

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

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

**Klinische Wirkung der Antihistaminika Chlorpheniramin/Hydroxyzin  
(Histacalmine®) und Dimetinden (Fenistil®) bei atopischen Hunden**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der Tierärztlichen  
Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Martina Doris Eichenseer

aus München

München 2013

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Müller

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg

Tag der Promotion: 20. Juli 2013

Meiner Familie

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Atopische Dermatitis .....</b>	<b>3</b>
1.1.	Einführung .....	3
1.2.	Pathogenese .....	4
1.2.1.	Dendritische Zellen und Langerhanszellen .....	4
1.2.2.	Lymphozyten .....	5
1.2.3.	Die Rolle von IgE.....	5
1.2.4.	Mastzellen.....	6
1.3.	Klinische Symptomatik .....	8
1.4.	Diagnose .....	9
1.5.	Therapiemöglichkeiten .....	11
1.5.1.	Glukokortikoide .....	12
1.5.2.	Cyclosporin.....	13
1.5.3.	Essentielle Fettsäuren .....	13
1.5.4.	Sonstige Therapiemöglichkeiten.....	14
1.5.5.	Allergen spezifische Immuntherapie .....	15
<b>2.</b>	<b>Antihistaminika .....</b>	<b>16</b>
2.1.	Histamin und Histaminrezeptoren.....	16
2.2.	Wirkungsweise und Arten von Antihistaminika .....	17
2.3.	Einsatz von H1-Antihistaminika in der Humanmedizin .....	19
2.4.	Einsatz von H1-Antihistaminika in der Tiermedizin .....	20
2.5.	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.....	20
2.6.	Nebenwirkungen .....	21
2.7.	Bisherige Studien in der Tiermedizin.....	22
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>24</b>
<b>1.</b>	<b>Material .....</b>	<b>24</b>
1.1.	Hunde .....	24
1.2.	Studienmedikamente .....	24
1.3.	Geräte in alphabetischer Reihenfolge.....	26
1.4.	Sonstige Verbrauchsmaterialien .....	26

---

<b>2.</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>26</b>
2.1.	Einschlusskriterien der Hunde .....	26
2.2.	Randomisierung .....	27
2.3.	Studienprotokoll.....	27
2.4.	Statistik .....	29
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>30</b>
<b>1.</b>	<b>Hunde</b> .....	<b>30</b>
1.1.	Geschlechtsverteilung.....	30
1.2.	Altersverteilung.....	30
1.3.	Rasseverteilung .....	30
<b>2.</b>	<b>Untersuchungsdaten</b> .....	<b>31</b>
2.1.	CADESI.....	31
2.2.	Juckreizskala .....	33
2.3.	Global Assessment .....	35
2.4.	Medikamentenscore.....	36
2.5.	Aufgetretene Nebenwirkungen .....	36
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>38</b>
<b>1.</b>	<b>Zusammenfassung der Studie</b> .....	<b>38</b>
<b>2.</b>	<b>Geschlechtsverteilung</b> .....	<b>38</b>
<b>3.</b>	<b>Rasseverteilung</b> .....	<b>38</b>
<b>4.</b>	<b>Nebenwirkungen</b> .....	<b>39</b>
<b>5.</b>	<b>Einfluss der Medikamente auf die klinische Symptomatik der CAD.</b>	<b>39</b>
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>43</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>45</b>
<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>47</b>
<b>IX.</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>60</b>
<b>1.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>60</b>
<b>2.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>60</b>
<b>3.</b>	<b>Einzelwerte je Hund</b> .....	<b>62</b>

---

<b>4.</b>	<b>Besitzereinverständniserklärung .....</b>	<b>68</b>
<b>5.</b>	<b>CADESI .....</b>	<b>69</b>
<b>6.</b>	<b>Juckreizskala .....</b>	<b>70</b>
<b>7.</b>	<b>Generelle Beurteilung, Fragebogen für den Besitzer .....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Medikamentenscore .....</b>	<b>72</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>73</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

®	registrierte Marke
Abb.	Abbildung
AD	atopische Dermatitis
ASIT	Allergenspezifische Immuntherapie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAD	canine Atopische Dermatitis
CADESI	Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index
°C	Grad Celsius
d. h.	das heißt
Dr.	Doktor
EFA <sub>s</sub>	essential fatty acids (essentielle Fettsäuren)
et al.	et alii
etc.	et cetera
FCER1	Fc Epsilon Rezeptor
g	Gramm
H1 (2,3,4)-Rezeptor	Histamin-1(2,3,4)-Rezeptor
HAD	humane atopische Dermatitis
IFN- $\gamma$	Interferon Gamma
IgE	Immunglobulin E
Il	Interleukin
kg	Kilogramm
LMU	Ludwig Maximilians Universität
mg	Milligramm

ml	Milliliter
n	Anzahl
Prof.	Professor
Tab.	Tabelle
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
z. T.	zum Teil



## I. EINLEITUNG

Ähnlich der atopischen Dermatitis des Menschen ist die canine atopische Dermatitis (CAD) laut Definition eine genetisch prädisponierte, entzündliche und juckende Krankheit der Haut mit charakteristischen klinischen Symptomen, die durch Kontakt mit Antigenen ausgelöst werden, gegen welche eine Hypersensibilisierung und IgE-Antikörperbildung erfolgt ist (OLIVRY et al., 2001a; OLIVRY et al., 2006).

Als einzige ursächliche Therapie ist die allergenspezifische Immuntherapie zu nennen, bei der, basierend auf einem vorher durchgeführten Intrakutan- oder Serumallergietest, jene Allergene in einer verdünnten Lösung regelmäßig unter die Haut des Patienten gespritzt werden, die für die Krankheitssymptomatik verantwortlich sind. Diese Art der Behandlung wird aber nur bei Umweltantigenen angewendet und ist nur in etwa 50-80 % der Fälle hilfreich. Außerdem dauert es mehrere Monate bis zu einem Jahr, bis eine klinische Besserung zu erkennen ist (MUELLER & BETTENAY, 1996; MUELLER et al., 2000; GRIFFIN & HILLIER, 2001; LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009).

Symptomatische Therapie kann anstatt oder zusätzlich zur ASIT eingesetzt werden. Glukokortikoide (OLIVRY & SOUSA, 2001a; OLIVRY & MUELLER, 2003), mehrfach ungesättigte, essentielle Fettsäuren (OLIVRY et al., 2001b; MUELLER et al., 2004), Calcineurinhemmer wie Tacrolimus (BENSIGNOR & OLIVRY, 2005) und Cyclosporin (OLIVRY & MUELLER, 2003; STEFFAN et al., 2006), topische Therapie (OLIVRY & MUELLER, 2003), Pentoxifyllin und Misoprostol (OLIVRY et al., 2003) oder Antihistaminika (DEBOER & GRIFFIN, 2001; OLIVRY & MUELLER, 2003) werden alle in verschiedenen Situationen und Kombinationen verwendet.

Die Therapie ist oftmals langwierig und die Patienten reagieren individuell unterschiedlich auf die verschiedenen Medikamente. Da vor allem Glukokortikoide unerwünschte Nebenwirkungen haben können, werden harmlosere Alternativen wie essentielle Fettsäuren und Antihistaminika zur symptomatischen Therapie immer wichtiger. Letztere sollen bewirken, dass der Entzündungsmediator Histamin, der von Mastzellen nach oberflächlicher IgE-Antikörpervernetzung ausgeschüttet wird, daran gehindert wird, an den Rezeptoren in der Haut zu wirken. Bislang ist noch nicht abschließend geklärt, in welchem Ausmaß die Bindung des Histamins zum Juckreiz des Hundes mit AD beiträgt, da nicht alle Hunde auf eine Therapie mit Antihistaminika gleich gut ansprechen. Bisher existieren nur wenige randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien, die den erfolgreichen Einsatz von

Antihistaminika dokumentieren. In einer Studie wurden den Patienten verschiedene Antihistaminika über jeweils acht Wochen verabreicht. Dabei konnte lediglich Chlorpheniramin den Juckreiz nachhaltig verbessern (PATERSON, 1995b). Das in Frankreich zugelassene Kombinationspräparat Histacalmine<sup>®</sup> enthält 20,9 mg Hydroxyzin und 0,7 mg Chlorpheniramin und wurde bereits in einer randomisierten Studie mit einer Fettsäureformulierung verglichen. 18 % der Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung der Läsionen, bei 30 % der Hunde verbesserte sich der Juckreiz deutlich. Tierärzte schätzten die Wirkung bei 24 % der Hunde als befriedigend ein (EWERT & DAEMS, 2001). In Deutschland ist bislang kein für den Hund zugelassenes Antihistaminikum auf dem Markt verfügbar.

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung von Dimetinden (Fenistil<sup>®</sup>) und dem Kombinationspräparat aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin (Histacalmine<sup>®</sup>) auf Juckreiz und klinisches Bild in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie bei atopischen Hunden zu untersuchen.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Atopische Dermatitis**

#### **1.1. Einführung**

Die atopische Dermatitis ist eine genetisch bedingte, entzündliche und juckende allergische Hautkrankheit mit charakteristischen klinischen Symptomen, meistens ausgelöst durch eine Reaktion von IgE Antikörpern, die üblicherweise gegen diverse Umweltantigene gerichtet sind (HALLIWELL, 2006).

Beim Menschen ist die Prävalenz von allergischen Erkrankungen (Asthma, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis) seit dem 2. Weltkrieg auf ca. 15-30 % angestiegen, mit der höchsten Prävalenz in Nordeuropa (LEUNG, 1999; HOARE et al., 2000; AKDIS et al., 2006). Mehr als 10 % der Kinder leiden darunter, wobei die ersten Symptome in 90 % aller Fälle vor dem 6. Lebensjahr auftreten (WILLIAMS et al., 1999; HOARE et al., 2000; LEUNG, 2000). Die betroffenen Patienten und ihre Familien sind in ihrer Lebensqualität oft stark eingeschränkt (SPERGEL & PALLER, 2003). In den Industrieländern treten diese Erkrankungen im Vergleich zu den Entwicklungsländern immer häufiger auf (WILLIAMS et al., 1999), dies könnte laut Studien eine Folge der immer besser werdenden Hygiene sein. Die sogenannte „Hygienehypothese“ vermutet, dass der immer geringer werdende Infektionsdruck in der Kindheit zu einem erhöhten Risiko führt, im Laufe des Lebens an Allergien zu erkranken (LIU & MURPHY, 2003).

