002). Bei chronischen Läsionen kommt es zum Influx von weiteren Entzündungszellen. Diese Entzündung führt zu Juckreiz und bei vielen Katzen zu extensivem Selbsttrauma mit den damit verbundenen klinischen Veränderungen.

Der Auslöser für die allergische Reaktion sind sowohl saisonale als auch nicht-saisonale Allergene, wobei Reaktionen auf nicht saisonale Milbenantigene dominieren (CARLOTTI 1988). In einer Studie reagierten 50% der getesteten Katzen ausschliesslich auf nicht-saisonale Allergene, 48% sowohl auf saisonale als auch auf nicht saisonale Allergene (PROST 1993). Das am häufigsten positiv getestete nicht saisonale Allergen ist *Dermatophagoides farinae* (80% der positiv getesteten Hautreaktionen), gefolgt von *Dermatophagoides pteronyssinus* (46%).

### 2.2.2 Klinik

Eine Reihe von kutanen Reaktionsmustern, wie die miliare Dermatitis, der Syndromkomplex des eosinophilen Granuloms mit indolentem Ulkus, eosinophilen Plaques und linearem Granulom, die nicht- entzündliche Alopezie und die Dermatitis des Kopf- und Nackenbereichs können durch atopische Dermatitis verursacht werden (BETTENAY 1991, CARLOTTI 1988, CHALMERS 1994, SCOTT 1986, SCOTT *et al* 1993).

Bei nahezu allen Katzen mit atopischer Dermatitis ist Juckreiz vorhanden (CARLOTTI 1988, CHALMERS 1994, SCOTT *et al* 1993). Die Ausnahme sind der indolente Ulkus und das eosinophile Granulom, welche nur selten mit Juckreiz verbunden sind. Die spezifischen Symptome bei atopischen



Katzen konnten aus mehreren klinischen Studien anhand von 60 Katzen ausgewertet werden. Dabei zeigten 43% Alopezie mit Pruritus, bei 27% der atopischen Katzen war die miliare Dermatitis vorherrschend und das eosinophile Granulom konnte bei 25% der Katzen festgestellt werden. Bei fünf Prozent der Katzen zeigte sich eine Kombination aus verschiedenen Syndromen (CHALMERS 1994, MCDOUGAL 1986, PROST 1998, REEDY 1982).

Die miliare Dermatitis zeichnet sich klinisch durch eine erythematöse, papuläre Dermatitis aus, welche von zahlreichen hirsekerngrossen Krusten bedeckt ist und lokal an Rücken, Kopf und Nacken feststellbar ist oder generalisiert sein kann (GROSS 1986 ). Die Läsionen sind oft nur schwer zu sehen, bei der Palpation des Tieres jedoch leicht erkennbar. Pruritus kann sehr variabel sein (MCDOUGAL 1986).

Der indolente Ulkus (auch eosinophiler Ulkus genannt) beschreibt kutane, mukokutane oder auch in der Maulschleimhaut vorkommende Läsionen. Meist befinden sich diese unilateral an der Oberlippe. Die Läsionen sind gut abgegrenzt, rot- braun, alopezisch und mit erhabenem Rand. Schmerzhaftigkeit und Pruritus sind meist nicht vorhanden. Bei eosinophilen Plaques handelt es sich um einzelne bis mehrere Plaques im Bereich des Abdomens oder der Innenseite der Oberschenkel. Die Läsionen sind gut abgegrenzt, erhaben, rund bis oval, rot und nässend und haben einen Durchmesser von 0,5-7cm. Pruritus ist hier ein charakteristisches Merkmal. Das lineare Granulom kommt hauptsächlich am kaudalen Oberschenkel vor, manchmal findet man es auch in der Maulhöhle oder an anderen Körperstellen. Es finden sich gut abgegrenzte, erhabene, harte, gelbliche bis rosafarbene Plaques die eine lineare Form zeigen. Juckreiz kommt selten vor (FOSTER 2003, MCDOUGAL 1986).

Die nicht-entzündliche Alopezie besteht häufig auf den Oberschenkeln, dem Abdomen und der Flanke (MCDOUGAL 1986). Pruritus kann lokal, vor allem an Kopf, Ohren und Nacken, oder generalisiert vorkommen. Viele Besitzer berichten nicht von Juckreiz, da sich einige Katzen nur lecken oder kratzen, wenn sie unbeobachtet sind. Bei anderen Katzen äussert sich der Juckreiz nur in sehr starkem Putzverhalten. Daher wird durch nichtentzündliche Alopezie charakterisierte atopische Dermatitis nicht selten als psychogene Alopezie fehldiagnostiziert.

Traumatische Läsionen, verursacht durch schweren Juckreiz des Kopfes und Nackens sind gekennzeichnet durch ausgedehnte und grossflächige Krusten, Exkorationen, Papeln und lokale Alopezie. Diese können vor allem um die Augen, an den konvexen Seiten der Pinnae und an den mukokutanösen Übergängen der Lippen vorkommen (RACHOFISKY 1988).

Manche atopische Katzen können unter felinem Asthma leiden (CORCORAN *et al.* 1995, PADRID 1999). Felines Asthma ist eine Atemwegserkrankung und besteht klinisch aus immer wiederkehrenden Episoden von Husten, keuchendem Atem und auch Atemnot. Es liegt eine Typ-I Hypersensitivität vom Soforttyp auf inhalierte Allergene vor.

### 2.2.3 Diagnose

Die Diagnose der atopischen Dermatitis erfolgt durch eine komplette Anamneseerhebung, der klinischen Anzeichen und des Ausschlusses aller Differentialdiagnosen (MUELLER 2000, REEDY 1982, SCOTT *et al* 1995, WILLEMSE 1992).

Als Ursachen der miliaren Dermatitis müssen die Differentialdiagnosen atopische Dermatitis, Flohspeichelallergie, Futtermittelunverträglichkeit, Insektenüberreaktion, Ektoparasitenbefall und die Dermatophytose in Betracht gezogen werden (GROSS 1986, SCOTT 1986). Insbesondere bei etwas älteren Katzen sind auch Neoplasien wie der Mastzelltumor oder immunbedingte Krankheiten wie Pemphigus foliaceus mögliche Differentialdiagnosen.

Der Komplex des eosinophilen Granuloms kann durch eine Flohspeichelallergie, atopische Dermatitis oder Futtermittelunverträglichkeit verursacht werden (FOSTER 2003). Auch idiopathische Formen des eosinophilen Granuloms kommen vor. Eine genetische Komponente wird hier vermutet (POWER 1995).

Bei der symmetrischen Alopezie kommen wieder die Flohbissallergie, Futterunverträglichkeit sowie atopische Dermatitis als Ursachen in Frage. Weitere Differentialdiagnosen sind die psychogene Alopezie und Dermatophytose, ganz selten auch einmal endokrine Störungen sowie Demodikose (BETTENAY 1991, CONROY 1982, SCOTT 1984). Auch die Alopecia areata zeigt sich klinisch mit fokalen oder multifokalen, nichtentzündlichen kahlen Stellen (SCOTT 1984). *Cheyletiella blakei* verursacht dorsale Alopezie, die in seltenen Fällen mit sehr geringer Schuppenbildung, Krusten und Juckreiz assoziiert sein kann. Somit stellt dies eine weitere Differentialdiagnose dar (PARADIS 1990).

Für den Juckreiz an Kopf und Nacken können neben der atopischen Dermatitis und Futterunverträglichkeit *Otodectes cynotis*, *Notoedres cati* und Herbstgrasmilben (*Trombicula* spp) eine mögliche Ursache sein. Auch Medikamentenüberreaktionen sind möglich (RACHOFISKY 1988).

Bestehen Krusten an Gesicht und den Ohren, muss an Autoimmunerkrankungen wie Pemphigus foliaceus und Lupus erythematoses gedacht werden. Diese können gelegentlich mit Juckreiz verbunden sein (BETTENAY 1991). Andere Differentialdiagnosen für Pruritus können Neoplasien (SUSANEK 1983), intestinale parasitäre Hypersensitivität (z.B. mit Ascariden, Kokzidien, Hakenwürmern, Bandwürmern und Peitschenwürmern) (MORIELLO 1991, MULLER *et al* 1989) oder bakterielle Follikulitis sein (BETTENAY 1991).

Milben werden durch oberflächliche und tiefe Geschabsel ausgeschlossen. Ein Befall mit Demodexmilben, welche bei der Katze selten und in der Regel auf Grund einer anderen Primärerkrankung vorkommen, lässt sich durch ein tiefes Geschabsel nachweisen (STOGDALE 1982). Durch ein oberflächliches Geschabsel können Hinweise auf *Notoedres cati*, Ohrmilben oder Cheyletiellen gegeben werden. Jedoch kann bei einem negativen Ergebnis gerade bei Ohr- und Raubmilben ein Befall nicht ausgeschlossen werden. Grundsätzlich sollten im Verdachtsfall mehrere Geschabsel genommen werden, um die Chance eines positiven Geschabsels zu erhöhen. Bei tiefen Hautgeschabseln sollten kapilläre Blutungen zu sehen sein. Ein Quetschen oder Pressen der Haut mit Daumen und Zeigefinger erhöht die Trefferquote.

Oberflächliche Geschabsel sollten grossflächiger erfolgen, das Abschaben des auf die Haut aufgetragenen Paraffinöls ist allerdings in der Regel ausreichend.

Ein Trichogramm ist hilfreich bei Katzen mit nichtentzündlicher Alopezie, welche sich nach Angabe des Besitzers nicht vermehrt lecken. Man entnimmt mit einer Klemme oder einer Pinzette eine geringe Anzahl von Haaren und bewertet diese unter dem Mikroskop. Sind die Haarspitzen abgebrochen, handelt es sich entweder um eine Dermatophytose oder die Katze leckt sich die Haare aus. Bei spitz zulaufenden Haarspitzen ist eher an seltene Krankheiten wie endokrine Störungen oder telogenes Effluvium zu denken. Wenn die Konturen einzelner Haarschäfte sich nicht mit glatten Rändern darstellen, sondern durch Anhaftung von kleinen rundliche Strukturen undeutlich erscheinen, handelt es sich möglicherweise um Pilzsporen.

Zur Diagnose einer Dermatophytose, verursacht durch *Mikrosporum canis*, *Mikrosporum gypseum* oder *Trichophyton mentagrophytes*, dienen ferner die Pilzkultur und die Wood'sche Lampe. Die Wood-Lampe emittiert nicht-sichtbare ultraviolette Strahlung vom Typ A (Wellenlänge 365 nm), welches bestimmte Erreger bzw. Ablagerungen in den erkrankten Hautarealen zu einer sichtbaren, fluoreszierenden Lichtemission anregt. 50% der *Mikrosporum canis* Stämme fluoreszieren unter der Wood'schen Lampe aufgrund von Pteridin, einem Tryptophanmetabolit, den der Pilz produziert. Die Pilzkultur von betroffenen Haaren und Schuppen ist der einzige Weg einen Dermatophytonbefall sicher zu identifizieren.

Hautbiopsien dienen dem Ausschluss von infektiösen, immunmedierten und neoplastischen Erkrankungen und können einen Hinweis auf Allergien geben. Es sollte möglichst jede Hautveränderung biopsiert werden. Zur Stanzbiopsie gibt es Stanzen mit vier, sechs oder acht Millimeter Durchmesser. An allen Körperstellen ausser Gesicht, Ohren und Pfoten sollten die grössten Stanzen Anwendung finden. Bei Biopsien am Kopf und an den Pfoten sollte eine Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. Wird an Rumpf, Hals oder an den proximalen Gliedmassen biopsiert, kann auch eine leichte Sedation mit Lokalanästhesie ausreichen. Die Stanze

wird senkrecht auf die Hautoberfläche aufgesetzt und kontinuierlich in eine Richtung gedreht. Das Biopat wird dann an der Basis vorsichtig mit einer Pinzette gefasst, abgeschnitten, in eine Formalinlösung gegeben und an einen Dermatopathologen eingeschickt. Eine Allergie zeigt sich als hyperplastische, perivaskuläre Dermatitis. Beim indolenten Ulkus sieht man histologisch eine hyperplastische, ulzerative superfizielle und fibröse Dermatitis. Es kommt zur Infiltration von Plasmazellen, neutrophilen Granulozyten, Monozyten und gelegentlich auch von eosinophilen Granulozyten. Charakteristisch für das lineare Granulom ist eine noduläre Dermatitis mit einer granulomatösen Entzündung, degenerierten Kollagenfasern und in einigen Fällen auch dem Einströmen von eosinophilen Granulozyten. Bei eosinophilen Plaques ist die Epidermis hyperplastisch und spongiös und es kommt zu einem massiven Eindringen von eosinophilen Granulozyten in die Dermis (FOSTER 2003, MCDOUGAL 1986). Die feline miliare Dermatitis ist histopathologisch charakterisiert als perivaskuläre Dermatitis mit Hyperplasie und Spongiose, der Infiltration von Neutrophilen, mononukleären Zellen, Eosinophilen und Mastzellen sowie kleinen serozellulären Krusten (MCDOUGAL 1986).