Auch in den Tierarztpraxen werden immer mehr Hunde mit typischer Vorgeschichte und klinischen Symptomen vorgestellt. Die Besitzer berichten vor allem von starkem Juckreiz, meistens an typischen Stellen, wie den Pfoten, den Achseln, dem Bauch, der Inguinalgegend, perianal und dem Kopf. Viele Hunde leiden unter rezidivierender Otitis externa.

Die Prävalenz von CAD, Allergie und Atopie von 31484 Hunden aus Privatpraxen in den USA betrug 8,7 % (LUND et al., 1999). Sie wurde in einer Studie nach der Flohspeichelallergie als zweithäufigster Grund für Juckreiz beim Hund genannt (SARIDOMICHELAKIS et al., 1999). In anderen klinischen Studien wiederum war die Atopie die häufigste Allergieform beim Hund (12,7 % der Hunde mit Hautproblemen in der Klinik) (SCOTT & PARADIS, 1990). Die wahre Prävalenz der CAD ist nicht einfach zu erfassen, da milde Fälle oft schon mit symptomatischer Therapie gut kontrolliert sind und so viele Fälle in der Privatpraxis nicht als solche diagnostiziert werden. Heute geht man von

etwa 10 % der Hundepopulation aus (HILLIER & GRIFFIN, 2001a).

## **1.2. Pathogenese**

Die Pathogenese der atopischen Dermatitis ist als multifaktoriell anzusehen. IgE Antikörper gegen Umweltantigene spielen jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit eine bedeutende Rolle (HALLIWELL & DEBOER, 2001). Es kommen viele verschiedene Allergene aus dem Lebensbereich der Patienten als auslösende Faktoren in Frage, wie Gräser- oder Baumpollen, Hausstaub- und Vorratsmilben, Pilzsporen, Hautschuppen und Insektenantigene (HILL & DEBOER, 2001). Beim Menschen mit atopischer Dermatitis wurde in 82 % der Fälle ein erhöhter Serum-IgE Spiegel ermittelt, außerdem wurden in vielen Fällen allergenspezifische IgE für Umweltantigene nachgewiesen (GUNNAR et al., 1970; HOFFMANN et al., 1975; HALLIWELL & DEBOER, 2001).

Lange Zeit wurde diskutiert, auf welchem Weg die Allergene in den Körper des Patienten eindringen. Die erste Vermutung war der Weg über den Respirationstrakt, wodurch der Begriff „Allergic Inhalant Dermatitis“ geprägt wurde. Nach feingeweblichen Untersuchungen geht man heute eher davon aus, dass die Allergene transepidermal aufgenommen werden, da die meisten Läsionen an Stellen mit eher spärlicher Behaarung auftreten (OLIVRY & HILL, 2001). Das histologische Bild einer atopisch bedingten Hautläsion zeigt multifokale epidermale Exozytose und oberflächlich perivaskuläre Entzündungsreaktionen, reich an Mast- und Mononukleären Zellen (Lymphozyten, dendritische Zellen) (OLIVRY et al., 1999).

Menschen mit atopischer Dermatitis weisen oft eine sehr trockene Haut auf, der transepidermale Wasserverlust ist sehr hoch (HOARE et al., 2000). Auch bei Hunden wird ein Defekt der Hautbarriere im Stratum Corneum als ein Faktor der Pathogenese der CAD vermutet (INMAN et al., 2001). Die epidermale Lipidbarriere der Haut weist bei Hunden mit AD eine abnorme und lückenhafte Struktur der lamellaren Lipide mit geringer Haftung zwischen den Korneozyten auf. Es wird angenommen, dass dadurch Umweltantigene die äußere Hautschicht besser passieren können als bei gesunden Hunden (POPA et al., 2011). Auch Infektionen mit Staphylokokken und/oder Malassezien sind oftmals an der Pathogenese beteiligt, da sie bestehende Entzündungsreaktionen aufrechterhalten und ihre Toxine selbst eine allergische Reaktion vom Soforttyp auslösen können (DEBOER & MARSELLA, 2001).

### **1.2.1. Dendritische Zellen und Langerhanszellen**

Dringen die Umweltantigene durch die Haut, werden sie von Langerhanszellen und dermalen dendritischen Zellen, die zur zellulären Immunabwehr der Haut gehören, erkannt, verarbeitet

und den T-Lymphozyten präsentiert. Dies führt zur Bildung von CD4+- und CD8+-T-Helferzellen, die die B-Lymphozyten zur Produktion allergenspezifischer IgE-Moleküle anregen. Bei erneutem Allergenkontakt stellen allergenspezifische T-Helferzellen Zytokine her und aktivieren so B-Zellen und ziehen verschiedene Entzündungszellen durch Chemotaxis an, wie eosinophile Granulozyten oder Makrophagen (HILL & OLIVRY, 2001). In läsionaler Haut atopischer Hunde wurde eine Hyperplasie der dort ansässigen Langerhanszellen festgestellt (OLIVRY et al., 1996).

### **1.2.2. Lymphozyten**

Neben den stationär arbeitenden Zellen, spielen auch chemotaktisch rekrutierte Zellen eine große Rolle in der Pathogenese der atopischen Dermatitis. Vor allem zwei verschiedene Subtypen von T-Helferzellen sind von entscheidender Bedeutung: In der akuten Phase der CAD sind vorwiegend Th-2-Zellen und deren korrespondierende Zytokine (Il-4, Il-5, Il-6, Il-10) in den betroffenen Hautarealen zu finden (NUTTALL et al., 2002a, 2002b). Die IgE-Synthese in B-Lymphozyten wird induziert durch das Il-4. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Hunden mit CAD, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, vermehrt Il-4 und Il-5 mRNA in der Haut exprimiert wird. Dieses Phänomen konnte auch in der humanen Form der atopischen Dermatitis nachgewiesen werden (LEUNG, 2000). Il-5 induziert im Blut von Hunden mit CAD eine höhere Anzahl von zirkulierenden eosinophilen Granulozyten als bei gesunden Hunden (HAYASHIYA et al., 2002). Aktivierte Eosinophile schütten Il-12 aus, welches die Differenzierung von T-Helferzellen zu Th1-Zellen bewirkt. Th1-Zellen sind unter anderem verantwortlich für die Produktion von IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und Il-2 und charakterisieren die chronische Phase der CAD in der Haut (NUTTALL et al., 2002b).

### **1.2.3. Die Rolle von IgE**

Mit Hilfe von Immunfluoreszenz wurde eine Bindung der IgE-Moleküle an Mastzellen in der Hundehaut nachgewiesen. Kein anderer Zelltyp wies Fluoreszenz auf, es fand also eine exklusive Bindung nur an Mastzellen statt. Die IgE-Moleküle wurden auf der Oberfläche ebenso wie im Zytoplasma der Mastzellen nachgewiesen, intrazellulär kamen sie aber in wesentlich höherer Konzentration vor, wobei nicht klar ist, ob diese Feststellung eventuell nur ein durch die Probennahme bedingtes Artefakt sein könnte. Außerdem scheint IgE beim Hund in viel größerer Menge gebildet zu werden, als beim Menschen (HALLIWELL, 1973).

Die Interaktion allergenspezifischer Antikörper mit Allergenen spielt eine große Rolle in der Pathogenese der AD. Die Antikörper binden die Allergene in der Epidermis und bewirken dort eine Anheftung von Langerhanszellen. Sie lösen lokale Entzündungsreaktionen aus,

indem sie auf der Oberfläche von Mastzelle und Basophilen mit den Antigenen reagieren (HALLIWELL & DEBOER, 2001).

#### **1.2.4. Mastzellen**

Mastzellen wurden 1863 zum ersten Mal beschrieben durch von Recklinghausen, der deutsche Medizinstudent Paul Ehrlich gab ihnen 1878 ihren Namen. Der ursprüngliche Ausdruck „gemästete Zelle“ stammt von den zahlreichen großen Granula ab, die das Zytoplasma fast komplett ausfüllen. Sie wurden anfangs für phagozytiertes Material gehalten (HILL & MARTIN, 1998). Bald darauf aber zeigte sich, dass diese Granula diverse Entzündungsmediatoren enthalten, welche durch verschiedene immunologische Stimuli aus der Zelle ausgeschüttet werden (HILL & MARTIN, 1998). Mastzellen sind ca. 20-30 µm große, runde, ovale oder spindelförmige Zellen mit ellipsoiden Zellkernen (LIEBICH, 1983). Sie sind vor allem in Körperregionen zu finden, die sich direkt mit der Umwelt auseinandersetzen, wie dem Gastrointestinaltrakt, der Lunge oder der Haut (HILL & MARTIN, 1998; HILL & OLIVRY, 2001). Es wird vermutet, dass sie von hämatopoetischen Stammzellen stammen und aus dem Knochenmark freigesetzt werden, dann im Blutkreislauf nicht als ausdifferenzierte Zellen zirkulieren, sondern als morphologisch nicht identifizierbare Vorläuferzellen, die erst in konnektiven Geweben bzw. der Schleimhaut ausdifferenzieren und proliferieren (ZUCKER-FRANKLIN et al., 1981; RODEWALD et al., 1996; HILL & MARTIN, 1998). Die Entwicklung aus hämatopoetischen Stammzellen geschieht durch zwei verschiedene Mechanismen, einerseits abhängig von einem aus Fibroblasten entlassenen Stammzell-Faktor, andererseits ausgelöst durch verschiedene T-Zellstämmige Interleukine (IL-3, -4, -9 und -10) (HILL & MARTIN, 1998). Mastzellen enthalten verschiedene Entzündungsmediatoren wie Heparin, Chondroitinsulfat, Zytokine, Histamin und Proteasen (Tryptase, Chymase) (SCHWARTZ, 1994). Es sind drei Subtypen von Mastzellen beim Hund zu unterscheiden: Solche, die nur Tryptase enthalten (T-MC), solche, die nur Chymase enthalten (C-MC) und solche, die beide Proteasen enthalten (TC-MC). Der Hund hat zu ca. 70 % TC-MC, zu ca. 20 % C-MC und nur zu etwa 10 % T-MC in der Haut (WELLE et al., 1999). Die Mastzellendichte variiert an verschiedenen Körperstellen beim Hund. Die höchsten Dichten werden in absteigender Reihenfolge an den Ohren, in der Interdigitalregion, der Anogenitalregion, am Kopf, besonders rund um die Augen, dem Hals, dem lateralen Thorax, lateral an den Hintergliedmaßen und am Abdomen gemessen (HILL & OLIVRY, 2001). Werden Mastzellendichten an den Prädilektionsstellen der Allergie mit den Dichten an anderen Körperstellen verglichen, so fällt dort eine um bis zu 150 % höhere Zahl auf (AUXILIA & HILL, 2000). Mastzellen sind an der Sofort- und der Spätreaktion der Allergie beteiligt

(NAGAI et al., 2000). Eine Degranulation findet vor allem dann statt, wenn Antigene gebundene IgE- Moleküle auf der Oberfläche der Mastzellen vernetzen. Mastzellen und Basophile exprimieren an ihrer Oberfläche ein Protein, welches die FC-Region der IgE- Moleküle spezifisch binden kann. Diese Proteine werden als High-Affinity Fc $\epsilon$ ER1 Rezeptoren bezeichnet (HILL & MARTIN, 1998). Die Mediatoren werden nach einer komplexen Serie von biochemischen Reaktionen durch Exozytose aus den Mastzellen entlassen. An den noch nicht vollständig erforschten Prozessen sind unter anderem G-Proteine, Tyrosinkinasen, Inositoltriphosphase, Proteinkinase C, Calciumkanalaktivierung und verschiedene Umstrukturierungen der Plasmamembran beteiligt (HILL & MARTIN, 1998; HILL & OLIVRY, 2001). Die Membran der Granula verschmilzt mit der Plasmamembran der Zelle und entlässt so die Mediatoren in den Extrazellularraum (HILL & MARTIN, 1998). Dieser Prozess geschieht innerhalb weniger Sekunden bis zu 30 Minuten nach der Vernetzung. Die Mediatoren verursachen Änderungen der Kapillardurchlässigkeit, aktivieren diverse andere Entzündungszellen und lösen so die allergischen Entzündungsprozesse in der Haut mit aus. Zusätzlich werden verschiedene Zytokine wie z.B. der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  teilweise noch Stunden nach der Degranulation freigesetzt, welcher vermutlich mit verantwortlich ist für die Leukozyteninfiltration des Gewebes während der Spätreaktion der Allergie (HILL & MARTIN, 1998). Diese Prozesse sind eigentlich zum Schutz des Organismus vor schädlichen Noxen angelegt, jedoch richten sie sich bei der Atopie gegen alltägliche Umweltallergene und bedingen so die entstehenden Schäden. (HILL & OLIVRY, 2001) Welche Mediatoren Mastzellen enthalten und freigegeben können, ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Bei Menschen und Hunden mit atopischer Dermatitis fällt ein erhöhter Gehalt an Mastzellen in läsionaler Haut auf (MIHM et al., 1976; WILKIE et al., 1990; WELLE et al., 1999). Der Gesamt-Histamingehalt der Mastzellen ist zudem höher als bei gesunden Individuen. Die lokale Histaminkonzentration in Läsionen auf atopischer Haut ist erhöht. Außerdem scheint die Sensitivität der Mastzellen bei atopischen Hunden gesteigert zu sein, die Degranulation findet wesentlich schneller und nach kleineren Stimuli statt. Dies unterstützt die Hypothese, dass Mastzellen und ihre Entzündungsmediatoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Modulation atopischer Dermatitis spielen (JOHNSON et al., 1960; DEMORA et al., 1996).

**Tabelle 1: Entzündungsmediatoren in Mastzellen**

<b>Substanzklasse</b>	<b>Mediatoren</b>	<b>Wirkung</b>
<b>Biogene Amine</b>	Histamin	Kontraktion der glatten Muskulatur
	Serotonin	Steigerung der Gefäßpermeabilität
<b>Chemotaktische Faktoren</b>	ECF-A	Chemotaxis Eosinophile und Neutrophile Granulozyten
	NCF	Chemotaxis Neutrophile Granulozyten
<b>Zytokine</b>	IL-4, IL-1	Stimulierung TH-2-Zellen
	IL-3, IL-5	Aktivierung Eosinophile Granulozyten
	TNF- $\alpha$	Zytokinbildung, Endothelzellaktivator
<b>Lipidmediatoren</b>	LT-B, -C, -D, -E	Chemotaxis, Aktivierung und Degranulation der Leukozyten, Gefäßpermeabilitätssteigerung, Vasokonstriktion
	PGD	Vasodilatation, Ödembildung
	PAF	Leukozytenchemotaxis, Gefäßdilataion, Aggregation der Blutplättchen
<b>Proteoglykane</b>	Heparin	Antikoagulans, Hemmung proteolytischer Enzyme
<b>Proteolytische Enzyme</b>	Tryptase	Peptidabbau
	Chymase	Abbau Bindegewebsmatrix und Aktivierung des Komplementfaktors C3

(SCHWARTZ, 1994; HILL & MARTIN, 1998; NUTTALL et al., 2002b)

### 1.3. Klinische Symptomatik

Beim Menschen äußert sich die Atopie durch meist schon im frühen Kindesalter auftretenden Juckreiz, vor allem in den Beugen der Ellbogen- und Kniegelenke, der Juckreiz kann aber auch am restlichen Körper auftreten. Außerdem sind Krankheitsbilder wie Konjunktivitis und Rhinitis oft ein Teil des Geschehens (HOARE et al., 2000).

Die canine atopische Dermatitis kann theoretisch in jedem Alter auftreten, beginnt aber meist im zwischen sechs Monate und drei Jahren (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Hauptsymptom ist



starker Juckreiz, der sich durch ständiges Belecken oder Benagen äußert, besonders an den Prädilektionsstellen der Pfoten, palmar, plantar wie dorsal, den Achseln, der Inguinal- und Perianalregion und dem gesamten Kopfbereich. Jede Kombination dieser Hautstellen kann vorkommen. Manche Hunde zeigen auch nur an einer Stelle vermehrten Juckreiz (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Viele Hunde leiden außerdem unter rezidivierender Otitis externa (ZUR et al., 2002). Tritt der Juckreiz vor allem in der Dorsolumbarregion auf, ist eine ausschließliche oder zusätzliche Flohspeichelallergie zu vermuten. Bei 42-75 % der Hunde treten die Symptome saisonal verstärkt auf. Studien zeigen, dass etwa 80 % der saisonal juckenden Hunde von Frühling bis Herbst verstärkt Symptome zeigt und etwa 20 % der Hunde im Winter (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Primärläsionen müssen nicht immer sichtbar sein, viele Hunde zeigen keine Läsionen. Die Primärläsion, die am häufigsten beim atopischen Hund zu finden ist, ist das Erythem. Sekundärläsionen spiegeln chronischen Juckreiz und Trauma, chronisch wiederkehrende Entzündungen der Haut und Sekundärinfektionen oder mikrobielle Überwucherung wieder. Es ist in vielen Fällen eine Besiedelung mit dem Bakterium *Staphylokokkus pseudintermedius* festzustellen. Auch gesunde Hunde tragen dieses Bakterium auf der Haut, aber die Mikroorganismen können sich an Keratinozyten atopischer Hunde besonders bei starkem Kratzen deutlich besser anheften und vermehren (MCEWAN, 2000; DEBOER & MARSELLA, 2001; SIMOU et al., 2005). Die Sekundärläsionen können als rötlich-braune Verfärbungen im Fell (ausgelöst durch oxidierten Speichel), Exkoriationen, Papeln und Pusteln, selbst induzierte Alopezie, trockenes, stumpfes Fell, Hyperpigmentation, Schuppen und Lichenifikation auftreten. Diese Läsionen können an allen Körperstellen auftreten, an denen Juckreiz besteht, v. a. im Gesicht (um die Schnauze und periokulär), in den Pinnae, an den Pfoten dorsal und palmar/plantar, dorsal an den Karpal- bzw. Tarsalgelenken, an den Flexorseiten der Gelenke, axillär, am Abdomen, inguinal, perianal und medial an den Gliedmaßen (GRIFFIN & DEBOER, 2001).

#### **1.4. Diagnose**

Das klinische Bild der CAD ist nicht pathognomonisch, die Klinik allein lässt also keine definitive Diagnose zu (DEBOER & HILLIER, 2001). Das klinische Bild einer Futtermittelallergie kann mit dem einer CAD übereinstimmen (HILLIER & GRIFFIN, 2001b). Die CAD ist deshalb immer als Ausschlussdiagnose zu betrachten. Kein Test oder ein Ansprechen auf eine Art der Therapie ist als alleiniges Diagnostikum geeignet, da die klinische Symptomatik, allen voran der Juckreiz, aufgrund mehrerer Differentialdiagnosen auftreten kann. Es kommen die Futtermittelunverträglichkeit, die Flohspeichelallergie, ein Befall mit Räude Milben oder anderen Juckreiz auslösenden Milbenarten, bakterielle

Follikulitis, Malasseziendermatitis und seltener Verhornungsdefekte und Kontaktallergien in Frage (DEBOER & HILLIER, 2001). Erst wenn alle anderen Differentialdiagnosen ausgeschlossen sind, kann die Diagnose Atopie gestellt werden (DEBOER & HILLIER, 2001). Sie kommt häufig in Kombination mit Flohspeichelhypersensitivität und Futtermittelallergie vor (MUELLER et al., 2001). Beim Menschen wurden zur Diagnostik verschiedene Kriterien festgelegt, von denen mehrere erfüllt sein müssen, um die Diagnose sicher stellen zu können (BOGUNIEWICZ & LEUNG, 1998). Ähnliche Kriterienlisten wurden auch für den Hund festgelegt, allerdings kann damit eine CAD nicht sicher diagnostiziert werden. Sie erscheint damit nur weiter oben auf der Liste der Differentialdiagnosen (DEBOER & HILLIER, 2001). Favrot legte in seiner Studie eine Liste von Kriterien fest (FAVROT et al., 2010). Sollten fünf der acht Kriterien bei einem Patienten vorliegen, ist AD sehr wahrscheinlich. Zu den Kriterien zählen ein Auftreten vor dem vierten Lebensjahr, eine Haltung im Haus, steroid-responsiver Juckreiz, läsionsfreier Juckreiz zu Beginn der Erkrankung, chronische oder rezidivierende Hefepilzinfektionen, chronische oder rezidivierende Otitis externa, eine Beteiligung der Vorderpfoten und der Ohrmuscheln, Juckreiz- und Läsionsfreie Ohränder und eine nicht betroffene Dorsolumbarregion (FAVROT et al., 2010). Da auch Toxine aus Bakterien und Hefepilzen Juckreiz auslösen bzw. verstärken können, sollte eine Infektion mit diesen Organismen diagnostiziert und behandelt werden, um den Ursprung des Juckreizes als allein allergiebedingt oder doch perpetuiert herauszufinden (MARSELLA & SOUSA, 2001).

Sind alle Differentialdiagnosen mittels zytologischer Untersuchungen, regelmäßiger Ektoparasitenprophylaxe, einer 6-8 wöchigen Eliminationsdiät und möglicher histologischer Untersuchungen nach Hautbiopsie ausgeschlossen, kann man die Diagnose der Atopie stellen (DEBOER & HILLIER, 2001).