Um eine Flohspeichelallergie auszuschliessen, ist es sinnvoll, eine rigorose Flohkontrolle über eine Periode von mindestens vier bis sechs Wochen durchzuführen (BETTENAY 1991). Dabei sollten auch Partnertiere mit einem passenden Antiparasitikum behandelt werden. Bei Flohbefall ist zusätzlich eine Umgebungsbehandlung der Aufenthaltsplätze der Tiere zu empfehlen. Eine Eliminationsdiät über mehrere Wochen ist die einzige Art, eine Futterunverträglichkeit zu diagnostizieren (ROSSER 1993, SCOTT *et al* 1995). Hierfür muss über sechs bis acht Wochen eine Proteinquelle gefüttert werden, welche die Katze noch nie vorher erhalten hat. Hat die Katze nach einigen Wochen keine Sekundärinfektion mehr und es sind ohne Medikamente weder Juckreiz noch Läsionen vorhanden, beweist eine Provokation mit dem alten Futter die Futtermittelunverträglichkeit durch erneutes Auftreten von Juckreiz. Der

Zeitraum, in welchem erneut Symptome auftreten, reicht von 15 Minuten bis zu zehn Tagen (ROSSER 1993, ZIMMER 2008).

Vor der Diagnose einer Umweltallergie sollte man immer zunächst die Flohspeichelallergie und die Futtermittelunverträglichkeit ausschliessen, da die klinische Symptomatik bei der Katze die selbe ist.

Beim Hund wurden im Intrakutantest insbesondere gegenüber Milben falsch positive Reaktionen beschrieben (GRIFFIN 1990). Auch bei der Katze ist die Gefahr gegeben, dass eine Futtermittelunverträglichkeit ohne Eliminationsdiät übersehen und durch einen falsch positiven Hauttest die Katze fälschlicherweise desensibilisiert wird. Die Diagnose darf also nicht alleine über den Intrakutantest gestellt werden (MUELLER 2003).

Über den Intrakutantest bei der Katze wurde zum ersten Mal 1982 berichtet (REEDY 1982). Durch diesen Test können die Allergene bestimmt werden, auf die atopische Katzen reagieren. Die intradermalen Injektionen sind bei Katzen technisch schwieriger durchzuführen als bei Hund oder Pferd, da diese eine sehr dünne Haut haben (BETTENAY 2000). Eine Sedierung ist bei der Durchführung des Tests zu empfehlen, da die endogene Ausschüttung von Kortisol bei Katzen schon durch den

Stress der Fixation die Testresultate beeinflussen können (BETTENAY 2000, SCHLEIFER *et al* 2003). Die Injektionen werden an der lateralen Thoraxwand vorgenommen. Reedy beschreibt die Hautreaktion als flache, ausgeweitete Quaddel mit geringer oder keiner Rötung (REEDY 1982). Intrakutantests bei der Katze sind schwieriger durchzuführen als beim Hund, da die Quaddeln schlechter zu interpretieren sind. Zusätzlich erschweren nicht standardisierte Allergenkonzentrate die Beurteilung des Tests (BETTENAY 2000, SCHLEIFER *et al* 2003). Kommerzielle

serologische Allergietests (RAST, ELISA) zeigen noch keine zufriedenstellenden Ergebnisse. In einer Studie wurden die Ergebnisse des Intrakutantests mit einem kommerziellen serologischen Allergietest (ELISA) bei atopischen Katzen verglichen. Es wurde kein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen festgestellt (FOSTER *et al.* 1997). Allerdings berichtet eine weitere Studie über zufriedenstellende Ergebnisse bei allergen-spezifischer Immuntherapie nach Durchführung eines Serumtests (HALLIWELL 1997).

## **2.2.4 Therapiemöglichkeiten**

Die beste Therapie wäre sicherlich die Vermeidung der Allergene. Dies ist jedoch selten durchführbar. Einige nicht saisonale Allergene, wie Wolle oder Federn, können eventuell aus der Umgebung des Tieres entfernt werden.

### **2.2.4.1 Allergen-spezifische Immuntherapie (Desensibilisierung, Hyposensibilisierung)**

Die Allergen-spezifische Immuntherapie ist bisher die einzige spezifische Behandlungsmöglichkeit der atopischen Dermatitis (SCOTT *et al.* 1995). Sie stellt eine sichere und wirksame Therapie für die feline atopische Dermatitis dar. Die Erfolgsrate liegt bei mehr als 70% (BETTENAY 1998, PROST 1992, REEDY 1997, SCOTT *et al.* 2001).

Für die Immuntherapie wird aufgrund des Intrakutantest ein individuell auf den Patienten zugeschnittener Allergenextrakt hergestellt (BETTENAY 2000). Zur Induktion wird zunächst über einen bestimmten Zeitraum ein sich graduell vergrößerndes Volumen subkutan injiziert. In einer Pilotstudie mit vier Katzen wurde auch schon die Durchführung einer Rush-Immunotherapie beschrieben, bei der die Allergene in aufsteigender



Dosierung über einen Tag bis zur Erhaltungsdosis injiziert wurden (TRIMMER *et al.* 2005). Bei der anschliessenden Erhaltungstherapie wird ein für den Patienten ideales Volumen in bestimmten Intervallen injiziert. Dabei sollte das Intervall und die Injektionsmenge dem Patienten angepasst werden. Kriterien zur Änderung dieser Parameter sind vermehrter oder verminderter Juckreiz vor oder nach jeder Injektion. Es kann acht bis zwölf Monate dauern bis sich erste Erfolge abzeichnen (BETTENAY 2000).

#### **2.2.4.2 Glukokortikoide**

Glukokortikoide sind zur Behandlung der Atopie bei der Katze weit verbreitet und bringen insbesondere in der akuten Phase der Erkrankung gute Ergebnisse. Jedoch benötigen Katzen eine höhere Dosis für eine zufriedenstellende Wirksamkeit als Hunde (BETTENAY 2000). Orale Glukokortikoide sollten bevorzugt eingesetzt werden, da deren Dosierung besser an den Patienten und die jeweilige Momentansituation angepasst werden kann. Hierfür gibt es die kurz wirksamen Komponenten wie Prednisolon, Prednison oder Methylprednisolon in einer Dosierung von 1-2 mg/kg/Tag bis zur Remission. Danach wird die Dosis auf das nötige Minimum vermindert (SCOTT *et al.* 1993). Auch Langzeitglukokortikoide wie Methylprednisolon-acetat (Depot- Medrat) (5mg/kg s.c. oder i.m.) können injiziert werden. Diese Therapieform hat den grossen Nachteil, dass eine Dosisanpassung nicht möglich ist und Nebenwirkungen sehr viel häufiger auftreten als bei oraler Therapie. In der Regel sind in Studien schwerwiegende Nebenwirkungen bei Langzeitinjektionen und viel seltener bei oraler Glukokortikoidgabe aufgetreten (SCOTT 1982). Eine solche Therapie ist aber in Einzelfällen vertretbar, wenn pro Jahr nur drei bis fünf Injektionen notwendig sind und eine orale Gabe von Glukokortikoiden nicht möglich ist (BETTENAY 1991, SCOTT *et al.* 1993). Mögliche Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden sind Polyphagie mit Stammfettsucht, Polyurie und Polydipsie, Diabetes

mellitus, vermehrte Hautfragilität, Mammahypertrophie sowie auch Mammakarzinome (BETTENAY 1991, MIDDLETON *et al* 1985, MUELLER 2005).

#### **2.2.4.3 Antihistaminika**

Antihistaminika sind Blocker oder Antagonisten von auf verschiedenen Zellen gefundenen H1- Rezeptoren (MULLER *et al* 1989, REEDY 1997). Alle H1- Blocker haben antihistaminische, anticholinerge, sedative und lokal anästhetische Effekte (SCOTT *et al* 1993). Beim Hund werden nichtsteroidale Entzündungshemmer routinemässig zur Behandlung von chronischem Juckreiz eingesetzt (OLIVRY *et al* 2003). Eine Studie von 1990 ergab, dass Chlorpheniraminmaleat (2mg 2x täglich), ein H1 Blocker, bei 75% der atopischen Katzen erfolgreich eingesetzt werden konnte (MILLER 1990). Die Nebenwirkungen sind gering, bei einigen Katzen tritt leichte Müdigkeit auf. Weitere Behandlungsmöglichkeiten mit Hydroxyzine (10mg q12h) und Amitryptillin (5mg q12h) sind möglich (MILLER 1990). Das Medikament Histacalmin (Virbagen) ist in Frankreich für Kleintiere zugelassen. Es setzt sich aus 1mg Chlorpheniramin und 25 mg Hydroxyzin zusammen. Dieses Präparat wird sehr erfolgreich beim Hund eingesetzt (EWERT 2001).

#### **2.2.4.4 Essentielle Fettsäuren**

Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren sind potente Modulatoren der Prostaglandin- und Leukotrien- Synthese (MILLER 1989). Sie reduzieren die entzündungsfördernden Eicosanoide (wie z.B. Arachnoidonsäure), fördern die entzündungshemmenden Eicosanoide (wie z.B. Prostaglandine) und sind Bausteine für eine optimale epitheliale Barrierefunktion. Ausser gelegentlichem Durchfall und Erbrechen sind bei der Anwendung von Fettsäuren nur sehr selten Nebenwirkungen

feststellbar (SCOTT *et al* 1993). Omega- 3 und Omega- 6 Fettsäuren haben in mehreren Studien bereits gute Ergebnisse erzielt (HARVEY 1991, MILLER 1993). Harvey behandelte Katzen mit papulokruster Dermatitis mit unterschiedlichen Kombinationen von Nachtkerzenöl und Fischöl. Nachtkerzenöl allein, beziehungsweise in Kombination mit Fischöl, brachten hier die besten Ergebnisse (HARVEY 1993).

Eine in-vitro Studie mit peripheren mononukleären Zellen von Hunden mit atopischer Dermatitis untersuchte den Einfluss verschiedener mehrfach ungesättigter Fettsäuren allein und in Kombination. Die Kombination von Gamma- Linolensäure, Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure zeigte eine effektivere Wirkung in Bezug auf die Verminderung der T-Zellproliferation, als die einzelnen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (STEHLE 2007). Eine weitere Studie zeigte, dass die Kombination von Fettsäuren mit Chlorpheniramin zur Bekämpfung der allergischen Symptome hilfreich sein kann (SCOTT *et al* 1995).

#### **2.2.4.5 Zyklosporin**

In der Veterinärmedizin wird Zyklosporin bisher bei Perianalfisteln (WELSH 2001) und bei der atopischen Dermatitis des Hundes erfolgreich eingesetzt (OLIVRY *et al* 2003). In einer Pilotstudie mit zehn Katzen zeigten sich auch Erfolge bei der symptomatischen Behandlung atopischer Katzen mit Zyklosporin. 40% der Katzen mit Pruritus, 57% der Katzen mit Alopezie und 60% der Katzen mit Erythem zeigten gute bis exzellente Ergebnisse auf die Therapie (NOLI *et al* 2006). Jedoch ist zu beachten, dass Zyklosporin für Katzen noch nicht zugelassen ist. Zyklosporin hemmt die T-Zellaktivität und die Synthese von verschiedenen Zytokinen, besonders von Interleukin-2. Zudem hemmt es auch die T-Zell Proliferation und die Bildung von zytotoxischen Lymphozyten. Zusätzlich kann Zyklosporin die Mastzellen- und IgE- vermittelte Reaktionen vom

Sofort- und Spättyp durch Unterdrückung eines durch Calcium vermittelten Signals hemmen (FOSTER 2003).

Bei der Katze können durch eine allergische Hauterkrankung ausgelöste eosinophile Granulome mit einer Dosis von 5- 10mg/kg Zyklosporin 1x täglich behandelt werden (FOSTER 2003). Bevor mit der Therapie begonnen wird, sollte jedoch der FIV- und FeLV- Status des Patienten überprüft werden. Nebenwirkungen können geringer Appetit, Erbrechen und Durchfall sein (MUELLER 2003).

#### **2.2.4.6 Interferontherapie**

Interferone gehören zur Klasse der Zytokine und sind potente Immunproteine mit antiviralen, immunmodulierenden und antiproliferativen Wirkungen (HAYDEN 2001).

In einer Studie von Jang wurden 51 Personen mit atopischer Dermatitis mit IFN- $\gamma$  behandelt. Sowohl Patienten mit niedrig dosiertem als auch Patienten mit höher dosiertem IFN- $\gamma$  wurden im Vergleich zur Plazebo-Gruppe signifikant besser. In der frühen Phase der Therapie war eine höhere Dosis effektiver, zur Erhaltungstherapie war die geringere Dosis ausreichend (JANG *et al.* 2000).

Iwasaki verglich die Anwendung von rekombinantem caninen Interferon- $\gamma$  mit einem topischen Antihistaminikum (Diphenhydramin) bei Hunden mit atopischer Dermatitis über einen Zeitraum von vier Wochen. Subkutanes Interferon zeigte bessere Ergebnisse als lokales Diphenhydramin (IWASAKI *et al* 2006).

In einer weiteren offenen Studie wurden 20 atopische Hunde mit felinem rekombinanten Omega Interferon in einer Dosis von 1 MU/kg subkutan, dreimal wöchentlich für drei Wochen behandelt. Nach sechs Wochen waren die Tiere um 50-60% besser. Diese Studie zeigte, dass zumindest bei erstmaliger kurzer Behandlung IFN-  $\omega$  hilfreich zur Therapie der caninen atopischen Dermatitis sein kann (CARLOTTI 2004).

## 2.3 Interferon

### 2.3.1 Aufbau von Interferonen

Interferone bestehen je nach Typ aus 143-174 Aminosäuren. Ihr Molekulargewicht beträgt zwischen 15-27 kDa.

Interferone werden nach dem Ort ihrer Synthese, ihrer Struktur, ihrer Grösse und der Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren in zwei Klassen unterteilt: Typ I- Interferone, zu denen Alpha-, Beta- und Omega-Interferone gehören, und Typ II- Interferone wie Interferon- gamma.

Wie alle Zytokine interagieren Interferone mit spezifischen Oberflächenrezeptoren unterschiedlicher Zellen. Induktoren der Interferone sind Viren (Typ I- Interferone), bestimmte Lipopolysaccharide (IFN-  $\beta$ ), Mitogene und Antigene (Typ II- Interferone) (TEMMLER 2002).