Erwägt der Besitzer eine Desensibilisierung seines Tieres, wird in einem nächsten Schritt entweder ein Intrakutan- oder ein Serumallergietest durchgeführt. Die Messung der IgE Level im Blut und auch die intradermale Injektion verschiedener Allergene im Intrakutantest sind nicht als Screeningtest auf Umweltallergie geeignet, da auch Hunde ohne allergische Hauterkrankung in beiden Tests positive Resultate zeigen können. Sie sind somit nur zur Analyse möglicher beteiligter Antigene bei schon diagnostizierter Umweltallergie geeignet (JACKSON et al., 1996; LIAN & HALLIWELL, 1998; DEBOER & HILLIER, 2001). Beim Intrakutantest werden diverse Umweltantigene in verdünnter Lösung in kleiner Menge in die Haut gespritzt. Nach 15 und 30 Minuten werden die entstandenen Reaktionen beurteilt und mit einer Positiv- und einer Negativkontrolle verglichen. Anhand der entstehenden

Schwellung und Rötung an der Einstichstelle, kann beurteilt werden, ob eine Allergie gegen den jeweiligen Stoff vorliegt, da aufgrund von Kreuzverbindung auf durch IgE sensibilisierten Mastzellen diese degranulieren und die lokale Reaktion ausgelöst wird (MUELLER et al., 2000; GRIFFIN & HILLIER, 2001). Beim Serumallergietest wird die Menge an IgE gegen diverse Umweltantigene im Serum gemessen. Es kommen Reaktionen auf Hausstaub- und Vorratsmilben, Pollen von Gräsern und Bäumen, Pilzsporen, Hautschuppen, Insektenantigene etc. vor. Es kann sowohl falsch positive wie falsch negative Ergebnisse geben (HILL et al., 2001). Da viele Hunde eine Kombination mehrerer Allergien aufweisen, ist eine eindeutige Diagnosestellung oft schwierig.

### **1.5. Therapiemöglichkeiten**

Es gibt viele verschiedene Ansätze, die CAD zu therapieren. Eine komplette Allergenvermeidung ist oft schwierig zu bewerkstelligen, vor allem wenn der Hund an einer Allergie gegen weit verbreitete Allergene wie z. B. Hausstaubmilben oder Pollen leidet. Jedoch kann manchen Hunden mit Hilfe von antiallergischen Bettbezügen und Waschen mit klarem Wasser oder medizinischen Shampoos nach dem Spaziergang geholfen werden (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

Bei Patienten, die gleichzeitig an einer Futtermittelallergie leiden, kann die Fütterung einer speziellen Eliminationsdiät schon soweit helfen, dass kaum noch Juckreiz auftritt, da die individuelle Juckreizschwelle damit unterschritten wird (MARSELLA & SOUSA, 2001; OLIVRY & SOUSA, 2001b). Ebenso verhält es sich mit gleichzeitigem Auftreten von Flohspeichelallergie. Die regelmäßige Applikation von Antiparasitika kann den Juckreiz auf ein Minimum reduzieren, sodass die eigentliche Umweltallergie selbst nicht behandelt werden muss (OLIVRY & SOUSA, 2001b). Zusätzlich sollten sekundäre Hautinfektionen mit Bakterien und/oder Hefepilzen durch regelmäßige zytologische Kontrollen evaluiert und gegebenenfalls je nach Schweregrad der Infektion mit Hilfe von systemischer oder topischer antibiotischer bzw. antimykotischer Therapie behandelt werden (OLIVRY & SOUSA, 2001b). Die einzige ursächliche Therapie ist die allergenspezifische Immuntherapie (ASIT), welche allerdings nicht bei allen Patienten zur klinischen Besserung führt (MUELLER & BETTENAY, 1996). Es kann aber auch versucht werden, durch symptomatische Therapie eine Besserung zu erzielen, dies ist vor allem bei Allergikern mit geringgradiger Symptomatik praktikabel.

Anti-allergische Medikamente können in zwei Kategorien unterteilt werden. Solche, die die Mastzelldegranulation unterbinden bzw. die vasoaktive und pruritogene Wirkung des

Histamins verhindern (z. B. Antihistaminika), deren Wirkung also hauptsächlich die Typ 1 Reaktion der Allergie abdeckt und solche, die die Chemotaxis und Aktivierung der Entzündungszellen und somit die Freisetzung der Mediatoren unterbinden. Diese wirken eher auf die Spätphase der Allergischen Reaktion (z. B. Pentoxifylline). Die Medikamente mit der besten klinischen Wirksamkeit vereinen beide Wirkmechanismen in sich (z. B. Glukokortikoide und Cyclosporin A) (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

Meist werden atopische Hunde mithilfe eine Kombination aus Allergenvermeidung, Stärkung der individuellen Hautbarriere, juckreizhemmender bzw. entzündungshemmender Medikation, allergenspezifischer Immuntherapie und antimikrobieller bzw. antimykotischer Medikamente behandelt. Es wird eine individuelle Therapielösung in verschiedenen Variationen auf jeden Patienten individuell angepasst (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

### **1.5.1. Glukokortikoide**

Topisch und systemisch angewandte Glukokortikoide werden häufig zur Entzündungshemmung und zur Juckreizstillung eingesetzt. In verschiedenen Studien wurde eine Wirksamkeit zwischen 57 und 100 % bei atopischen Hunden mit Hautläsionen und/oder Juckreiz nach oraler Verabreichung niedrig dosierter Glukokortikoide festgestellt (OLIVRY & SOUSA, 2001a). Die Wirksamkeit basiert auf einer Hemmung der Genexpression bestimmter Transkriptionsfaktoren, z. B. wird die Synthese verschiedener Zytokine (wie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 und IFN-Omega) aus T-Lymphozyten gehemmt (BARNES, 1998). Außerdem können Gene zur Translation diverser Proteine (z.B. Lipocortin-1) aktiviert werden. Lipocortin-1 hemmt Phospholipase A2, welche Fettsäuren (v.a. Arachidonsäure) aus den Phospholipiden der Zellmembran freisetzt. Arachidonsäure ist die Vorstufe stark entzündungsfördernder Lipidmediatoren (OLIVRY & SOUSA, 2001a). Zusätzlich werden durch die Hemmung der Phospholipase A2 auch weniger präformierte Entzündungsmoleküle aus den Mastzellen freigesetzt und eine Oberflächenstrukturänderung von Zellen im Bereich der FcεRI Rezeptoren wird diskutiert (WILLEMSE, 1990).

Neben den positiven Wirkungen treten allerdings auch oft diverse Nebenwirkungen auf, wie z. B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie mit folgender Gewichtszunahme in 10-25 % der Fälle, Alopezie, gastrointestinale Probleme bei 7-25 % und Sekundärinfektionen aufgrund der entstandenen Immunsuppression bei 34 % der Hunde (OLIVRY & MUELLER, 2003). Außerdem können bakterielle Harnwegsinfekte auftreten, welche eine wiederholte Kontrolle des Urins nötig machen (IHRKE et al., 1985).

Die topische Anwendung von Glukokortikoiden kann bei lokalisiertem Juckreiz sehr hilfreich

sein. Es ist mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen, als bei systemischer Gabe, insbesondere wenn Präparate wie Hydrokortisonaceponat verwendet werden, die in der Haut direkt inaktiviert werden (NUTTALL et al., 2012).

### 1.5.2. Cyclosporin

Cyclosporin A ist ein Polypeptid, das aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* stammt (MARSELLA & OLIVRY, 2001). Es hat stark immunsuppressive Wirkung, basierend auf seiner Fähigkeit, die Transkription verschiedener Gene zu blockieren, die die Freisetzung von Zytokinen aus aktivierten T-Zellen verursachen (MATSUDA & KOYASU, 2000; MARSELLA, 2005). Es hemmt zugleich die Funktion der Zellen, die die Immunantwort initiieren (z. B. Langerhanszellen und Lymphozyten), sowie die der Effektorzellen der allergischen Reaktion (z. B. Mastzellen und Eosinophile). Eine klinische Wirksamkeit von oralem Cyclosporin ähnlich der von Glukokortikoiden wurde in mehreren Studien nachgewiesen (FONTAINE & OLIVRY, 2001; OLIVRY et al., 2002).

Als Nebenwirkungen können Übelkeit bis hin zu Erbrechen, Diarrhoe, Anorexie, kutane Papillomatose, chronisch hyperplastische Gingivitis und Peridontitis auftreten (RYFFEL et al., 1983; MARSELLA & OLIVRY, 2001).

Tacrolimus, eine topische Formulierung in Form einer Lotion, welche ebenso wie Cyclosporin A durch Hemmung von Calcineurin wirkt, kann bei lokalen Läsionen der AD eingesetzt werden. (BENSIGNOR & OLIVRY, 2005) Es führt zu grundlegenden phänotypischen und funktionalen Veränderungen der epidermalen antigenpräsentierenden dendritischen Zellen, reduziert die Expression von IgE-Rezeptoren auf Langerhanszellen und senkt die Zahl der entzündungsfördernden dendritischen Zellen in der Haut. Außerdem hemmt es die T-Zell aktivierte Apoptose der Keratinozyten, welche bei atopischer Dermatitis zum Schweregrad der klinischen Symptome beiträgt (MARSELLA, 2005).

Als Nebenwirkung der Anwendung kann ein Brennen der Haut in den ersten Anwendungstagen auftreten, danach tritt meist ein Gewöhnungseffekt ein. (MARSELLA, 2005)

### 1.5.3. Essentielle Fettsäuren

Essentielle Fettsäuren in Form von Spot On Formulierungen für die topische Applikation reich an mehrfach ungesättigten Omega-3 und -6-Fettsäuren und Ceramiden oder als Zusatz zum Futter sollen die Lipidschicht der Hautbarriere unterstützen und Lipiddefekte ausgleichen, um Umweltantigenen die Passage durch die äußere Haut zu erschweren.

Außerdem wirken sie entzündungshemmend, durch die Modulation der Produktion von Eikosanoiden, indem sie mit Arachidonsäure in Konkurrenz um Cyclooxygenase und Lipoxygenase treten. Dadurch werden die entzündungshemmenden Bestandteile (z. B. LT5, PG3) gefördert, während die eher entzündungsfördernden (z. B. LT4, PG2) verringert werden (OLIVRY et al., 2001b).

Mueller konnte in einer placebokontrollierte Doppelblindstudie eine Reduktion des Juckreizes bei Hunden mit AD zeigen, welche eine kommerzielle Mischung essentieller Fettsäuren oral verabreicht bekamen (MUELLER et al., 2004). Eine Kombinationslösung aus Borretsch- und Fischöl konnte nach oraler Gabe den Juckreiz und die Läsionen mehrerer Hunde signifikant verbessern (HARVEY, 1999).

Die optimale Dosierung der essentiellen Fettsäuren ist bisher noch nicht vollständig bekannt. Ob es rassebedingte Unterschiede im Bedarf gibt, ist unklar. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit bei akut auftretender AD höher ist, als bei chronischen Problemen (ABBA et al., 2005).

#### **1.5.4. Sonstige Therapiemöglichkeiten**

Die Hunde sollten einer regelmäßigen Flohprophylaxe mittels handelsüblicher Ektoparasitika unterzogen werden, da eine Umweltallergie für eine Flohspeichelallergie zu prädisponieren scheint (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

Hunde mit atopischer Dermatitis zeigen in vielen Fällen eine oberflächliche Besiedelung der Haut oder auch tiefe Hautinfektionen mit Pathogenen wie *Staphylococcus pseudintermedius* und *Malassezia pachydermatis* (DEBOER & MARSELLA, 2001). Sie können die Läsionen der AD verschlimmern und auch selbst als Allergene wirken (MORALES et al., 1994). Deswegen ist eine antimikrobielle Behandlung eine wichtige Komponente zur Kontrolle der klinischen Symptome der CAD (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

Eine weitere Form der medikamentösen Therapie, ist die mit Misoprostol oder Phosphodiesterase-Inhibitoren. Misoprostol ist ein PGE1-Analogen. PGE1 erhöht die Ausschüttung von cyclischem Adenosinmonophosphat, welches die Sekretion von Zytokinen aus TH1-Zellen blockiert. Außerdem hemmt es die Lymphozytenproliferation, die Granulozytenaktivierung und die Synthese proinflammatorischer Zytokine (IL-1, TNF $\alpha$ ). Es zeigte in mehreren Studien gute Wirksamkeit zur Reduktion von Juckreiz und Läsionen. Es traten jeweils nur gelegentlich leichte Nebenwirkungen wie Diarrhoe oder Erbrechen auf (MARSELLA & OLIVRY, 2001; OLIVRY et al., 2003).

Der Phosphodiesterasehemmer Pentoxifylline (Trental®, Hoechst-Russel Pharmaceuticals, Trenton, NJ) wird wegen seiner immunmodulatorischen Eigenschaften eingesetzt. Er hemmt die Leukozytenadhäsion und -aggregation, außerdem erhöht er die Beweglichkeit der neutrophilen Granulozyten und deren Chemotaxis. Zusätzlich wird die B- und T-Zellaktivierung gehemmt (MARSELLA et al., 2000).

Regelmäßige Shampootherapie oder auch nur das Abspülen mit klarem Wasser können helfen, die Allergenbelastung zu reduzieren und Entzündungsprodukte mechanisch zu entfernen. In einer Studie wurde der Nutzen einer kommerziellen Shampooformulierung mit verschiedenen Lipiden, komplexen Zuckern und antiseptischen Bestandteilen (Allermyl®, Virbac, Caros, Frankreich) in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie gegen normales Leitungswasser getestet. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Läsionsscore beider Gruppen, jedoch konnte der Juckreiz durch das Shampoo kurzfristig um bis zu 50 % gesenkt werden, was in der Kontrollgruppe nicht gelang (LÖFLATH et al., 2007).

#### **1.5.5. Allergen spezifische Immuntherapie**

Die Möglichkeit, die Immunantwort durch Allergenexposition zu modulieren, ist durch die Allergenspezifische Immuntherapie (ASIT) gegeben. Sie ist definiert als die Gabe aufsteigender Dosierungen eines Allergenextraktes an einen allergischen Patienten, um die Symptome, die bei einer Auseinandersetzung mit dem auslösenden Antigen entstehen, zu verringern (WHO Definition) (BOUSQUET et al., 1998). Sie ist damit die einzige ursächlich wirkende Therapie der CAD und wird auch als Hyposensibilisierung oder Desensibilisierung bezeichnet. Der genaue Wirkmechanismus ist noch weitgehend unbekannt. In verschiedenen Studien wurde ein Wechsel von TH-2- zu TH-1-Immunantwort mit steigender Expression von IFN- $\gamma$  nach ASIT bei Hunden festgestellt, ein Anstieg der Konzentration an IL-10 und regulatorischen T-Zellen war zu beobachten, welche immusuppressive Wirkung zeigen (KEPPEL et al., 2008; LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009).

In der Humanmedizin wird die ASIT mit gutem Erfolg bei allergischer Rhinitis, -Asthma, -Konjunktivitis und Insektenhypersensitivität eingesetzt (GRIFFIN & HILLIER, 2001).

Die ASIT bleibt Hunden vorbehalten, die im Blut- oder Hauttest nachweisbare klinisch relevante IgE-Antikörper gegen Umweltantigene bilden. Sie wird meist eingesetzt, wenn die symptomatische Therapie nicht den gewünschten Erfolg bringt, oder Nebenwirkungen der selbigen für Hund und Halter nicht tragbar sind. Sie ist die einzige aktuell verfügbare Therapieoption, die ohne zusätzliche antipruritische Medikation in teilweiser oder vollständiger Remission der CAD resultieren kann (OLIVRY & SOUSA, 2001b). Hierbei

wird aus den, im Intrakutan- oder Serumallergietest ermittelten symptomauslösenden Antigenen eine Desensibilisierungslösung hergestellt und dem Hund in regelmäßigen Abständen unter die Haut injiziert. Als Nebenwirkung können in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen und vermehrter Juckreiz nach der Applikation auftreten. Es ist deshalb sinnvoll, mit langsam aufsteigenden Dosierungen zu arbeiten. Dies kann über mehrere Wochen geschehen oder als Rush-Immuntherapie innerhalb von einigen Stunden, durch stündliche Applikation immer größerer Volumina unter tierärztlicher Überwachung. Danach wird im regelmäßigen Abstand eine konstante Menge injiziert (WILLEMSE et al., 1984; MUELLER & BETTENAY, 1996; MUELLER & BETTENAY, 2001). Eine klinische Wirksamkeit ist erst nach einem Jahr sicher zu beurteilen. Verschiedene Studien berichten von einer zwischen 45 und 100 %igen Chance auf Verbesserung der klinischen Symptome. (DEBOER, 1989; MUELLER & BETTENAY, 1996; NUTTALL et al., 1998; GRIFFIN & HILLIER, 2001).

## **2. Antihistaminika**

Eine weitere Möglichkeit der symptomatischen Therapie sind die Antihistaminika. Seit 1940 werden sie erfolgreich in der Humanmedizin angewandt. Heute gehören sie mit zu den am häufigsten verordneten Medikamenten beim Menschen (DEBOER & GRIFFIN, 2001).

### **2.1. Histamin und Histaminrezeptoren**

Histamin (2-[4-Imidazol]-Ethylamin) (AKDIS & SIMONS, 2006) ist ein biogenes Amin, welches aus L-Histidin durch die Histidindecarboxylase in Basophilen, Mastzellen, Lymphozyten, Neuronen und Enterochromaffin-ähnliche Zellen des Magens synthetisiert wird (SIMONS, 2004). Es wurde vor mehr als 100 Jahren durch Barger und Dale zum ersten Mal charakterisiert (DALE & LAIDLAW, 1910; AKDIS & SIMONS, 2006) und wirkt auf H1-, H2-, H3- und H4 Rezeptoren an verschiedenen Zellen und Geweben (SCHWARTZ, 1994). Schon seit 1927 wird angenommen, dass Histamin ein entscheidender Baustein in der Entstehung von Urticaria und allergischem Asthma beim Menschen ist (MILLER, 1934). Der totale Zell-Histamingehalt unterscheidet sich nicht bei gesunden und atopischen Hunden, jedoch ist die Histaminfreisetzung aus weißen Blutzellen von atopischen Hunden nach Antigenkontakt höher als die bei gesunden und künstlich sensibilisierten Hunden nach Kontakt mit demselben Antigen. Leukozyten atopischer Hunde könnten also eine höhere Tendenz zur Histaminfreisetzung haben als gesunder Hunde (JACKSON et al., 1996).

Histaminrezeptoren sind im gesamten Körper verteilt. Es werden verschiedene Arten



unterschieden. So ist der H1-Rezeptor vor allem in Blutgefäßen, der Haut, der glatten Muskulatur der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes, dem Herzen und dem Zentralnervensystem exprimiert. Bindung von Histamin resultiert je nach Lokalisation in Juckreiz, Schmerz oder erhöhter Gefäßpermeabilität. Entzündungsmediatoren werden vermehrt freigesetzt, außerdem findet verstärkt Chemotaxis von Entzündungszellen statt (SIMONS, 2004). Eine verstärkte Adhäsion von Leukozyten an das Endothel und vermehrte Produktion proinflammatorischer Interleukine unter Histamineinfluss konnten beobachtet werden (BACHERT, 1998). Der H2-Rezeptor ist zu finden in der Schleimhaut des Magens und des Uterus, im Herzen und im Zentralnervensystem und führt bei Histaminkontakt zu erhöhter Magensäuresekretion und erhöhter Gefäßdurchlässigkeit (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Man kann auch den H2-Rezeptor in der Haut finden (HOARE et al., 2000). Außerdem kann es durch Aktivierung der H2-Rezeptoren zu immunmodulatorischen Veränderungen wie z. B. der Lymphozytenproliferation, der Antikörpersynthese und der Chemotaxis von Entzündungszellen kommen (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Der H3-Rezeptor wird vor allem im zentralen und peripheren Nervensystem exprimiert und reguliert unter anderem präsynaptisch die Ausschüttung von Histamin, Serotonin, Noradrenalin und Acetylcholin (SIMONS, 2004). Der H4-Rezeptor ist in größerer Zahl im Knochenmark und in peripheren hämatopoetischen Zellen zu finden, außerdem auch an Neutrophilen, Eosinophilen und T-Zellen. Eine Bindung von Histamin verstärkt die Ansammlung dieser Entzündungszellen an Orten allergischer Entzündung (AKDIS & SIMONS, 2006).