Alle Interferone erfüllen im Wesentlichen drei Funktionen: sie wirken antiviral, antiproliferativ, dienen als Signalüberträger bei der Interaktion von Lymphozyten und wirken als Immunmodulatoren. Bei den Typen  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\omega$  überwiegt die antivirale Wirkung, während beim Interferon-  $\gamma$  die immunmodulatorische Wirkung im Vordergrund steht.

In der Humanmedizin nehmen Interferon- Therapien einen hohen Stellenwert ein und werden bei Hepatitis B und C, Infektionen mit dem Human Immunodeficiency Virus, multipler Sklerose und verschiedenen Tumorerkrankungen eingesetzt.

### **2.3.2 Interferon und die Wirkung auf Allergien**

T-Zellen sind massgeblich an der Entwicklung chronisch allergischer Beschwerden beteiligt und sind darüber hinaus auch für die Regulation der Bildung von IgE und Mastzellen verantwortlich. Ob eine T-Zelle eine zellmedierte oder humorale Antwort auslöst, hängt von ihrer Zugehörigkeit zur Th1- oder zur Th2-Klasse ab.

Die Th1- und die Th2-Zellen unterscheiden sich durch die gebildeten Zytokine, mit deren Hilfe die T-Zellen die Funktion anderer Zellen regulieren. Während Th2-Zellen hauptsächlich die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 bilden und damit die allergische Reaktion unterstützen, wird von den Th1-Zellen Interferon-  $\gamma$  gebildet, welches eine zell- medierte Immunantwort fördert. Die von den T-Zellen gebildeten Zytokine unterstützen dabei nicht nur das Wachstum ihres eigenen Typs, sondern wirken gleichzeitig der Bildung der jeweils anderen T-Zellunterart entgegen. Dabei blockiert Interferon-  $\gamma$  die Entstehung von Th-2 Zellen dadurch, dass die Synthese von IL-4 aus undifferenzierten, antigen- stimulierten T- Zellen gehemmt wird.

Mastzellen sind Abwehrzellen des Immunsystems. Zahlreich im Bindegewebe enthalten, machen sie eingedrungene Organismen und Stoffe unschädlich. Bei Kontakt mit allergieauslösenden Substanzen setzen sie die Hormone Histamin und Heparin frei, die unangenehme Hautreizungen auslösen. Die Kontrolle von Mastzellen ist daher ein wichtiger Schritt bei der Heilung von Allergien und entzündlichen

Krankheiten wie Arthritis, multiple Sklerose und Herzleiden (RYAN 2005). Das hormonähnliche Molekül Interferon-  $\gamma$  kann Mastzellen so umprogrammieren, dass diese absterben (RYAN 2005). Eine hohe Konzentration von Interferon-  $\gamma$  kann also die Entwicklung von Mastzellen blockieren und damit Allergien vorbeugen.

### **2.3.3 Grundlagen zum Einsatz von Interferon in der Kleintiermedizin**

Etwa zeitgleich mit dem Einsatz der Interferone in der Humanmedizin in den 90er Jahren gab es erste Studien in der Veterinärmedizin über Interferon. 1993 kamen aus Japan die ersten Berichte zur Herstellung von felinem Interferon (UEDA *et al.* 1993). Mitte der 90er Jahre wurden erste in vitro- Studien publiziert, die den Einfluss des Interferons auf die Replikationsrate feliner enteropathogener Viren und die Wachstumshemmung von Interferon auf aus caninen Tumoren stammenden Zelllinien untersuchten (MOCHIZUKI *et al.* 1994, TATEYAMA 1997). Die Zulassung des rekombinanten felinen IFN- $\omega$  erfolgte erst Ende der 90er Jahre. Bei einer Feldstudie in Japan, an der 45 private Tierkliniken mit insgesamt 245 felinen Probanden mit Verdacht auf eine feline Calicivirus- Infektion teilnahmen, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den mit IFN-  $\omega$  behandelten Katzen und der Kontrollgruppe festgestellt werden (UCHINO 1999). In Europa machte Ishiwata eine experimentelle Studie mit Interferon an mit caninem Parvo-Virus infizierten Hunden (ISHIWATA *et al.* 1998). Die Ergebnisse waren so hervorragend, dass eine rasche Zulassung des felinen IFN-  $\omega$  für den Hund bei CPV- Erkrankung erfolgte. Auch eine in Frankreich durchgeführte plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Behandlung der an CPV erkrankten Hunde mit IFN-  $\omega$  ergab deutliche Unterschiede in der Mortalitätsrate zugunsten der Hunde, die mit IFN-  $\omega$  behandelt wurden (DE MARI 2003).

Bei der Katze wurde 2000 eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie zum Einsatz von rekombinantem feline IFN- $\omega$  an FeLV- und FIV- positiven, klinisch kranken Katzen durchgeführt. In der IFN- Gruppe konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebensrate festgestellt werden. Jedoch starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes von zwei Monaten 52% der Probanden (MAYNARD 2000).

Eine weitere Studie befasst sich mit dem Einfluss von rekombinantem, feline Omega- Interferon auf die chronische Gingivostomatitis der Katze. Hierbei verbesserte sich das Wohlbefinden von 18 der 20 Patienten deutlich (ZETNER 2004).

Interferon- Omega ist zugelassen für den Einsatz bei der Parvovirose des Hundes und zur Behandlung von Katzen ab einem Alter von neun Wochen, die mit FeLV und /oder FIV in einem nicht terminalen Stadium infiziert sind (Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht, EMEA/V/C/061).

Nebenwirkungen sind transiente Hyperthermie, Vomitus, geringgradige, transiente Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Keinesfalls darf während der Behandlung eine Impfung vorgenommen werden, trächtige und laktierende Tiere sind von der Behandlung auszuschliessen.



### 2.3.4 Bisherige Studien zum Einsatz von Interferon bei der Allergiebehandlung

Jang veröffentlichte 2000 eine Studie über den therapeutischen Effekt zweier unterschiedlicher Dosen IFN- $\gamma$  zur Behandlung der atopischen Dermatitis und die Einlagerung inflammatorischer Zellen in den Läsionen. Dabei wurden 51 Patienten mit atopischer Dermatitis mit IFN- $\gamma$  behandelt. 20 Patienten bekamen eine Dosis von  $0,5 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>, 21 erhielten  $1,5 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup> und zehn Patienten bekamen ein Plazebo. Die Injektionen erfolgten subkutan dreimal pro Woche zwölf Wochen lang. Jang kam zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zu der Plazebo- Gruppe sowohl die Patienten aus der weniger hoch dosierten Gruppe als auch die Patienten aus der höher dosierten Gruppe signifikant besser wurden. Der schnellere klinische Erfolg wurde in der höher dosierten Gruppe gesehen. Immunhistologisch wurde eine statistisch signifikante Reduktion in der läsionalen Expression von CD25- und EG2- Zellen gefunden. Jang demonstrierte mit dieser Studie eine sichere und effektive Therapie bei Patienten mit atopischer Dermatitis und zeigte, dass in der frühen Phase der Therapie eine höhere Dosis effektiver ist. Zur Erhaltungstherapie ist die geringere Dosis jedoch ausreichend (JANG *et al.* 2000).

Eine Studie in der Humanmedizin befasste sich 2003 erfolgreich mit der Behandlung von Kortikosteroid- resistentem Asthma mit einer geringen Dosis von Interferon- $\alpha$  (SIMON *et al.* 2003). Hier steht die Erkenntnis im Vordergrund, dass durch die Interferon- $\alpha$  Behandlung eine gesteigerte Fähigkeit der peripheren Blut- T- Zellen besteht, Interferon- $\gamma$  zu bilden. Dadurch beeinflusst auch die Interferon- $\alpha$  Gabe die Produktion von Th1- Zytokinen und steht damit der Bildung von Th-2 Zytokinen entgegen (PARRONCHI *et al.* 1996).

In der Veterinärmedizin führte Iwasaki 2006 folgende Studie durch. Er verglich die Anwendung von rekombinantem caninem Interferon-  $\gamma$  mit einem topischen Antihistaminikum (Diphenhydramin) bei Hunden mit atopischer Dermatitis über einen Zeitraum von vier Wochen. Als Kriterium zur Beurteilung benutzte er Juckreiz, Rötung und Alopezie. In die Studie eingeschlossen waren 92 atopische Hunde aus 18 Tierkliniken in Japan, von denen 63 Interferon bekamen und 29 Diphenhydramin. Interferon-  $\gamma$  wurde subkutan einmal täglich drei Tage die Woche für vier Wochen gegeben. Die Verbesserungsrate der Beurteilungskriterien war in der Interferon- Gruppe signifikant höher als in der Diphenhydramin- Gruppe (IWASAKI *et al* 2006).

In einer anderen offenen Studie wurden 20 atopische Hunde mit felinem rekombinantem Omega Interferon in einer Dosis von 1 MU/kg subkutan, dreimal wöchentlich für drei Wochen behandelt. Es sollte sich zeigen, ob dieses Typ I- Zytokin in der Lage ist, die bei Allergien mit einer Überexpression von IL-4 und einer vermehrten IgE Produktion einhergehende vorherrschende TH-2- Typ- Antwort zu beeinflussen. Es wurden Läsionen (Erythem, Exkoration, Lichenifizierung) und Pruritus vor Therapiebeginn, nach der Behandlung (Tag 21) und drei Wochen später (Tag 42) beurteilt, anhand „Lesional indices for canine atopic dermatitis“ (LICAD) und „Pruritus indices for canine atopic dermatitis“ (PICAD). Dies sind Punktesysteme, welche die Ausdehnung und den Schweregrad der Hautläsionen (anhand von Erythem, Exkoration und Lichenifikation in zwölf anatomischen Regionen) und von Pruritus (in sechs verschiedenen Regionen) bewerten. An Tag 21 zeigte sich eine signifikante Verbesserung, an Tag 42 waren die Werte im Vergleich zu den Basiswerten um 50-60% besser. Diese Studie ergab, dass eine einmalige, kurzdauernde Interferon-  $\omega$  hilfreich zur Therapie der caninen atopischen Dermatitis sein kann (CARLOTTI 2004). Bei Zweitkontakt mit dem felinen Interferon- $\omega$  besteht jedoch die Gefahr der Antikörper- Bildung.

Die einzige Studie über die Behandlung der atopischen Dermatitis der Katze mit Interferon- $\omega$  wurde 2004 mit sechs Katzen, die an Pruritus im Gesichtsbereich litten, durchgeführt. Alle Katzen bekamen als Monotherapie 5 MU rekombinantes Interferon- $\omega$  subkutan dreimal pro Woche für drei Wochen. Läsionen und Pruritus wurden vor und nach der Behandlung (Tag 21) anhand eines Punktesystems bewertet. Sowohl Pruritus als auch Läsionen verringerten sich um 54 und 62% im Vergleich zu den Basalwerten. Fünf Katzen zeigten gute Ergebnisse. Bei einer Katze konnte keine Verbesserung festgestellt werden (BENSIGNOR 2004).

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Retrospektive Therapiestudie**

##### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Bei dieser Studie wurde eine Auswertung der Behandlung von Katzen mit atopischer Dermatitis vorgenommen, die in einer tierärztlichen Überweisungspraxis vorgestellt wurden. Katzen jeglichen Geschlechts und Alters wurden in die Studie einbezogen. Bei der Erstvorstellung aller Patienten wurde eine umfassende Anamnese erhoben, in welcher der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns mit Verlauf, Symptomen und Behandlung festgehalten wurde. Daraufhin wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt. Die Diagnose der atopischen Dermatitis erfolgte basierend auf Anamnese, Untersuchung sowie dem Ausschluss von relevanten Differentialdiagnosen. Zum Ausschluss von Flohbissallergie und von anderen Ektoparasiten wurden alle Katzen mehrere Male mit einem Ektoparasitikum behandelt. Bakterielle Sekundärinfektionen wurden nach klinischer und zytologischer Diagnose mit Antibiose therapiert. Bei Verdacht auf Dermatophytose wurde eine Pilzkultur eingereicht. Bei älteren Katzen mit Verdacht auf Hautneoplasien oder immun-medierten Hautkrankheiten wurde eine Hautbiopsie zur Diagnose herangezogen.

Eine Eliminationsdiät wurde bei 37 von 78 Katzen durchgeführt und damit die Ätiologie der atopischen Dermatitis eindeutig auf Umweltantigene zurückgeführt. Bei den anderen Katzen war es nicht möglich, eine aussagekräftige Eliminationsdiät vorzunehmen, daher könnten bei deren atopischer Dermatitis auch Futterantigene beteiligt gewesen sein.

### **3.1.2 Datensammlung**

Die symptomatische Behandlung der atopischen Dermatitis umfasste verschiedene Medikamente wie zum Beispiel Glukokortikoide, Zyklosporin, verschiedene Antihistaminika, Fettsäuren oder Interferon. Bei Katzen, bei denen ein Intrakutantest durchgeführt wurde, erfolgte die Therapie mittels Desensibilisierung mit einem Extrakt aus für die Krankheit als relevant identifizierten Antigenen. Bei den eingeschlossenen Katzen wurden Signalment, klinische Symptomatik, sowie angewandte Therapien, deren Dosierungen und deren Erfolg notiert.

### **3.2 Prospektive Interferonstudie**

Diese Studie war Plazebo-kontrolliert, doppelt verblindet und randomisiert.

#### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Atopische Katzen jeglicher Rasse oder Geschlechts wurden in die Studie aufgenommen. Die Diagnose der atopischen Dermatitis basierte auf vorangegangener Historie, klinischen Anzeichen und Ausschluss von Differentialdiagnosen. Alle Katzen wurden zunächst mit einem Antiparasitikum behandelt, um Ektoparasiten auszuschliessen. Weiter wurden sie mit einer sechswöchigen Eliminationsdiät gefüttert, um eine Futterunverträglichkeit auszuschliessen. Alle Katzen hatten eine negative Pilzkultur.

Atopische Katzen, die gleichzeitig eine Flohspeichelallergie hatten, wurden eingeschlossen, wenn die Flohspeichelallergie durch eine spezielle insektizide Therapie adäquat behandelt wurde. Sekundäre bakterielle Infektionen wurden sachgemäss vor Beginn der Studie behandelt. Vor Einschluss in die Studie war eine Einverständniserklärung

des Besitzers erforderlich. Katzen jünger als sechs Monate durften nicht an der Studie teilnehmen. Katzen mit vorliegenden Erkrankungen oder physiologischen Gegebenheiten wie Laktation oder Trächtigkeit, bei denen die Anwendung von Kortikosteroiden kontraindiziert war oder spezielle Vorsichtsmassnahmen bestanden, durften ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen werden.

Katzen die in den letzten zwei Wochen mit Antihistaminika oder topischen Medikamenten, innerhalb der letzten vier Wochen mit Fettsäuren oder oralen Glukokortikoiden, oder innerhalb der letzten acht Wochen mit Depotglukokortikoiden oder Zyklosporin A behandelt wurden, durften nicht an der Studie teilnehmen. Eine allergen- spezifische Immuntherapie war erlaubt, wenn diese mindestens ein Jahr vor Eintritt in die Studie begonnen wurde und an dem Protokoll während der Studie nichts geändert wurde. Gleichzeitig gegebene Medikamente ohne entzündungshemmende oder immunmodulierende Wirkung wie z.B. Herzwurmprophylaxe oder anti- epileptische Medikamente waren erlaubt.

Katzen, bei denen vom Protokoll abgewichen wurde, mussten von der Studie ausgeschlossen werden.

Kam es zu einer hochgradigen Otitis externa, oder war eine andere medizinische Therapie als Ohrreinigung mit Epi- Otic® (Virbac S.A.) erforderlich, durften die Katzen nicht mehr weiter an der Studie teilnehmen. Der Ausschluss galt auch für Katzen, bei denen es zu einer bakteriellen Infektion kam und die ein orales Antibiotikum brauchten. Katzen bei denen der klinische Score nach Phase I der Studie  $\geq$  zehn war, durften nicht in Phase II der Studie übergehen.

### 3.2.2 Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierungsliste war geheim und wurde beim Studiensponsor aufbewahrt. Jeder neuen Katze, welche die Einschlusskriterien erfüllte, wurde eine Fallnummer und ein dazugehöriger Umschlag zugeteilt. Der Umschlag beinhaltete eine Karte, auf der ein Buchstabe geschrieben war (A, B, C, D), welcher für die jeweilige Ampulle und die Tablette stand, die gegeben wurden. Zwei Buchstaben wurden der Gruppe I zugeordnet und zwei der Gruppe II. Zu jedem Umschlag gehörte auch eine beschriftete Box, um die zur Injektion vorbereiteten Spritzen aufzubewahren.

### 3.2.3 Studienverlauf

Katzen beider Gruppen bekamen eine Woche lang 0,5mg Dexamethason (Dexoral ®) zweimal täglich, in der zweiten Woche 0,5mg Dexamethason einmal täglich und in der dritten Woche 0,5mg Dexamethason jeden zweiten Tag. In Gruppe I bekamen die Katzen Interferon Omega (Interferon Omega, Virbagen, Frankreich) subkutan in einer Dosis von 1MU zehnmal in einer Zeitspanne von sechs Monaten (siehe Besuche und Behandlungstabelle) injiziert. In Gruppe II bekamen die Katzen Plazebo Injektionen, bestehend aus einer 0,9 % Kochsalzlösung und Virbagen Omega ® Arzneimittelträger, nach einem identischen Protokoll (siehe Besuche und Behandlungstabelle).

Tabelle 1: Behandlungsprotokoll für in die Studie eingeschlossene atopische Katzen

D0	D3	D7	D14	D21	D35	D56	D90	D120	D150	D180
W0		W1	W2	W3	WS	W8				
M0					M1	M2	M3	M4	M5	M6
Inj 1	Inj 2	Inj 3	Inj 4	Inj 5	Inj 6	Inj 7	Inj 8	Inj 9	Inj 10	Besuch 7
Besuch1	Besitzer	Besitzer	Besitzer	Besuch 2	Besuch 3	Besuch 4	Besuch 5	Besuch 6	Besitzer	
Fipronil spot -on					Fipronil spot -on	Fipronil spot-on	Fipronil spot-on	Fipronil spot-on	Fipronil spot-on	
1 Tablette (0.5mg Dexamethason) q 12h	1 Tablette (0.5mg Dexa- methason) q 24h	1 Tablette (0.5mg Dexa- methason) q 48h								

### 3.2.4 Studienprotokoll

Die zehn Injektionen wurden an Tag null vorbereitet. Eine 10 MU Ampulle wurde mit 1,2 ml Verdünnungslösung hergestellt. Zehn Insulinspritzen wurden mit je 0,1ml gefüllt und enthielten entweder 1 MU Interferon oder Plazebo. Eine dieser Spritzen wurde für die erste Injektion verwendet, die restlichen neun wurden eingefroren. Vorzugsweise sollten die Injektionen in der Klinik vom Untersucher gegeben werden. War dies nicht möglich, konnten die Injektionen zwei, drei und vier vom örtlichen Tierarzt gegeben werden. Teilnehmende Katzen und deren Partnerkatzen bekamen während der Studie eine Ektoparasitenprophylaxe mit einem Fipronil- Spot On Präparat (Frontline, Merial).



Die ersten drei Wochen beinhaltete Phase I der Studie, in der die Katzen mit Injektionen und Dexamethason- Tabletten behandelt wurden. Danach schloss sich Phase II an, während dieser nur noch Injektionen gegeben wurden.

Bei jedem Kontrollbesuch wurden fünf Typen von Läsionen (Erythem, Granulom, Erosion/Ulkus, Krusten, Alopezie) in sechs verschiedenen Regionen (linke Gesichtshälfte, rechte Gesichtshälfte, ventraler und dorsaler Nacken, Rücken, Bauch, linker und rechter Oberschenkel) vom Untersucher beurteilt. Dabei wurden Punkte von null (nicht vorhanden), eins (nur bei der genauen Untersuchung sichtbar), zwei (leicht zu sehen bei der Untersuchung, jedoch nicht aus der Ferne) bis drei (hochgradig verändert und aus der Ferne zu sehen) vergeben.

Eine Punktezahl von  $<10$  war nötig, um in Phase II überzutreten, eine Punktezahl  $> 20$  in Phase II führte zum Studienausschluss. Bei jedem Kontrollbesuch wurde der Juckreiz vom Besitzer anhand einer 10 cm langen visuellen analogen Skala beurteilt. Daraufhin wurde der Juckreiz umgewandelt in eine numerische Punktezahl. Nebenwirkungen wurden festgehalten und beschrieben.

Bewertungsparameter waren Zeit des Wiederauftretens und der Schweregrad der Symptome.

### 3.2.5 Statistische Analyse

Die subjektive Beurteilung des Juckreizes, aufgeführt durch die graphische Skala, wurde quantifiziert und die Normalverteilung anhand des Kolmogorov- Smirnov Testes überprüft. Gleichzeitig wurde die Punktevergabe der Läsionen auf Normalverteilung der Daten beurteilt. Eine Intention-to-treat Analyse, bei der der letzte Wert bis zum Ende der Studie fortgeschrieben wurde, wurde angewendet, um Missinterpretationen auf Grund von frühzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Katzen zu vermeiden. Die Daten wurden über einen bestimmten Zeitraum mittels ANOVA verglichen. Gruppenmittelwerte wurden über den Tukey- Kramer Multiple Comparison Test verglichen.

Nicht parametrische Daten wurden anhand des Kruskal- Wallis Test beurteilt.

Pruritus- und Läsionenreduktion während der ersten drei Wochen der Behandlung wurden in einem gepaarten t- Test verglichen. Die Pruritus - und Läsionenscores wurden am Ende der Studie zwischen den zwei Gruppen mit einem Mann- Whitney Test verglichen. Ein P- Wert von  $P < 0,05$  wurde als signifikant betrachtet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Retrospektive Therapiestudie

#### 4.1.1 Patienten

78 Katzen mit atopischer Dermatitis, vollständigen Karteikarteneinträgen und vorhandenem Follow-up in Form von Wiederholungsuntersuchungen wurden in die Studie eingeschlossen.

Von diesen waren 31 männlich kastriert, sechs männlich intakt, 36 weiblich kastriert und fünf weiblich intakt. Das Durchschnittsalter betrug 5,8 Jahre. Unter den verschiedenen Rassen waren 50 Kurzhaarkatzen, sieben Langhaarkatzen, sieben Abessinier, drei Burmakatzen, vier Perserkatzen und jeweils eine Orientalische, eine Main Coon, eine Tonkanese, eine britisch Kurzhaar, eine Devon Rex, eine Himalayan und eine Chinchilla- Katze.

Als klinische Symptome war bei nur einer Katze Juckreiz ohne traumatische Sekundärläsionen präsent. 27 Katzen zeigten miliare Dermatitis (vier davon mit fokalen Ulzerationen), bei 25 Katzen dominierte der Juckreiz an Kopf und Nacken, der in der Regel mit traumatischer Alopezie, Exkoriationen, Ulzera und Krusten einherging. Elf Katzen hatten eine nichtentzündliche Alopezie und bei zehn Katzen war ein indolenter Ulkus vorhanden (bei einer dieser Katzen zusätzlich zur Oberlippe auch am Gaumen, bei allen anderen an der Oberlippe). Jeweils eine Katze wurde mit Pododermatitis, Schuppen und epidermalen Kollaretten vorgestellt, eine Katze zeigte zum Juckreiz Husten und Niesen. Juckreiz war bei 51 Katzen prominent, bei 27 Tieren fiel den Besitzern der Juckreiz nicht auf. Die verschiedenen Läsionen traten an unterschiedlichen Stellen auf. Hauptsächlich an Nacken und Kopf (n=54), gefolgt von Bauch (n=17) und Beinen (n=15). Der Rücken war bei zwölf Katzen betroffen, und dreimal traten Läsionen an Schulter und Achseln auf.

## 4.1.2 Therapeutischer Erfolg

### 4.1.2.1 Verwendete Medikamente

32 Katzen wurden mit Glukokortikoiden behandelt, bei 16 Katzen (50%) waren diese als alleinige Therapie erfolgreich (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Ausgang von Glukokortikoidtherapie bei Katzen mit atopischer Dermatitis sowie verwendete zusätzliche Medikamente

Glukokortikoide insgesamt	32
erfolgreich alleine	16
in Kombination mit Antihistaminika	9
in Kombination mit Antihistaminika und Fettsäuren	2
In Kombination mit Antihistaminika und Desensibilisierung	1
In Kombination mit Interferon	2
In Kombination mit Desensibilisierung	1
nicht erfolgreich	1

Zyklosporin wurden bei sechs von sechs Katzen erfolgreich als Therapeutikum eingesetzt, einmal davon in Kombination mit einer Desensibilisierung.

Die Gabe von Fettsäuren konnte bei 23 Katzen beurteilt werden. Bei sieben Katzen stellten die Besitzer jedoch keine merkliche Besserung fest und die Therapie wurde abgebrochen. Fettsäuren als alleinige Therapie waren nicht zu bewerten, da sie immer in Kombination mit anderen Medikamenten gegeben wurden (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Kombinationstherapie mit Fettsäuren

Therapeutikum und Fettsäuren	Anzahl behandelter Katzen
Chlorpheniramin und Fettsäuren	6
Dexchlorpheniramin und Fettsäuren	5
Cyproheptadin und Fettsäuren	2
Promethazin und Fettsäuren	1
Azatidin- Maleat und Fettsäuren	1
Chlorpheniramin, Vetaraxoid, Desensibilisierung und Fettsäuren	1

**Tabelle 4:** Ausgang von Antihistamintherapie bei Katzen mit atopischer Dermatitis sowie verwendete zusätzliche Medikamente

Antihistaminikum allein erfolgreich	27
Antihistaminikum in Kombination mit Fettsäuren erfolgreich	14
Antihistaminikum in Kombination mit Glukokortikoiden erfolgreich	9
Antihistaminikum in Kombination mit Fettsäuren und Glukokortikoiden erfolgreich	2
Antihistaminikum und Desensibilisierung erfolgreich	2
Antihistaminikum und Desensibilisierung und Glukokortikoide erfolgreich	1
Antihistaminika nicht erfolgreich	16

71 Katzen wurden mit Antihistaminika, entweder allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten behandelt. Bei 15 Katzen mussten jedoch unterschiedliche Antihistaminika angewendet werden, ehe eines erfolgreich war. Letztlich führte bei 55 Katzen ein Antihistaminikum allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten zur Besserung der klinischen Symptome (Tabellen 4 und 5).