## **2.2. Wirkungsweise und Arten von Antihistaminika**

Früheren Erkenntnissen nach erfolgt die Wirkung der Antihistaminika durch Antagonismus an den spezifischen Histaminrezeptoren (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Neuere Studien lassen jedoch den Schluss zu, dass es sich vielmehr um einen inversen Agonismus handelt, d. h., dass die Rezeptoren durch die bindenden Antihistaminika im inaktiven Stadium stabilisiert werden und so nicht mehr aktiviert werden können (LEURS et al., 2002; SIMONS, 2004). H1-Rezeptoren sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren, deren aktive und inaktive Konformation normalerweise im Gleichgewicht zueinander stehen. Histamin bindet an die aktive Form und stabilisiert diese dadurch. Im Gegenzug binden Antihistaminika an die inaktive Form, stabilisieren sie, führen zu einer Verschiebung im Gleichgewicht zugunsten der inaktiven Rezeptoren und blockieren damit die Signaltransduktion (LEURS et al., 2002). Zur Behandlung der atopischen Dermatitis ist vor allem die Wirkung am H1-Rezeptor von Bedeutung, da der Juckreiz durch Bindung von Histamin aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen an H1-Rezeptoren verhindert wird. Es werden noch andere

Wirkungsweisen der Antihistaminika beim Menschen diskutiert, wie z. B. die Hemmung der Freisetzung der Entzündungsmediatoren aus Mastzellen und Basophilen (LIPPERT et al., 1995) und die verminderte Aktivierung, Einwanderung und Ansammlung von Entzündungszellen (VARNEY et al., 1992). Es könnte also nicht nur eine Auswirkung auf die Sofortreaktion, sondern auch auf die Spätreaktion der Allergie geben. Diese Annahme ist aber noch nicht sicher bewiesen (DEBOER & GRIFFIN, 2001). H1-Antihistaminika werden in sechs chemische Gruppen unterteilt: Ethanolamine, Ethylendiamine, Alkylamine, Piperazine, Piperadine und Phenothiazine (SIMONS, 2004) (Tabelle 2). Es wird unterschieden zwischen Antihistaminika der ersten Generation, welche sedierend wirken können (z. B. Chlorpheniramin) und Antihistaminika der zweiten Generation, die weit weniger sedativ wirken, da sie schlechter ZNS-gängig sind (z. B. Cetirizin) (HOARE et al., 2000; SIMONS, 2004). Eine nicht sedierende Wirkung wäre zwar wünschenswert, scheint aber zumindest beim Menschen positiv mit der Wirksamkeit der Medikamente zu korrelieren (HOARE et al., 2000).

**Tabelle 2: Chemische und funktionale Einteilung der Antihistaminika (SIMONS, 2004)**

Chemische Klasse	Funktionale Klasse	
	1. Generation	2. Generation
<b>Alkylamine</b>	Brompheniramin, Chlorpheniramin, Dimetinden, Pheniramin, Triprolidin	Acrivastin
<b>Piperazine</b>	Buklizin, Cyclizin, Hydroxyzin, Meklizin, Oxatomid	Cetirizin, Levocetirizin
<b>Piperidine</b>	Azatadin, Cyproheptadin, Diphenylpyralin, Ketotifen	Astemizol, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Olopatadin, Terfenadin
<b>Ethanolamine</b>	Carbinoxamin, Clemastin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Doxylamin, Phenyltoloxamin	-
<b>Ethylendiamine</b>	Antazolin, Pylilamin, Tripelenamin	-
<b>Phenothiazine</b>	Methdilazin, Promethazin	-
<b>Andere</b>	Doxepin	Azelastin, Emedastin, Epinastin

### 2.3. Einsatz von H1-Antihistaminika in der Humanmedizin

In der Humanmedizin gelten Antihistaminika als ein sinnvoller Teil der symptomatischen Therapie von Atopie bzw. atopischer Rhinitis. Sie helfen bei manchen Individuen die Symptome zu reduzieren (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Allerdings könnte die sedative Wirkung der Medikamente positiv mit ihrer Wirksamkeit gegen Juckreiz korrelieren, nicht

sedative Antihistaminika scheinen jedoch nicht zufriedenstellend zu wirken (AKDIS et al., 2006). In einer Studie wurden alle bisher durchgeführten randomisierten und kontrollierten Studien zum Thema rückwirkend evaluiert. Der Nutzen von oral eingesetzten Antihistaminika bei der atopische Dermatitis des Menschen wurde dabei im Ergebnis als nicht hinreichend erwiesen dargestellt (HOARE et al., 2000; AKDIS et al., 2006). Antihistaminika wie Ketotifen werden teilweise auch eingesetzt, um die Entwicklung von Asthma bei jungen Kindern zu verhindern oder zu verzögern (BUSTOS et al., 1995). Dimetinden wird schon seit mehr als 40 Jahren als potentes Antihistaminikum beim Menschen mit gutem Erfolg eingesetzt (KUOKKANEN, 1975; BEHRENDT & RING, 1990).

#### **2.4. Einsatz von H1-Antihistaminika in der Tiermedizin**

Da man in der Tiermedizin davon ausgeht, dass ein Teil der Symptomatik der CAD von freigesetztem Histamin aus Mastzellen nach IgE-Antikörpervernetzung verursacht wird, werden Antihistaminika auch hier gerne eingesetzt um diese Wirkung zu unterbinden oder zu reduzieren. Leider bleibt diese Hypothese eher theoretisch und die Wirkung der Antihistaminika bei vielen Patienten ist als eher mäßig bis schlecht zu bezeichnen (BACHERT, 1998; DEBOER & GRIFFIN, 2001). Der Nutzen ist bislang hauptsächlich empirisch übermittelt oder wird durch allgemein bekannten klinischen Konsens abgeleitet (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Vor dem Einsatz sollten komplizierende Faktoren wie Hautinfektionen ausgeschlossen sein. Wenn eine Verbesserung eintritt, dann nach etwa 7-14 Tagen (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Die Reaktionen auf verschiedene Antihistaminika sind sehr individuell. Manche Hunde reagieren nur auf wenige oder gar keinen der Wirkstoffe (DEBOER & GRIFFIN, 2001), weshalb dazu geraten wird, die verschiedenen Präparate jeweils über 14 Tage auszuprobieren und so das passende Medikament für den jeweiligen Hund zu finden. Antihistaminika werden teilweise auch vor einer Desensibilisierungsinjektion verabreicht, um mögliche Nebenwirkungen zu verhindern (COLOMBO et al., 2007).

#### **2.5. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

In der Humanmedizin sind viele Antihistaminika noch in keiner adäquaten Studie bei gesunden Erwachsenen auf ihre pharmakokinetischen und –dynamischen Aspekte untersucht worden (SIMONS, 2004). Alle Erst-Generation-Antihistaminika und manche der zweiten Generation (Desloratidin, Loratidin) werden durch das p-450 System der Leber abgebaut. Cetirizin wird fast unverändert über den Urin ausgeschieden, so wie Fexofenadine über den Kot (SIMONS, 2004). Die Wirkung nach einer einmalig aufgenommenen oralen Dosis setzt nach etwa 1-3 h ein und hält normalerweise mindestens 24 h an. Noch eine Woche nach

Absetzen von regelmäßig eingenommenen Antihistaminika können verminderte Reaktionen im Hauttest auftreten (SIMONS, 2004).

**Tabelle 3: Pharmakokinetik und Dynamik von Chlorpheniramin und Hydroxyzin beim gesunden jungen Erwachsenen (SIMONS, 2004)**

Antihistaminikum	T <sub>max</sub> nach Einzeldosis  h	Terminale Eliminations Halbwertszeit  h	Unveränderte Ausscheidung über Stuhl oder Urin  %	Beginn der Wirkung  h	Übliche Dosierung
<b>Chlorpheniramin</b>	2,8 +/- 0,8	27,9 +/- 8,7	–	3,24	4 mg 3-4xtgl
<b>Hydroxyzin</b>	2,1 +/- 0,4	20,0 +/- 4,1	–	2,24	25-50 mg 3xtgl

**T<sub>max</sub>** bezeichnet die Zeit von der oralen Aufnahme bis zur maximalen Plasmakonzentration

In Deutschland ist bisher kein für den Hund zugelassenes Antihistaminikum auf dem Markt verfügbar, die Pharmakokinetik der bislang empirisch eingesetzten Wirkstoffe ist weitgehend unbekannt. Eine Studie untersuchte die Pharmakokinetik und -dynamik von Hydroxyzin bei gesunden Hunden. Dabei betrug die durchschnittliche systemische Verfügbarkeit nach oraler Applikation 72 % (BIZIKOVA et al., 2008). Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe einer Chlorpheniraminlösung lag zwischen 9,4 % und 39,4 % (ATHANIKAR & CHIOU, 1979). Zu Dimetinden sind bislang keine Daten für die Wirkung beim Hund verfügbar.

## 2.6. Nebenwirkungen

Die Antihistaminika der ersten Generation sind lipophil und können somit die Blut-Hirn-Schranke durchdringen. Im ZNS können sie dadurch die Neurotransmitterwirkung von Histamin blockieren, was zu möglichen Nebenwirkungen führen kann (SIMONS, 2004).

Diese sind jedoch meist eher mild. Die häufigste Nebenwirkung ist Sedation. Es können auch anticholinerge Effekte, Zittern, Ataxie, Hyperästhesie, Speicheln, gesteigerter Juckreiz, Exzitationen und vermehrtes Hecheln auftreten (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Beim Menschen sind Nebenwirkungen am Herzen durch antimuskarinerge Effekte, wie Sinustachykardie bekannt (SIMONS, 2004).