**Tabelle 5:** Wirkung von individuellen Antihistaminika auf feline atopische

## Dermatitis:

Anti-histaminikum	Behandelte Katzen	Erfolg allein	Erfolg in Kombination mit anderen Medikamenten	Prozent Erfolg %	Nebenwirkungen
Chlorpheniramin	45	12	3 (in Kombination mit Desensibilisierung) 3 (in Kombination mit Glukokortikoiden) 6 (in Kombination mit Fettsäuren)	27	2xSedation 1xHypersalivation
Dexchlorpheniramin	21	6	2 (Kombination mit Glukokortikoiden) 5 (Kombination mit Fettsäuren) 1 (Kombination mit Desensibilisierung)	29	
Promethazin	14	7	1 (Kombination mit Fettsäuren)	50	1xSedation
Cyproheptadin	11	4	2 (Kombination mit Fettsäuren)	36	1xDiarrhoe, 1xPolyphagie, 1xVerhaltensveränderung
Hydroxizin	7		1 (in Kombination mit Glukokortikoiden)	0	
Cetirizin	8	2		25	
Loratidin	4		1 (Kombination mit Glukokortikoiden)	0	
Diphenylpyralin	3	1		33	1xHypersalivation 1xErbrechen
Azatinmaleat	2		1 (Kombination mit Fettsäuren)	0	
Diphenhydramin	1	1		100	
Vetaraxoid	4	1	3 (Kombination mit Piriton)	25	

Anmerkung: Vetaraxoid = Prednisolon 5mg und Hydroxizin 10mg

In Tabelle 5 wurde betrachtet, ob mindestens ein Antihistaminikum zur Therapie herangezogen werden konnte. Es wurde nicht unterschieden, ob mehrere Antihistaminika bei einer Katze verwendet wurden.

Eine Desensibilisierung nach erfolgtem Intrakutantest wurde in 27 Fällen vorgenommen, wobei nur acht Besitzer diese Therapie als fehlgeschlagen beurteilten und nicht weiter fortführten. 74% der Besitzer setzten die Desensibilisierung auf Grund einer deutlichen Besserung der Symptome bei ihren Katzen langfristig fort, bei 33% dieser Katzen half die Desensibilisierung sogar als alleinige Therapie. Nur eine Katze zeigte Nebenwirkungen in Form eines anaphylaktischen Schocks nach der dritten Injektion. Die Therapie wurde dennoch fortgesetzt.

**Tabelle 6:** Therapie mit Desensibilisierung

	Anzahl behandelter Katzen
Desensibilisierung	9
Desensibilisierung und Dexchlorpheniramin	2
Desensibilisierung und Chlorpheniramin	2
Desensibilisierung und Chlorpheniramin und Glukokortikoide	2
Desensibilisierung und Vetaraxoid und Chlorpheniramin	2
Desensibilisierung und Glukokortikoide	1
Desensibilisierung und Zyklosporin	1
Desensibilisierung nicht erfolgreich	8



Auch Interferon alpha wurde bei sechs Katzen angewendet und war in zwei Fällen erfolgreich. Eine Katze zeigte zunächst eine deutliche Besserung der Symptome, nach einem Rückfall erbrachte das Interferon jedoch keine Wirkung mehr. Bei einer Katze half Interferon gut zur Behandlung des indolenten Ulkus an der Lippe, der am Gaumen reagierte jedoch nicht auf die Interferontherapie. Bei einer Katze zeigte sich zwar eine Besserung, jedoch konnte Interferon keine vollständige Remission herbeiführen, diese Katze wurde zusätzlich mit Glukokortikoiden behandelt. Eine Katze zeigte zwar eine Besserung auf die Behandlung der entzündlichen Alopezie mit Interferon und Glukokortikoiden, diese Besserung liess sich aber letztendlich auf die Glukokortikoide zurückführen.

#### **4.1.2.2 Langzeitmanagement**

In die Beurteilung des therapeutischen Langzeitmanagement wurden 41 Katzen einbezogen, deren Therapie über einen längeren Zeitraum (zwei Monate bis zu vier Jahren, Mittelwert 10,9 Monate) zur Linderung der Symptomatik führte. Neun Katzen erhielten ausschliesslich eine Desensibilisierung, fünf Katzen bekamen nur Zyklosporin, drei wurden mit Antihistaminika behandelt, zwei der Patienten erhielten ausschliesslich Glukokortikoide, zwei nur Interferon und eine Katze erhielt Fettsäuren.

In Kombination wurden die Medikamente wie folgt angewendet: Vier der Katzen wurden mit Glukokortikoiden und Antihistaminika behandelt. Drei Katzen bekamen Glukokortikoide, Antihistaminika und Desensibilisierung sowie eine Katze zusätzlich Fettsäuren. Sieben Katzen bekamen eine Kombination aus Antihistaminika und Fettsäuren und drei Katzen Antihistaminika und Desensibilisierung. Zyklosporin wurde bei einer Katze in Kombination mit einer Desensibilisierung verwendet.

Drei Katzen wurden im Langzeitmanagement gesondert aufgeführt.

Eine Katze zeigte eine Linderung der allergischen Symptome über einen Zeitraum von sechs Monaten durch eine Behandlung mit einem Antihistaminikum und einer Desensibilisierung. Bei dem Auftreten erneuter Läsionen am Ohrrand wurde Pemphigus diagnostiziert und die Katze von nun an mit Glukokortikoiden behandelt. Sie war damit über einen Zeitraum von zwei Jahren beschwerdefrei.

Eine Katze mit indolentem und palatinalen Ulkus wurde zunächst mit Interferon behandelt. Nachdem auf diese Therapie jedoch nur der indolente Ulkus rückgängig war, wurde die Katze mit Zyklosporin behandelt und sie wurde symptomlos.

Eine Katze mit indolentem Ulkus wurde zunächst sieben Monate erfolgreich mit Interferon behandelt. Sie bekam dann jedoch ein Rezidiv und wurde danach erfolgreich mit Antibiotika behandelt.

**Tabelle 7: Dosierungen**

Medikament	Dosierung	
Terfenadin	10mg- 30mg/ Katze	q 12 h
Hydroxizin	5-10mg/ Katze	q 12 h
Promethazin	0,2-2mg/kg	q 24 h
Dexchlorpheniramin	0,1-0,5mg/kg	q 12 h
Cetirizin	1mg/kg	q 24 h
Loratadin	0,5mg/kg	q 24 h
Chlorpheniramin	0,1-0,5mg/kg	q 12 h
Cyprohepatadin	0,1-0,5mg/kg	q 12 h
Diphenylpyralin	0,1-0,2mg/kg	q 12 h
Zyklosporin	5mg/ kg	q 24 h

## 4.2 Prospektive Interferonstudie

### 4.2.1 Patienten

Zehn Katzen konnten in die Studie aufgenommen werden. Von diesen waren acht Katzen weiblich und zwei Katzen männlich. Sieben der Katzen waren europäische Kurzhaarkatzen, zwei waren Siamkatzen und eine war eine Somalikatze. Das Alter reichte von einem bis zu fünfzehn Jahren, der Mittelwert betrug 5.8 Jahre. Acht Katzen zeigten eine Gesichtsdematitis, eine von diesen Katzen hatte Erytheme und Alopezie, zwei zeigten Erytheme, Krusten und Alopezie und fünf Katzen hatten Erytheme, Krusten, Erosionen und Alopezie. Eine dieser Katzen zeigte zusätzlich Erytheme, Krusten, Alopezie und Erosionen in der Nackengegend und eine Katze hatte zusätzlich Krusten in der Lumbosakralgegend. Bei einer Katze wurde zu der Gesichtsdematitis eine Alopezie am Bauch festgestellt. Zwei Katzen hatten auch Erytheme, Erosionen und Alopezie am Bauch und eine hatte zusätzlich zu diesen Symptomen in Gesicht und am Bauch Erytheme, Erosionen und Alopezie im Halsbereich. Eine Katze zeigte eine miliare Dermatitis mit Erythem, Erosionen, Krusten und Alopezie im Nackenbereich und am Rücken und eine Katze hatte Erytheme, Erosionen, Krusten und Alopezie am Rücken und Alopezie und Erytheme an Bauch und Beinen. Die klinischen Zeichen waren mindestens sechs Monate lang bei allen Katzen präsent und die Durchschnittsdauer der klinischen Symptome betrug circa vier Jahre.

### 4.2.2 Ergebnisse

Zu Beginn der Studie betrug die durchschnittliche, mittlere Läsionen-Punktezahl 22,5 und die mittlere Juckreiz- Punktezahl 7,2. Alle Katzen zeigten eine signifikante Verbesserung in Phase I der Studie mit einer durchschnittlichen, mittleren Läsionen- Punktezahl von 6 (Spannweite von 3-10) und einer mittleren Juckreiz- Punktezahl von 1,6 ( Spannweite von 0-2,8). Dies entspricht einer Verbesserung von 72 und 78%. Läsionen- und Juckreiz Punktezahl nach drei Wochen der Behandlung war in allen Fällen signifikant geringer als zu Beginn der Studie (Paired T- Test,  $p=0,0008$  und  $p=0,0013$ ). Nur zwei der Katzen, welche Interferon Injektionen bekamen, beendeten die Studie, sieben Katzen mussten ausgeschlossen werden, weil sich klinische Symptomatik und Juckreiz verschlechterten. Von diesen sieben Katzen waren vier auf dem Plazebo- Medikament und drei auf Interferon- Injektionen. Eine Katze musste bei Besuch drei ausscheiden, drei Katzen bei Besuch vier, eine bei Besuch fünf und zwei Katzen mussten bei Besuch sechs ausgeschlossen werden. Eine der Katzen in der Behandlungsgruppe bekam während der Studie von dem behandelten Haustierarzt Prednisolon gespritzt. Sie hatte einen Fremdkörper in der Trachea stecken und dieser musste durch eine Endoskopie entfernt werden. Dadurch schied diese Katze aus der Studie aus.

Am Ende der Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Plazebo- und Interferongruppe hinsichtlich des Juckreiz (Mann- Whitney Test,  $p=0,905$ ) und der Läsionen (Mann- Whitney Test,  $p=0,886$ ).

## **5. Diskussion**

### **5.1 Retrospektive Therapiestudie**

#### **5.1.1 Allgemeines**

Die Katzen in dieser Studie zeigten verschiedene Formen der allergischen Dermatitis. Diese waren miliare Dermatitis, Dermatitis von Kopf und Nacken, die nichtentzündliche Alopezie und das eosinophile Granulom. Die klinischen Symptome reichten von Rötungen, Krusten und Ulzerationen bis zur Alopezie. Juckreiz spielte bei 65% der Katzen eine Rolle. Die Diagnose der umweltbedingten atopischen Dermatitis konnte nicht immer sicher gestellt werden, da es bei manchen Katzen nicht möglich war, eine aussagekräftige Eliminationsdiät durchzuführen. Daher war auch eine Beteiligung von Futterantigenen an der atopischen Dermatitis möglich. Eine Flohkontrolle wurde in allen Fällen vorgenommen und bei Notwendigkeit dauerhaft fortgesetzt. Nicht bei allen Katzen konnte ein Dauermanagement nachverfolgt werden, da viele Patientenbesitzer nach Therapieerfolg die dermatologische Praxis nicht mehr aufsuchten. Daher war die Aussagekraft über die Wirkung eines Medikamentes teilweise nur über einen begrenzten Zeitraum möglich. Da manche Therapeutika nicht einzeln verabreicht wurden, war in einigen Fällen nur die Aussage über die Kombinationstherapie möglich. Dies war vor allem bei der Gabe von Fettsäuren der Fall.

### 5.1.2 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind laut vielen Übersichtsartikeln zur Behandlung der allergischen Symptomatik sehr erfolgreich (BETTENAY 1991, CARLOTTI D. 1988, REEDY 1997). Dies kann auch in dieser Studie bestätigt werden, bei der Glukokortikoide bei 50% der Katzen als alleiniges Medikament zur Besserung der klinischen Symptomatik führte. Zusätzlich war eine Besserung der Symptome bei 47% der Katzen in Kombination der Glukokortikoide mit anderen Medikamenten ersichtlich. Der Hauptgrund für eine Kombination von Glukokortikoiden und anderen Medikamenten war nicht eine unzureichende Wirkung der Glukokortikoide, sondern der Versuch, die Steroiddosis zu minimieren. Die Dosis der Glukokortikoide in der Kombinationstherapie war bei einigen Katzen deutlich geringer, als bei alleiniger Therapie mit Glukokortikoiden. Dies zeigt sich auch in zwei Studien, die bei Hunden durchgeführt wurden. In der einen Studie konnte durch Antihistamingabe die Kortisondosis bei 50% der Probanden auf 30% reduziert werden (PARADIS 1991). In der zweiten Studie konnte eine Halbierung der Kortisondosis bei 75% der Fälle durch Fettsäurezugabe erreicht werden (MILLER 1990). Katzen zeigen bei der Glukokortikoidtherapie seltener Nebenwirkungen als Hunde. Es kann jedoch insbesondere bei Injektionen von Depotpräparaten auch bei Katzen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Hautfragilität, Diabetes mellitus, Milchdrüsenhyperplasie und iatrogenem Hyperadrenokortizismus kommen (MUELLER 2005, SCOTT 1982). In dieser Studie wurde bei keiner Katze von Nebenwirkungen berichtet. Ein grosser Nachteil einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden ist jedoch, dass ein bisher gut wirksames Glukokortikoid langsam schleichend oder plötzlich auftretend seine Wirksamkeit verlieren kann (MULLER *et al* 1989, SCOTT 1982).