## 2.7. Bisherige Studien in der Tiermedizin

Studien, die bisher über den Nutzen von Antihistaminika in der Veterinärmedizin durchgeführt wurden, waren meist offen und ohne oder nur mit partieller Kontrolle. In diesen Studien variiert der Nutzen der Medikamente weitläufig zwischen 0 und 75 %, teilweise war auch der Nutzen desselben Medikamentes in verschiedenen Studien starken Schwankungen unterworfen (DEBOER & GRIFFIN, 2001; OLIVRY & MUELLER, 2003). 15-25 % der Hunde profitieren von einer Placebobehandlung im Auge des Besitzers oder des evaluierenden Tierarztes (DEBOER & GRIFFIN, 2001). In viele Studien wurden zudem nicht nur diagnostizierte Umweltallergiker aufgenommen, sondern auch Hunde mit Flohspeichelallergie oder idiopathischem Pruritus, dies ist als problematisch für die Auswertung anzusehen (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Bisher existieren nur wenige randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die den erfolgreichen Einsatz von Antihistaminika dokumentieren. Die existierenden Studien sind oftmals kaum oder nicht auswertbar. Eine Studie zeigte bei >60 % der 30 Teilnehmer eine zumindest partielle Reduktion des Juckreizes bei Einsatz eines von sechs verschiedenen Antihistaminika. Hydroxyzin war in diesem Fall häufiger erfolgreich als andere Antihistaminika (PATERSON, 1994). In einer Folgestudie wurden den Patienten vier verschiedene Antihistaminika für jeweils acht Wochen verabreicht. Dabei konnte lediglich Chlorpheniramin den Juckreiz nachhaltig bessern (PATERSON, 1995a). Die meisten geblindeten, kontrollierten Studien konnten nur wenig bis keinen Nutzen der Antihistaminika gegen ein Placebo feststellen (DEBOER & GRIFFIN, 2001). In vitro konnte nur Loratidin die Freisetzung von Histamin aus caninen Mastzellen beeinflussen. Cetirizin, Ketotifen und Terfenadine hatten keinen Einfluss darauf (GARCIA et al., 1997). Eine einfachblinde Studie konnte trotzdem zeigen, dass Cetirizin den Juckreiz bei 18 % der Studienteilnehmer zufriedenstellend reduzieren kann (COOK et al., 2004). Terfenadine wiederum konnte Allergen-induzierte Rötung und Schwellung nach Kontakt mit Milbenantigenen reduzieren, war aber in derselben und höheren Dosierung unwirksam bei atopischen Hunden (SCOTT et al., 1994; COOK et al., 2004). Cyproheptadine wurde ebenfalls als nicht hilfreich beurteilt (SCOTT et al., 1992). Es wird vermutet, dass der kombinierte Einsatz mit essentiellen Fettsäuren und anderen symptomatischen Therapeutika von Vorteil sein könnte (PATERSON, 1995a; DEBOER & GRIFFIN, 2001). Das in Frankreich zugelassene Kombinationspräparat Histacalmine<sup>®</sup> enthält 20,9 mg Hydroxyzin und 0,7 mg Chlorpheniramin pro Tablette und wurde bereits in einer randomisierten Studie mit einer Fettsäureformulierung verglichen. 18 % der Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung der Läsionen, bei 30 % der Hunde verbesserte sich der Juckreiz

deutlich. Tierärzte schätzten die Wirkung bei 24 % der Hunde als befriedigend ein. Bei der eingesetzten Dosierung wurden keine Nebenwirkungen festgestellt (EWERT & DAEMS, 2001). In einer weiteren Studie wurde von zufriedenstellender Juckreizreduktion (diverse Juckreizursachen) bei 22 % der Hunde durch Chlorpheniramin, Diphenhydramin oder Hydroxyzin berichtet (SCOTT & BUERGER, 1988; DEBOER & GRIFFIN, 2001). Humanmedizinische Dosierungen sind nicht immer auf andere Spezies übertragbar. In Studien, die die klinische Pharmakologie von Clemastin bei gesunden Hunden evaluierte, zeigte sich nach intravenöser Gabe eine gute klinische Wirkung von Clemastin. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation war mit 3% aber sehr gering und Histamin-induzierte Hautreaktionen konnten nicht verhindert werden (HANSSON et al., 2004). Zuvor war durch eine offene Studie eine gute Juckreizreduktion bei oraler Gabe bescheinigt worden (MILLER et al., 1993).

### III. MATERIAL UND METHODEN

#### 1. Material

##### 1.1. Hunde

In diese Studie eingeschlossen wurden insgesamt 20 Hunde verschiedener Rassen aus Privathaltung, mit einem Alter von einem bis 11 Jahren. Sie stammen alle aus dem Patientengut der dermatologischen Abteilung der I. Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians Universität München. Es handelt sich bei allen Hunden um im Haus bzw. der Wohnung gehaltene Familienhunde. 19 Hunde beendeten die Studie, ein Hund schied auf Wunsch des Besitzers vorzeitig aus.

##### 1.2. Studienmedikamente

Verglichen wurden ein kommerziell für den Hund in Frankreich erhältliches Kombinationspräparat aus Chlorpheniraminmaleat und Hydroxyzinchlorhydrat (Histacalmine<sup>®</sup>, Virbac), ein Präparat mit dem Wirkstoff Dimetindenmaleat (Fenistil<sup>®</sup>, Novartis) und ein Placebopräparat. Die jeweiligen Inhaltsstoffe und Dosierungsempfehlungen können den Tabellen 4-8 entnommen werden.

**Tabelle 4: Inhaltsstoffe von Histacalmine**

Histacalmine ummantelte Tablette Hunde und Katzen (Virbac)	
Hydroxyzinchlorhydrat 20,9mg	
Chlorpheniraminmaleat 0,7mg	

**Tabelle 5: Dosierungsempfehlungen von Histacalmine**

Herstellerempfehlung: 0,14 mg Chlorpheniramin/kg/Tag und 4,2 mg Hydroxyzin/kg/Tag

Sehr Kleine Hunde und Katzen	1 Dragée pro Tag
Kleine Hunde	1-2 Dragées pro Tag
Mittelgroße Hunde	2-3 Dragées pro Tag
Große Hunde	3-4 Dragées pro Tag



**Tabelle 6: Inhaltsstoffe von Fenistil**

Fenistil Dragees (Novartis)
Dimetindenmaleat 1mg pro überzogene Tablette
<u>Sonstige Bestandteile:</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactose-Monohydrat</li> <li>• Sucrose</li> <li>• Talkum</li> <li>• Mikrokristalline Cellulose</li> <li>• Macrogol 35.000</li> <li>• Glucosesirup</li> <li>• Titanoxid</li> <li>• Magnesiumstearat</li> <li>• Povidon 29.000</li> <li>• Hochdisperses Siliciumoxid</li> <li>• Montanglycolwachs</li> <li>• Gelatine</li> </ul>

**Tabelle 7: Dosierungsempfehlungen von Fenistil beim Menschen**

Erwachsene	3 mal täglich 1-2 überzogene Tabletten
Kinder über 3 Jahre	3mal täglich 1 überzogene Tablette

**Tabelle 8: Inhaltstoffe des Placebopräparates P-Dragees rosa Lichtenstein**

P-Dragees rosa Lichtenstein (Winthrop Arzneimittel)	
<u>Hilfsstoffe</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolus alba</li> <li>• Calciumcarbonat</li> <li>• Cellulose, mikrokristalline</li> <li>• Gummi arabicum</li> <li>• Lactose H<sub>2</sub>O</li> <li>• Macrogol 6000</li> <li>• Macrogolglycerolhydroxystearat</li> <li>• Magnesiumstearat</li> <li>• Maisstärke</li> <li>• Montanglycolwachs</li> <li>• Natriumdodecylsulfat</li> <li>• Povidon (K 25)</li> <li>• Siliciumdioxid, hochdisperses</li> </ul>	<u>Farbstoffe</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythrosin (E 127)</li> <li>• Titandioxyd (E 171)</li> </ul> <u>Geruchs- und Geschmacksstoffe</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucose-Sirup</li> <li>• Saccharose</li> </ul>

### 1.3. Geräte in alphabetischer Reihenfolge

Gerät	Bezeichnung	Herstellerfirma
Mikroskop	Leica DMLS	Leica Mikroskopie und Systeme GmbH, Wetzlar

### 1.4. Sonstige Verbrauchsmaterialien

Färbegestelle	VWR International, Darmstadt
Färbetröge	VWR International, Darmstadt
Objektträger	Glaswarenfabrik Karl Hecht KG, Sondheim
Tesafilm	Tesa SE, Hamburg

## 2. Methoden

Im Folgenden werden nun detailliert die Methoden aufgelistet, die in dieser Studie zum Einsatz kamen.

### 2.1. Einschlusskriterien der Hunde

In die klinische Studie wurden 20 Hunde mit atopischer Dermatitis aufgenommen, die in der dermatologischen Sprechstunde der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig Maximilians Universität München vorgestellt wurden. Die Hunde zeigen die typischen Symptome an den Prädilektionsstellen einer caninen atopischen Dermatitis. Die Diagnose wurde durch Ausschluss aller Differentialdiagnosen gestellt. Alle Hunde durchliefen im Vorfeld eine 6-8 wöchige Eliminationsdiät mit einer für sie neuartigen Protein- und Kohlenhydratquelle, um eine reine Futtermittelallergie auszuschließen. Eine engmaschige Flohprophylaxe wurde zum Ausschluss einer Flohspeichelallergie durchgeführt. Auch eine Parasitose (beispielsweise Sarkoptesmilbenbefall) musste ausgeschlossen sein. Dies wurde durch Geschäbssel und diagnostische Therapie bewerkstelligt. Die Haut wurde außerdem zytologisch untersucht, um sekundäre Hautinfektionen mit Bakterien oder Hefepilzen zu diagnostizieren, die das Studienergebnis beeinflussen konnten. Die Hunde mussten vor Studienbeginn zytologisch unauffällig sein, um teilnehmen zu können.

Während der Laufzeit der Studie wurde die aktuelle Medikation der Hunde nicht verändert, nur das Studienmedikament wurde während der Medikamentenphasen ergänzt. Antihistaminika mussten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studie abgesetzt werden.

Glucokortikoide durften nur bis vier Wochen vor Studienbeginn verabreicht werden. Die Hunde sollten während der Studienzeit nicht unter einer antibiotischen Therapie stehen. Eine Therapie mit Cyclosporin war ebenfalls ein Ausschlusskriterium und musste sechs Wochen

vor Studienbeginn beendet werden. Topische Therapie, wie shampooieren oder Fettsäure-SpotOns, konnten weitergeführt werden, ebenso wie die Versorgung mit essentiellen Fettsäuren über das Futter und Ektoparasitenprophylaxe. Diese mussten aber jeweils schon seit mindestens 12 Wochen mit demselben Präparat regelmäßig durchgeführt worden sein, um eine Beeinflussung des Studienverlaufes zu verhindern. Hunde, die neben ihrer Umweltallergie an einer Futtermittelallergie litten, durften ihre Diät während des Studienverlaufes unter der Voraussetzung weiterführen, dass die Diät in unveränderter Form schon seit mindestens acht Wochen gefüttert wurde. Auch während der Studie durfte die Diät nicht verändert werden.

Hunde, die einer allergenspezifischen Immuntherapie unterzogen wurden, durften an der Studie teilnehmen, sofern sie diese schon seit mindestens 12 Monaten erhielten. Die Lösung wurde während der Studienphase im selben Intervall und derselben Dosierung wie vorher weitergespritzt.

Die Besitzer der Hunde mussten vor Beginn der Studie eine Einverständniserklärung unterzeichnen, in der Sie sich zur regelmäßigen Gabe der Studienmedikamente nach Plan und zum Erscheinen zu den Kontrollterminen bereit erklärten.