### 5.1.3 Zyklosporin

Zyklosporin A wurde bisher erfolgreich bei der Behandlung von atopischer Dermatitis von Hund und Mensch eingesetzt (OLIVRY *et al* 2003). Es gibt jedoch nur wenige Informationen über den Gebrauch von Zyklosporin A bei der atopischen Dermatitis der Katze. Eine offene, unkontrollierte Studie beschreibt die erfolgreiche Behandlung der felines atopischen Dermatitis mit Zyklosporin A (NOLI *et al* 2006). In einer weiteren randomisierten, kontrollierten und doppelt verblindeten Studie ergab sich eine Erfolgsrate von 70% (WISSELINK *et al* 2009). In dieser Studie wurden sechs von sechs Katzen erfolgreich mit Zyklosporin A behandelt. Nebenwirkungen traten keine auf. In der Studie von Noli (2006) zeigte eine von zehn Katzen leichten Durchfall. Nach Wisselink hatten elf von achtzehn Katzen Nebenwirkung, die sich als leichtes Erbrechen und leichter Durchfall darstellten. Da jedoch Zyklosporin A bei der Katze nicht zugelassen ist, darf auf dieses nur zurückgegriffen werden, wenn andere zugelassene Medikamente keine Wirkung zeigen.

### 5.1.4 Antihistaminika

77% aller hier behandelten Katzen reagierten sehr gut auf Antihistaminika entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten. Es gibt bisher nur wenige Studien über die Wirksamkeit der Behandlung mit Antihistaminika, vieles beruht auf Anekdoten und klinischen Eindrücken. In einer Studie mit 26 Katzen lag die Wirksamkeit von Chlorpheniramin bei 76%, zwei Katzen zeigten vorübergehende Müdigkeit (MILLER 1990). Die Wirksamkeit von Chlorpheniramin in unserer Studie bei alleiniger Gabe konnten wir nur bei zwölf von 45 untersuchten Katzen, also bei 27%, feststellen. Chlorpheniramin in Kombination mit anderen Medikamenten trug bei 53% der Patienten zur Besserung bei.



Als Nebenwirkungen konnte bei zwei Katzen eine Sedation gesehen werden, eine Katze reagierte auf das Medikament mit Hypersalivation. Weitere Studien über die Verwendung und Wirkung von Antihistaminika bei der Katze sind sehr rar. Dexchlorpheniramin hatte in unserer Studie eine Wirksamkeit von 29% bei alleiniger Gabe. In Kombination mit anderen Medikamenten wurde dieses Antihistaminikum bei acht von 21 behandelten Katzen erfolgreich angewendet. Es zeigten sich keine Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 2 mg alle 12h. Bei 15 von 71 Katzen mussten verschiedene Antihistaminika nacheinander versucht werden, bevor man das für den jeweiligen Patienten am besten wirksame fand. Diese Erfahrungen machten auch andere Autoren (SCOTT *et al* 1993). Basierend auf diese Daten kann man eine Besserung ausschliesslich durch Antihistaminika bei etwas mehr als einem Viertel der Katzen erwarten.

### 5.1.5 Fettsäuren

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung feliner atopischer Dermatitis kann mit Fettsäuren erfolgen. In bereits durchgeführten Studien waren bei atopischen Katzen Erfolgsraten von 50 und 75% feststellbar (HARVEY 1993, MILLER 1993). In dieser Studie konnten die Besitzer bei 16 von 23 behandelten Katzen eine Wirksamkeit von Fettsäuren feststellen. Die Fettsäuren wurden allerdings nicht alleine, sondern nur in Kombination mit anderen Medikamenten angewendet. Damit ist dieses Ergebnis nur mit Vorsicht zu interpretieren und spricht lediglich für einen unterstützenden Effekt. Eine randomisierte, doppelt-verblindete, Plazebo-kontrollierte Multizenterstudie bewies bei Hunden mit atopischer Dermatitis, die mit einer Kombination aus ungesättigten Fettsäuren behandelt wurden, einen signifikanten Steroid- ersparenden Effekt. 60 Hunden wurde entweder eine ungesättigte Fettsäureergänzung oder ein Plazebo für zwölf Wochen verabreicht (SAEVIK *et al.* 2004).

### 5.1.6 Desensibilisierung

Gute Ergebnisse in der Behandlung der felines Atopie hat bisher die Immuntherapie erzielt. In verschiedenen Studien sind Erfolgsraten von mehr als 70% erkennbar (BETTENAY 1998, PROST 1992, REEDY 1997, SCOTT *et al.* 2001). Dies stimmt mit den Ergebnissen unserer Studie überein, in der 20 von 27 Katzen, die mit einer Desensibilisierung behandelt wurden, von dieser profitierten. Zwölf dieser Katzen (44%) sprachen ausschliesslich auf Desensibilisierung an. Eine Katze hatte einmalig einen anaphylaktischen Schock.

Anaphylaxie ist eine selten gesehene Nebenwirkung bei der Immuntherapie der Katze (BETTENAY 2000). Auch beim Hund werden Nebenwirkungen selten beschrieben und äussern sich meist in leichten Reaktionen wie einer Verstärkung der klinischen Symptome für wenige Stunden bis zu einigen Tagen oder lokalen Reaktionen (NUTTALL *et al.* 1998, SCOTT *et al.* 2001).

### 5.1.7 Interferone

Über die Behandlung von allergischen Katzen mit Interferon gibt es bisher nur wenig Erfahrungswerte. 2004 wurden sechs atopische Katzen mit Pruritus im Gesichtsbereich mit felinem Interferon Omega behandelt, fünf zeigten gute Ergebnisse (BENSIGNOR 2004). Beim Hund wurden bisher zwei Studien über die Wirkung von Interferon bei Allergien veröffentlicht, beide mit guten Ergebnissen (CARLOTTI 2004, IWASAKI *et al.* 2006). Iwasaki vergleicht die Anwendung von rekombiniertem caninem Interferon- gamma mit einem topischen Antihistaminikum (Diphenhydramin) bei Hunden mit atopischer Dermatitis für einen Zeitraum von vier Wochen. In der Studie von Carlotti wurden 20 atopische Hunde mit felinem rekombinantem Omega Interferon in einer Dosis von 1 MU/kg

sc, dreimal wöchentlich für drei Wochen behandelt. Interessanterweise verfügt das rekombinante feline Interferon-omega eine speziesübergreifende Wirksamkeit und kann daher beim Hund, zumindest einmalig, angewendet werden. Jedoch besteht die Gefahr der Antikörperbildung gegen diesen Interferontyp beim Hund, so dass nach einiger Zeit die Therapie sinnlos sein dürfte.

Das die Behandlung von Allergien mit Interferon weiter untersucht werden muss, zeigen auch unsere Ergebnisse. Von sechs behandelten Katzen zeigten zwei gute Erfolge, bei einer Katze kam es zur Besserung der Symptome, die jedoch nicht komplett in Remission gingen. Eine Katze wurde zunächst deutlich besser, bekam dann jedoch einen Rückfall. Eine Katze zeigte nur Besserung auf den indolenten Ulkus, nicht jedoch auf den palatinalen Ulkus. Bei nur einer Katze erbrachte die Interferontherapie keine Wirkung.

Weitere Erkenntnisse über die Behandlung mit Interferon werden unter 5.2 nochmals diskutiert.

### **5.1.8 Kombinationstherapie**

Leider konnte in dieser retrospektiven Studie oftmals nur die Kombination verschiedener Medikamente und nicht deren alleinige Gabe beurteilt werden. Viele Patientenbesitzer wünschen eine sofortige Besserung der Symptomatik, ohne danach herauszufinden, welches der Medikamente für die Verbesserung verantwortlich war. Dass die Katzen nach Besserung oft nicht mehr vorgestellt wurden, macht eine endgültige Beurteilung schwierig. Jedoch ist die Kombination aus verschiedenen Therapeutika oft für eine erfolgreiche Behandlung nötig. Dies wurde bisher in Studien bei Hunden beschrieben. In einer Studie konnte in 50% der Fälle eine Kortisongabe auf 30% reduziert werden, indem die Patienten zusätzlich

ein Antihistaminikum erhielten (PARADIS 1991). In einer anderen war durch die Supplementierung von Fettsäuren eine Halbierung des Kortisons in 75% der Probanden beschrieben (MILLER 1990). Hunde, die keine Reaktionen auf Antihistaminika oder Fettsäuren zeigten, wenn diese Medikamente alleine gegeben wurden, zeigten oft eine hervorragende Wirkung wenn diese Präparate zusammen gegeben wurden (SCOTT *et al* 1990). Es gibt jedoch noch keine vergleichbaren veröffentlichten Studien bei der Katze. Da auf Grund der retrospektiven Natur der Studie keine Kontrollgruppe möglich war, und auch häufig verschiedene Kombinationstherapien angewendet wurden, sind die Ergebnisse vorsichtig zu bewerten. Deshalb wurde auch auf eine statistische Auswertung verzichtet. Die Ergebnisse dieser Studie können allerdings durch die grosse Zahl der Tiere als Basis für klinische Entscheidungen und weitere prospektive Studien dienen.

### **5.1.9 Zusammenfassung retrospektive Therapiestudie**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Therapie der felines atopischen Dermatitis als sehr schwierig gestalten kann, bis ein Erfolg sichtbar ist. Oft müssen Kombinationen von verschiedenen Therapeutika angewendet werden. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass es bei manchen Katzen nicht möglich ist über einen längeren Zeitraum orale Medikamente zu verabreichen. Auch die Besitzer müssen einen finanziellen und zeitlichen Aufwand in Kauf nehmen, bis ein Therapieerfolg sichtbar wird.

## 5.2 Prospektive Interferonstudie

Rekombinantes Interferon Omega in der Dosierung von 1 MU verabreicht in einer über sechs Monate aufsteigenden Dosierung konnte in dieser Studie nicht den Anstieg der Symptomatik nach einer dreiwöchigen Kortisongabe verhindern.

Dies kann verschiedene Ursachen haben. Wir konnten über eine Periode von mehr als einem Jahr nur zehn Katzen finden, die sämtlichen Einschlusskriterien entsprachen. Die Diagnose der feline atopischen Dermatitis wurde bei diesen Katzen anhand von der klinischen Historie, den klinischen Anzeichen und dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen gestellt. Da die Studie Plazebo- kontrolliert war, bekamen nur fünf Katzen Interferon- Injektionen. Durch diese geringe statistische Power können die vorhandenen Ergebnisse nicht als signifikant bewertet werden und erschweren damit die Interpretation dieser Studie.

Ebenso spielt der Typ des verabreichten Interferons eine grosse Rolle. Interferone gehören der Klasse der Zytokine an und sind potente Immunproteine mit antiviraler, immunmodulatorischer und antiproliferativer Wirkung (HAYDEN 2001). Sie werden von Leukozyten, Fibroblasten, Epithelzellen und anderen Immunzellen sezerniert und bestehen je nach Typ aus 143- 174 Aminosäuren. Das Molekulargewicht beträgt zwischen 15- 27 kDa. Man kann Interferone in zwei verschiedene Klassen einteilen, anhand des Syntheseorts, der Zusammensetzung, der Grösse und der Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren. Es gibt die Typ-I Interferone mit alpha-, beta- und omega- Interferon und die Typ- II Interferone, zu denen die gamma- Interferone gehören (HORZINEK 2004).

Wie alle anderen Zytokine interagieren Interferone mit spezifischen Oberflächenrezeptoren von verschiedenen Zellen. Induktoren der Interferone sind Viren (Typ-I- Interferone), bestimmte Lipopolysaccharide (IFN- beta), Mitogene und Antigene (Typ-II- Interferone) (TEMMLER

2002). Alle Interferone haben unterschiedliche Funktionen. Sie wirken antiviral und antiproliferativ, dienen als Signalüberträger bei der Interaktion von Lymphozyten und sind Immunmodulatoren. Der antivirale Effekt überwiegt bei den Typen alpha, beta und omega, der immunmodulatorische Effekt bei Interferon gamma. Th- 2- Zellen produzieren die Zytokine IL- 4, IL- 5, und IL- 13 und unterstützen die allergische Reaktion. Interferon- gamma, welches von Th- 1 Zellen ausgeschüttet wird, unterdrückt die allergische Reaktion. Die Zytokine dieser T- Zellen halten nicht nur das eigene Wachstum aufrecht, sie unterdrücken zusätzlich die Ausbildung der anderen T- Zellart. Interferontherapien spielen eine wichtige Rolle in der Humanmedizin und werden zur Behandlung von Hepatitis B und C, AIDS, multipler Sklerose und verschiedenen Tumorarten verwendet (HORZINEK 2004). Es gibt bereits Studien über die Wirkung von Allergien mit Interferon.

Zwei Studien berichten über die Behandlung von allergischem Asthma mit Interferon- alpha (KROEGEL *et al.* 2006, SIMON *et al.* 2003). In beiden Studien war die Behandlung erfolgreich.

Die Fähigkeit der peripheren T- Zellen im Blut Interferon- gamma zu bilden, ist durch eine Behandlung mit Interferon- alpha signifikant höher. Dadurch wird die Differenzierung Th-1 Zellen auszubilden positiv beeinflusst. (PARRONCHI *et al.* 1996, SIMON *et al.* 2003).

Eine andere Studie führte Jang 2000 mit Interferon- gamma durch. Auch in dieser Studie war durch die Behandlung mit Interferon eine signifikante Besserung der Symptome der humanen atopischen Dermatitis im Vergleich mit einer Placebo- Gruppe feststellbar. Zusätzlich wurden zwei verschiedenen hohe Dosen von Interferon herangezogen und es ergab sich, dass in der frühen Phase der Behandlung die höhere Dosis effektiver war. Für die weitere Erhaltungstherapie war die geringere Dosis jedoch

ausreichend (JANG *et al.* 2000).

Versuche, humanes Interferon in der Tiermedizin zu verwenden, schlugen fehl.

Erste Berichte, felines Interferon herzustellen, gab es 1993 (UEDA *et al.* 1993). Rekombinantes felines Interferon- omega hat ein Molekulargewicht von 25kDa. Die Aminosäuresequenz von 170 ist zu 60 % identisch mit dem von humanem Interferon- gamma und zu 35% mit dem von humanem Interferon- beta. Es gehört zu den Typ- I Interferonen (UEDA *et al.* 1993).

Bisherige Studien zur Behandlung verschiedener Erkrankungen mit Interferon, wie feline Calicivirus- Infektionen (UCHINO T. 1999), FeLV- und FIV- Infektionen (MAYNARD 2000), feline chronische Gingivostomatitis (ZETNER 2004) und Parvovirose des Hundes (DE MARI 2003, ISHIWATA *et al.* 1998) waren erfolgreich.

Es gibt bisher nur wenige Studien zur Behandlung von Allergien mit Interferon bei Hund und Katze. In einer Studie wurden 20 atopische Hunde mit felinem rekombinanten Interferon- omega in einer Dosis von 1 MU/kg dreimal wöchentlich für drei Wochen behandelt. Läsionen und Pruritus wurden vor Behandlungsbeginn, nach der Behandlung und drei Wochen später beurteilt. In dieser Studie war Interferon- omega erfolgreich bei der Behandlung der atopischen Hunde (CARLOTTI 2004). Diese Studie zeigt zusätzlich die speziesübergreifende Wirkung des felinen rekobinanten Interferon- omega. Nicht durchführbar scheint jedoch eine wiederholte Therapie, da es zur Antikörperbildung gegen den felinen Interferontyp kommen kann.

Eine weitere Studie verglich die Behandlung atopischer Hunde mit rekombinantem Interferon- gamma und einem topischen Antihistaminikum über eine Zeitspanne von vier Wochen. Die Beurteilung wurde anhand von Pruritus, Exkoration, Erythem und Alopezie vorgenommen. Es zeigte sich, dass die Interferon- Gruppe eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich dieser Beurteilungskriterien zeigte, als die Antihistamin- Gruppe (IWASAKI *et al* 2006).

2004 wurden sechs atopische Katzen mit Gesichtsjuckreiz mit rekombinantem Interferon- omega mit einer Dosierung von 5 MU dreimal wöchentlich für drei Wochen behandelt. Fünf der Katzen zeigten gute Ergebnisse, bei einer blieb die Behandlung erfolglos (BENSIGNOR 2004).

Das Fehlschlagen der Therapie in dieser Studie kann auf mehreren Ursachen beruhen.

Die geringe Fallzahl ermöglicht keine sichere Interpretation der Ergebnisse. Hierbei lag das Problem an der Überwindung der Einschlusskriterien. Die Diagnose der atopischen Dermatitis basierte auf vorangegangener Historie, klinischen Anzeichen und Ausschluss von Differentialdiagnosen. Eine Eliminationsdiät von mindestens sechs Wochen musste gefüttert werden, um eine Futterunverträglichkeit auszuschliessen. Zusätzlich war es schwierig, Besitzer atopischer Katzen davon zu überzeugen, die Katzen für einen bestimmten Zeitraum ohne ihre Medikamente zu lassen, so dass sich erneut Juckreiz ausbildete. Katzen, die mit einer allergen- spezifischen Immuntherapie behandelt wurden, durften nur an der Studie teilnehmen, wenn diese mindestens ein Jahr vor Eintritt in die Studie begonnen wurde.



Felines- Interferon- omega kann anders wirken als Interferon- alpha oder gamma, welches in der Humanmedizin verwendet wurden, und dabei nicht zur verstärkten Bildung von Th-1- Zellen führen.

Zudem verwendeten wir nur eine geringe Dosis von 1 MU pro Katze subkutan in absteigender Frequenz, was auch für das Fehlschlagen eines Langzeiteffekts von Interferon verantwortlich sein kann.

Weitere Studien zur Behandlung der felines atopischen Dermatitis mit Interferon sollten auf Grund dieser Ergebnisse sowie des Berichts von Bensignor höhere Dosierungen des Interferons in Betracht ziehen.

## 6. Zusammenfassung

Allergien bei der Katze sind ein häufiger Vorstellungsgrund in der tiermedizinischen Praxis und sind an Bedeutung stark zunehmend. Nach der Flohspeichelallergie stellt die atopische Dermatitis den Hauptanteil der auftretenden Allergien dar. Im Rahmen der retrospektiven klinischen Studie wurde eine Auswertung der Behandlung von 78 Katzen mit atopischer Dermatitis vorgenommen, die in einer Überweisungspraxis nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen mit verschiedenen Therapeutika behandelt wurden. Glukokortikoide wurden bei 16 von 32 behandelten Katzen als alleinige Therapie (50%) erfolgreich eingesetzt. Jedoch konnte bei 97% der Katzen ein Erfolg bei der Behandlung mit Glukokortikoiden insgesamt, also auch in Kombination mit anderen Medikamenten festgestellt werden. Bei sechs von sechs Katzen wurde erfolgreich auf Zyklosporin zurückgegriffen, einmal davon in Kombination mit einer Desensibilisierung. Die alleinige Gabe von Fettsäuren war schwer zu beurteilen, da diese meistens in Kombination mit anderen Medikamenten gegeben wurden. Bei der Behandlung mit Antihistaminika konnte bei alleiniger Gabe eine Erfolgsquote von bis zu 50% erzielt werden.

Eine Desensibilisierung nach erfolgtem Intrakutantest wurde in 27 Fällen vorgenommen. Fast die Hälfte der Katzen sprach auf die Monotherapie mit ASIT sehr gut an, bei einem weiteren Viertel wurde die Therapie in Kombination mit anderen Medikamenten verwendet. Interferon omega wurde bei sechs Katzen angewendet, bei zwei Katzen konnte ein Erfolg beobachtet werden.

Die Beurteilung des Langzeitmanagements zur Linderung der allergischen Symptomatik konnte bei 41 Katzen vorgenommen werden. Von diesen erhielten 22 eine Monotherapie, neun mit einer Desensibilisierung, zwei Katzen eine Therapie mit Glukokortikoiden, fünf mit Zyklosporin, drei mit

Antihistaminika, zwei mit Interferon und eine Katze mit Fettsäuren. Bei den restlichen 19 Katzen kamen Kombinationstherapien zum Einsatz.

In der prospektiven Interferonstudie, die Plazebo-kontrolliert, doppelt verblindet und randomisiert war, konnten insgesamt nur zehn Katzen teilnehmen, da die Einschlusskriterien sehr eng gefasst waren. Atopische Dermatitis wurde anhand des Vorberichtes, dem Vorhandensein klinischer Anzeichen und dem Ausschluss von Differentialdiagnosen diagnostiziert. Im ersten Teil der Studie wurde allen Katzen in absteigender Dosierung Dexamethason verabreicht (erste Woche 0,5mg zweimal täglich, zweite Woche 0,5mg einmal täglich, dritte Woche 0,5mg jeden zweiten Tag). Zusätzlich bekam ein Teil der Katzen Interferon-  $\omega$  in einer Dosis von 1 MU zehnmal in einer Zeitspanne von sechs Monaten. Zeitgleich bekam der andere Teil ein Plazebo bestehend aus 0,9%iger Kochsalzlösung und Virbagen Omega<sup>®</sup> Arzneimittelträger subkutan injiziert. Der Juckreiz wurde vom Besitzer beurteilt und ein Läsionsscore vom untersuchendem Tierarzt erstellt. Nach Phase I der Studie waren sowohl Juckreizpunktezahle als auch Läsionenpunktezahle signifikant bei allen Katzen um 78% bzw. 72% verbessert. Zwei Katzen, die Interferon- Injektionen bekamen, beendeten die Studie. Alle anderen mussten die Studie vorzeitig abbrechen, da sich die klinische Symptomatik und Juckreiz verschlechterten. Von diesen waren vier auf dem Plazebo- Medikament und drei auf Interferon- Injektionen. Eine Katze musste vorzeitig ausscheiden, da sie eine Glukokortikoidinjektion bekam. Am Ende der Studie konnte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es verschiedene Möglichkeiten gibt, die atopische Dermatitis bei der Katze zu behandeln. Auf Grund der Erfolgsquoten kann keine Behandlung als Mittel der Wahl gesehen werden. Die Therapieerfolge schwanken sehr von Patient zu Patient. Deshalb ist die Behandlung der feline atopischen Dermatitis auf den individuellen Patienten abzustimmen.

## 7. Summary

Allergies in cats become more and more important and are a common group of diseases in small animal practice. After flea bite hypersensitivity, atopic dermatitis is considered the second most common hypersensitivity in the cat. In a retrospective clinical study we evaluated 78 cats with atopic dermatitis treated with different medications. Glucocorticoids were effective as sole therapy in 16 of 32 treated cats (50%). If combination therapies are added 97% of the cats were treated satisfactorily. Six of six cats were treated successfully with cyclosporine, one of these in combination with desensitization. Fatty acids were difficult to evaluate alone, they almost always were given in combination with other drugs. Antihistamines as sole treatment were effective in 50%. Desensitization was a successful therapy in half of 27 cats, a further quarter of these cats were in remission on desensitization in combination with other drugs. Six cats received interferon omega, two of them successfully.

Long term management was evaluated in 41 cats. Of these, 22 received a monotherapy, nine with desensitization, two with glucocorticoids, five with cyclosporine, three with an antihistamine, two with interferon and one with fatty acids. The remaining cats received a combination of different drugs.

Only ten cats with atopic dermatitis were included in the prospective, placebo- controlled, double- blinded and randomised study because of the strict inclusion criteria. Atopic dermatitis was diagnosed by history, clinical signs and exclusion of differential diagnoses. In the first part of the study, patients received dexamethasone in a tapering dose (first week 0,5mg BID, second week 0,5mg SID, third week 0,5mg EOD). Additionally one group received interferon omega at a dose of 1 MU during six month and the other placebo injections containing saline solution and virbagen omega<sup>®</sup> vehicle subcutaneously. Pruritus was determined by the owner

using a visual analogue scale. Lesion scores were obtained by the clinician. During the first three weeks there was a significant improvement in both groups of pruritus and lesion scores of 78 and 72% respectively. Two cats, which received interferon- injections, completed the study, all other cats were excluded during six month because of deterioration of clinical signs and pruritus. Four of the cats received placebo and three interferon- injections. One cat had to be excluded because of a glucocorticoid- injection. At the end of the study, there was no significant difference in pruritus and lesion scores between the two groups.

In summary there are different kinds of treatment options for feline atopic dermatitis. Based on the success rate in this study, there is no treatment of choice and the success varies from patient to patient. Thus treatment of feline atopic dermatitis is highly individualised.

## 8. Literaturverzeichnis

Bensignor E., Jasmin P., Use of recombinant omega interferon therapy in feline facial pruritus: a pilot study. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 32-32

Bettenay SV., Response to hyposensitization in 29 atopic cats. In: Kwochka KW, Willemse A, von Tscharner C, editors. *Advances in Veterinary Dermatology III*. Boston: Butterworth Heinemann; 1998. p. 517-518.

Bettenay SV., Diagnosing and treating feline atopic dermatitis. *Veterinary Medicine* 1991;86:488-496.

Bettenay SV., Feline Atopy. In: Bonagura JD, editor. *Current Veterinary Therapy XIII*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p. 564-569.

Bevier DE., The reaction of feline skin to the intradermal injection of allergenic extracts and passive cutaneous anaphylaxis using the serum from skin test positive cats. In: von Tscharner C, Halliwell REW, editors. *Advances in Veterinary Dermatology I*. Philadelphia: Bailliere Tindall; 1990. p. 126-136.

Boguniewicz M., Leung DY., Atopic dermatitis: a question of balance  
*Archives of dermatology* 1998;134(7):870-1.

- Carlotti D., Prost C., L'atopie feline. *Point Vet* 1988;20(117):777-784.
- Carlotti D.N., Ducret J., Jasmin P., Gardey L. Use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2004;15.
- Chalmers S.A., Feline atopic dermatitis: its diagnosing and treatment. *Veterinary Medicine* 1994;89.
- Chamberlain K., Atopic (allergic) dermatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1974;4(1):29-39.
- Conroy JD., New demodex sp infesing a cat. *JAAHA* 1982;18:405-407.
- Corcoran BM., Foster DJ., Fuentes VL., Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract* 1995;36(11):481-8.
- De Boer DJ., Saban R., Schultz KT., Bjorling DE., Feline IgE: Preliminary evidence of its existence and crossreactivity with canine IgE. In: Ihrke PJ, Mason IS, White SD, editors. *Advances in Veterinary Dermatology II*. Oxford: Pergamon Press; 1993. p. 51-62.



De Mari K., Eun H.M., Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon- omega in a placebo- controlled field trial. *Veterinary Record* 2003; 152: 105-108.

Ewert G., Treatment of canine atopic dermatitis by fatty acid copolymer: comparative double blind study. *Pratique Medicale et Chirurgicale de L'animal* 2001;36:401-408.

Fokkens WJ., Bruijnzeel-Koomen CA., Vroom TM., Rijntjes E., Hoefsmit EC., Mudde GC., et al. The Langerhans cell: an underestimated cell in atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1990;20(6):627-38.

Foster AP., Clinical approach to feline eosinophilic granuloma komplex. *In Practice* 2003; 25: 2-9.

Foster AP., O'Dair HA., DeBoer DJ., Allergen-specific IgG antibodies in cats with allergic skin disease. *Res Vet Sci* 1997;63(3):239-43.

Griffin CE., De Boer DJ., The effect of serum IgE on an in vitro ELISA test in normal canine. London: Bailliere Tindall 1990.

Gross TL., Kunkle GA., Correlation of histologic and immunologic findings in cats with miliary dermatitis. *JAVMA* 1986 189(10).

Halliwell REW., Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific IgE. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1997;33:282-288.

Harvey RG., Management of feline miliary dermatitis by supplementing the diet with essential fatty acids. *Vet Rec* 1991;128(14):326-9.

Harvey RG., Effect of varying proportions of evening primrose oil and fish oil on cats with crusting dermatosis ('miliary dermatitis'). *Vet Rec* 1993;133(9):208-11.

Hayden FG., Antimicrobial Agents-Antiviral Agents (Nonretroviral). In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbrid & AG Gilman, eds.), McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York 10: pp 1313-1348, 2001.

Higashi N., Gesser B., Kawana S., Thestrup-Pedersen K., Expression of IL-18 mRNA and secretion of IL-18 are reduced in monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):607-614.

Horzinek MC., Einführung in die Welt der Zytokine. In: Virbac Symposium Research Update Virbagen Omega- Antivirale Immuntherapie 2004; pp1.

- Ishiwata K., Minagawa T, Kajimoto T. Clinical effects of the recombinant feline interferon-omega on experimental parvovirus infection in beagle dogs. *J Vet Med Sci* 1998;60(8):911-7.
- Iwasaki T., Hasegawa A., A randomized comparative clinical trial of recombinant canine interferon-gamma (KT-100) in atopic dogs using antihistamine as control. *Vet Dermatol* 2006;17(3):195-200.
- Janeway CA., Walport M., Shlomchik M., Beginnen K., Hausser-Siller I., Seidler L., Allergie und Hypersensibilität. In: *Immunologie: Spektrum Akademischer Verlag*; 2002. p. 505-36.
- Jang IG., Yang JK., Lee HJ., Yi JY., Kim HO., Kim CW., et al. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(6):1033-40.
- Kroegel C., Bergmann N., Foerster M., Workalemahu G., Machnik A., Mock B., et al. Interferon-alphacon-1 treatment of three patients with severe glucocorticoid-dependent asthma. Effect on disease control and systemic glucocorticosteroid dose. *Respiration* 2006;73(4):566-70.
- Leung DY., Bieber T., Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361(9352):151-60.

Leung DY., Schneeberger EE., Siraganian RP., Geha RS., Bhan AK., The presence of IgE on macrophages and dendritic cells infiltrating into the skin lesion of atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;42(3):328-37.

Lund EM., Armstrong PJ., Kirk CA., Kolar LM., Klausner JS., Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 1999;214(9):1336-41.

Maynard L., Lebreux B., Efficacy of a recombinant feline omega interferon in the treatment of symptomatic FeLV or FeLV and FIV positive cats. Proceedings of the 10th Congress of the European Society of Veterinary Internal Medicine, Neuchatel, Schweiz 2000.

McDougal BJ., Allergy testing and hyposensitization for three common feline dermatoses. *Modern Veterinary Practice* 1986;67:629-633.

Medleau L., *Small animal dermatology* 1ed: WB Saunders company; 2001.

Middleton DJ., Watson AD., Glucose intolerance in cats given short-term therapies of prednisolone and megestrol acetate. *Am J Vet Res* 1985;46(12):2623-5.

Middleton E., et al. Allergy Principles and Practice IV. In: Mosby Year Book St. Louis; 1993.

Miller WH., Nonsteroidal antiinflammatory agents in the management of canine and feline pruritus. In: RW K, editor. Current Veterinary Therapy WB saunders Philadelphia; 1989. p. 566-569.

Miller WH., Efficacy of chlorpheniramine maleate for the management of pruritus in cats. Journal of the American Veterinary Medical Association 1990;197:67-70.

Miller WH., Wellington JR., Efficacy of DVM Derm Caps Liquid in the management of allergic and inflammatory dermatoses of the cat Journal of the American Animal Hospital Association 1993;29:37-40.

Mochizuki M., Nakatani H., Yoshida M., Inhibitory effects of recombinant feline interferon on the replication of feline enteropathogenic viruses in vitro. Vet Microbiol 1994;39(1-2):145-52.

Moriello KA., Parasitic hypersensitivity. Semin Vet Med Surg (Small Anim) 1991;6(4):286-9.

Mueller RS., Dermatologie für den Kleintierpraktiker. Babenhausen: VetVerlag Beate Egnor; 2000.

Mueller RS., Atopy and food adverse reaction. In: Foster AP FC, editor. BSAVA Manual of Small animal dermatology. Quedgeley: British Small Animal Association; 2003. p. 125-136.

Mueller RS., von Voigts- Rhetz A., Bettenay S., Iatrogenes Hyperadrenokortizismus und Hautfragilität bei zwei Katzen Tierärztliche Praxis 2005;33:370-5.

Muller GH., et al. Immunologic Disease. In: Small animal Dermatology 4th Ed: WB Saunders Philadelphia; 1989. p. 450-464.

Mutius von E., The environmental predictors of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000;105:9-19.

Noli C., Scarpella F., Prospective open pilot study on the use of ciclosporin for feline allergic skin disease. J Small Anim Pract 2006;47(8):434-8.

Nuttall TJ., McAleese SM., Lamb JR., Hill PB., Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 2002;32:789-795.

Nuttall TJ., Thoday KL., van den Broek AH., Jackson HA., Sture GH., Halliwell REW., Retrospective survey of allergen immunotherapy in canine atopy. Vet Rec 1998;143(5):139-42.

O'Dair H., Maskell IE., An open prospective investigation into aetiology in a group of cats with suspected allergic skin disease. *Vet. Dermatology* 1996;7:193-202.

Olivry T., Mueller RS., Evidence-based veterinary dermatology: A systematic review on the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2003;14:121-146.

Padrid P., Feline asthma: pathophysiology and treatment. *Waltham Focus* 1999;9.

Paradis M., Giroux D., Further investigations on the use of nonsteroidal and steroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1991;27:44-48.

Paradis M., Villeneuve A., Efficacy of Ivermectin against *Cheyletiella blakei* Infestation in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1990;26.

Parronchi P., Mohapatra S., Sampognaro S., Giannarini L., Wahn U., Chong P. et al. Effects of interferon-alpha on cytokine profile, T cell receptor repertoire and peptide reactivity of human allergen-specific T cells. *Eur J Immunol* 1996;26(3):697-703.

Power HT., Selected feline eosinophilic skin diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995;25:833-850.

Prost C., Atopy in the cat: 28 cases. *Proc 2nd World Congress of Vet Derm.*, Montreal 1992.

Prost C., Les dermatoses allergique du chat. *Pratique Medicale et Chirurgicale de L'animal* 1993;28:251.

Prost C., Diagnosis of feline allergic skin diseases: A study of 90 cats. In: Kwochka KW, Willemse A, von Tschanner C, editors. *Advances in Veterinary Dermatology III*. Boston: Butterworth Heinemann; 1998. p. 516-517.

Rachofsky MS., An unusual case of facial dermatitis in a cat. *Companion Animal Practice- Dermatology* 1988.

Reedy LM., Results of allergy testing and hyposensitization in selected feline skin diseases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1982;18:618-622.

Reedy LM., Miller WH., Willemse A., *Allergic Skin Diseases of dogs and cats*. 2nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1997.



Roosje PJ., Cytophilic antibodies in cats with miliary dermatitis and eosinophilic plaques: Passive transfer of immediate type hypersensitivity. *Veterinary Quarterly* 1995;17:66-69.

Rosser EJ., Food allergy in the cat: a Prospective study of 13 cases. *Advances in Veterinary Dermatology* 1993;2:33-39.

Ryan, Interferon gamma induced apoptosis in developing mast cells. *J Immunol* 2005;175:3000-3005.

Saevik BK., Bergvall K., Holm BR., Saijonmaa-Koulumies LE., Hedhammar A., Larsen S., et al. A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2004;15:137-145.

Schafer TK., Vieluf D., Abeck D., Behrendt H., Ring J., The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type. *British Journal of Dermatology* 2000;143:992-998.

Schleifer SG., Willemse T., Evaluation of skin test reactivity to environmental allergens in healthy cats and cats with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2003;64(6):773-778.

Schultz Larsen F., Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2002;22:1-24.

Schwartzman RM., Immunologic studies of progeny of atopic dogs. *Am J Vet Res* 1984;45(2):375-8.

Scott DW., Dermatologic use of glucocorticoids: systemic and topical. *Veterinary Clinics of North America* 1982;12:19-32.

Scott DW., feline Dermatology 1979-1982 Intropective Retrospective. *JAAHA* 1984;20:537-564.

Scott DW., feline Dermatology 1983- 1985, "The Secret Sits". *JAAHA* 1986:255-274.

Scott DW, Miller WH., The combination of antihistamine (chlorpheniramine) and an omega-3/omega-6 fatty acid-containing product for the management of pruritic cats: results of an open clinical trial. *N Z Vet J* 1995;43(1):29-31.

Scott DW, Miller WH, Griffin CE., *Small animal dermatology*. 6th ed. Philadelphia: W B Saunders; 2001.

Scott DW, Miller WH, Jr. Nonsteroidal management of canine pruritus: chlorpheniramine and a fatty acid supplement (DVM Derm Caps) in combination, and the fatty acid supplement at twice the manufacturer's recommended dosage. *Cornell Vet* 1990;80:381-387.

Scott DW., Miller WH., Jr. Medical management of allergic pruritus in the cat, with emphasis on feline atopy. *J S Afr Vet Assoc* 1993;64(2):103-8.

Scott DW., Paradis M., A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: Small Animal Clinic, University of Montreal, Saint-Hyacinthe, Quebec (1987-1988). *Can Vet J* 1990;31:830-5.

Simon HU., Seelbach H., Ehmann R., Schmitz M., Clinical and immunological effects of low-dose IFN-alpha treatment in patients with corticosteroid-resistant asthma. *Allergy* 2003;58(12):1250-5.

Sousa CA., Marsella R., The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. *Vet Immunol Immunopathol* 2001;81:153-157.

Stehle M., Göbel T., Hancaruk M., Mueller RS., The influence of polyunsaturated fatty acids on the T cell response in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2007;18.

Stogdale L., Feline Demodicosis. Journal of the Animal Hospital association 1982;18.

Susanek Feline skin tumors. Compend Contin Educ Pract Vet 1983;5:251-257.

Tateyama S., Yamaguchi R., et al, In vitro growth inhibition of recombinant feline interferon on all lines derived from canine tumours. Res Vet Sci 1997;59:275-277.

Temmler- Leopold B., klinische Anwendungsmöglichkeiten von Interferonen. Praktischer Tierarzt 2002;83:874-879.

Trimmer AM., Griffin CE., Boord MJ., Rosenkrantz WS., Rush allergen specific immunotherapy protocol in feline atopic dermatitis: a pilot study of four cats. Vet Dermatol 2005;16(5):324-9.

Uchino T., A large scale field study of feline interferon on feline calicivirus infection. Japanese Journal of Small Animals Practice 1999;18:7-17.

Ueda Y., Sakurai T., Yanai A., Homogeneous production of feline interferon in silkworm by replacing single amino acid code in signal peptide region in recombinant baculovirus and characterization of the product. J Vet Med Sci 1993;55(2):251-8.

Welsh E., Management of anal furunculosis in the dog. Practice 2001;32:208-219.

Willemse T., Feline Atopie. Sinn oder Unsinn. Kleintierpraxis 1992;37:129-132.

Wisselink MA., Willemse T., The efficacy of cyclosporine A in cats with presumed atopic dermatitis: a double blind, randomised prednisolone-controlled study. Vet J 2009;180:55-59.

Zetner K., Benetka V., Klein D., Möstl K., Influence of Omega- Interferon on the chronic gingivostomatitis of the cat. Praktischer Tierarzt 2004;85:798-807.

Zimmer AM., Mueller RS., Futterunverträglichkeit beim Hund Kleintierpraxis 2008;52:692-701.

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denen Bedanken, die einen grossen Teil zum entstehen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. Ralf Müller gilt mein besonderer Dank für die Möglichkeit, dass ich durch meine Doktorarbeit und das Mitwirken in der dermatologischen Sprechstunde der medizinischen Kleintierklinik sehr viel habe lernen dürfen. Das Arbeitsklima empfand ich als überaus angenehm und vorbildlich. Prof. Dr. Ralf Müller hat sich für mich als Doktorvater sehr viel Zeit genommen und mich hervorragend betreut. Er war für mich der beste Doktorvater, den ich mir hätte vorstellen können.

Bei Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann möchte ich mich bedanken, da sie mir in der medizinischen Kleintierklinik eine Anstellung als Doktorandin ermöglichte.

Der Firma Virbac möchte ich für die finanzielle Unterstützung des Interferonparts der Studie Dank sagen.

Mein Dank gilt allen Patientenbesitzern und ihren Katzen, die ich in meiner Studie betreuen durfte.

Sehr herzlich möchte ich mich auch bei meinen Kollegen aus der dermatologischen Abteilung für die Mithilfe und schöne Zeit in der Klinik bedanken. Dieser Dank gilt Frau Dr. Ursula Mayer, Frau Dr. Britta Schnabl, Frau Dr. Lucia Panakova, Frau Dr. Nina Glos, Frau Dr. Daniela Meyer, Frau Dr. Melanie Stehle, Frau Dr. Martina Helmer, Frau Annie Stroh, Frau Amelie Krause, Herrn Georg Lehner und Frau Amelie von Voigts-Rhetz.

Mein Dank gilt ausserdem Frau Margit Herzog, Herrn Otto Herzog und Frau Kathrin Kobler für die moralische und freundschaftliche Unterstützung in dieser Zeit.

Von meinem ganzen Herzen möchte ich mich bei Florian bedanken, dass er mir immer unterstützend und mit viel Geduld und Verständnis zur Seite stand.

Abschliessend möchte ich mich nochmal ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, die mir durch ihre finanzielle und fürsorgliche Unterstützung mein Studium und die Promotion ermöglichten und mir immer zur Seite gestanden sind.