## **2.2. Randomisierung**

Vor Studienbeginn wurde mit Hilfe einer Randomisierungstafel eine Randomisierungstabelle erstellt und den Medikamenten die Buchstaben A, B und C zugeordnet. A entsprach hier dem Kombinationspräparat aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin, B Dimetinden und C dem Placebopräparat. Die Buchstaben wurden in randomisierter Reihenfolge in Triplets aufgeführt und in dieser Reihenfolge auch den Hunden verabreicht.

## **2.3. Studienprotokoll**

Am Tag 0 der Studie unterschrieb jeder Besitzer eine Einverständniserklärung und bewertete anhand einer visuellen Juckreizskala (HILL et al., 2007; RYBNICEK et al., 2009) den aktuellen Juckreiz seines Hundes. Auf dieser Skala ist mittels eines Zahlenstrahles mit nebenstehender Erklärung zu möglichen Juckreizanzeichen eine Bewertung des Juckreizes von mild bis schwer möglich. Der Besitzer zeichnet einen Querstrich, an der auf den Hund am besten zutreffenden Beschreibung, ein. Außerdem gaben sie genaue Auskunft über die aktuelle Medikation ihrer Tiere, was mit Hilfe eines Medikamentenscores dokumentiert wurde.

Jeder aufgenommene Hund wurde an Tag 0 der Studie gründlich allgemein und

dermatologisch untersucht. Mittels Hautzytologien wurde eine sekundäre Infektion mit Bakterien oder Malassezien ausgeschlossen. Ein CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extend and Severity Index) (OLIVRY et al., 2007), der die aktuellen Hautläsionen (Erythem, Lichenifikation, Exkoration und Alopezie) mittels Zahlen von Null bis Fünf an 62 Körperstellen beschreibt, wurde von einem Dermatologen angefertigt, um den aktuellen Schweregrad der Atopie festzulegen. Es folgte eine 14-tägige Medikamentenphase, in welcher der Patient täglich entweder die Chlorpheniramin/Hydroxyzin Kombination, Dimetinden oder ein Placebopräparat oral in der für sein Gewicht passenden Dosierung verabreicht bekam. Die ermittelte Dosis wurde aufgeteilt auf ein- bis zweimal täglich. Dabei wurden die Dragées nicht halbiert, um eine veränderte Resorption durch Aufbrechen der Umhüllung zu vermeiden, außerdem ist eine genaue Dosierung ohne Teilungshilfe nur schwer möglich. Bei einer ungeraden Dragéezahl wurde die höhere Anzahl an Dragées morgens verabreicht und die niedrigere abends. Die genutzte Dosierung des Kombinationspräparates aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin entsprach der, die routinemäßig in der dermatologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik bei atopischen Hunden eingesetzt wird.

**Tabelle 9: Studienmedikamentendosierung nach Gewicht der Hunde**

<b>Gewicht des Hundes</b>	<b>Dosierung Chlorpheniramin-Hydroxyzin/ Dimetinden/ Placebo</b>
<b>0-9,9kg</b>	1 Tablette morgens
<b>10-19,9kg</b>	1 Tablette morgens, 1 Tablette abends
<b>20-29,9kg</b>	2 Tabletten morgens, 1 Tablette abends
<b>30-39,9kg usw.</b>	2 Tabletten morgens, 2 Tabletten abends

Die Medikamentenwahl geschah nach einer Randomisierungstafel geblindet. Die Präparate wurden in jeweils gleiche Röhrchen abgefüllt und von Hand mit der zu nutzenden Dosierung beschriftet. Sie waren somit für den Besitzer nicht als Verum oder Placebo zu erkennen. Anschließend an die Medikamentenphase wurden die Tiere erneut allgemein und dermatologisch untersucht. Die Besitzer schätzten den Juckreiz wiederum auf einer Juckreizskala ein und führten eine Beurteilung des Allgemeinbefindens, des Gesamtzustandes, der Vitalität und Aktivität und der Futteraufnahme anhand eines Fragebogens durch. Ein weiterer CADESI wurde durch einen geblindeten Prüfer ausgefüllt.

Zusätzlich wurde erneut ein Medikamentenscore angelegt, um sicher zu gehen, dass in den 14 Tagen keinerlei Änderung der Medikation durchgeführt wurde. Es folgte eine zweiwöchige Phase, in der kein Studienmedikament zusätzlich zur sonstigen Medikation gegeben wurde, wodurch der Wirkspiegel an Antihistaminikum im Blut wieder gesenkt werden sollte. Danach erfolgten die nächsten Medikamentenphasen mit den beiden anderen Studienmedikamenten nach Randomisierungstabelle, mit jeweils erneuter Vorstellung in der Klinik vor Beginn und nach Abschluss der Phase. Zwischen beiden Medikamentenphasen folgte erneut eine 14-tägige Wash-Out-Phase

Um darzustellen, wie effektiv die verwendeten Medikamente im Einsatz bei CAD waren, wurden als Endergebnisse die prozentuale Veränderung von Juckreiz und CADESI Werten, sowie die Zahl der Hunde mit einer mehr als 25 %igen und mehr als 50 %igen Verbesserung von Juckreiz und CADESI aufgezeichnet und mit den Werten, die das Placebopräparat erzielen konnte, verglichen. Es wurde davon ausgegangen, dass eine Besserung um mehr als 25 bzw. 50 % für diese Art der Therapie als befriedigend anzusehen wäre.

#### **2.4. Statistik**

Zum Vergleich der jeweiligen Besserung, Verschlechterung oder Stagnierung von Placebo, Dimetinden und Chlorpheniramin/Hydroxyzin hinsichtlich Pruritus und CADESI wurde ein Mann Whitney Test durchgeführt. Zusätzlich wurde die Zahl der Hunde, die sich um mehr als 25 % bzw. 50 % verbesserten für jede Gruppe bestimmt und durch einen Fisher Exact Test verglichen. Die Untersuchungen wurden mittels Computersoftware (Prism 5.0, Graphpad, San Diego, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

## **IV. ERGEBNISSE**

### **1. Hunde**

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 20 Hunde. 19 Hunde beendeten die Studie. Ein Hund musste vorzeitig ausscheiden, da sein Besitzer sich nachträglich gegen eine weitere Teilnahme entschied. Drei der Hunde durchliefen jeweils zwei Medikamentenphasen, danach war eine weitere Teilnahme durch die Besitzer nicht mehr gewünscht. 16 der Hunde durchliefen alle drei Medikamentenphasen, je nach Reihenfolge die durch die Randomisierungstabelle ermittelt wurde.

#### **1.1. Geschlechtsverteilung**

Es nahmen geringfügig mehr männliche Tiere an der Studie teil. 11/20 Hunden waren männlich (davon neun kastriert), was 55 % entspricht und 9/20 weiblich (davon acht kastriert).

#### **1.2. Altersverteilung**

Das Alter der teilnehmenden Hunde variierte zwischen einem und elf Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug 5,18 Jahre (Median 5).

#### **1.3. Rasseverteilung**

Mehrere verschiedene Rassen waren unter den 20 Hunden vertreten. Details sind Tabelle 10 zu entnehmen.

**Tabelle 10: Aufzählung der unterschiedlichen Rassen unter den Teilnehmern**

<b>Rasse</b>	<b>Anzahl der Hunde</b>
Amerikanische Bulldogge	1
Deutsch Drahthaar	1
Deutscher Schäferhund	2
Französische Bulldogge	2
Labrador Retriever	2
Mischling	7
Mops	1
Parson Jack Russel Terrier	1
Shi-Tsu	1
Tibet Terrier	1
Welsh Terrier	1

## 2. Untersuchungsdaten

### 2.1. CADESI

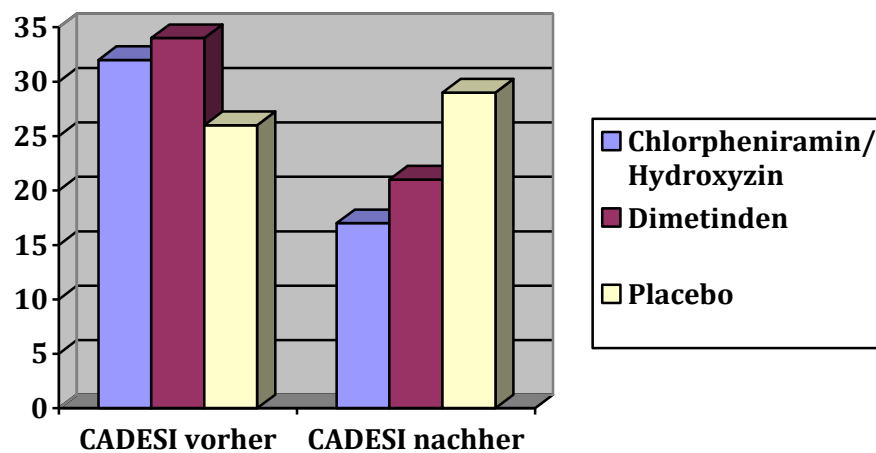
Die Schwere und das Verteilungsmuster der Läsionen wurden an Tag 0, 14, 28, 42, 56 und 70 mittels eines CADESI-Bogens durch einen Veterinärdermatologen beurteilt. Der CADESI vor Einsatz des Kombinationspräparates aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin betrug im Mittel 32 Punkte (3-140) und verbesserte sich auf 17 Punkte (1-67). Der Mann Whitneytest ergab einen p-Wert von 0,049 im Vergleich zum Placebo und damit eine statistische Relevanz der Verbesserung. Der Mittelwert der prozentualen Verbesserung betrug 36 %. Auch durch Dimetinden konnte eine Verbesserung der Läsionen beobachtet werden. Der CADESI besserte sich von ursprünglich 34 (3-211) auf 21 (2-63), eine statistische Relevanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,087$ ). Im Mittel besserten sich die Läsionen um 6 %. Nach Gabe des Placebos verschlechterte sich der CADESI Wert im Mittel von 26 (2-124) auf 29 (3-122), die Hunde verschlechterten sich im Mittel um 64 %.

Die Chlorpheniramin/Hydroxyzin Kombination konnte bei 64,7 % der Hunde eine Besserung um mehr als 25 %, bei 41,1 % eine Besserung um mehr als 50 % und bei 5,9 % eine Besserung um mehr als 90 % erzielen. Dimetinden besserte den CADESI bei 38,9 % der Patienten um mehr als 25 % und bei 11,1 % um mehr als 50 %. Nach Placebogabe erschienen die Läsionen bei 27,8 % der Hunde um mehr als 25 % und bei 5,6 % der Hunde um mehr als 50 % gebessert.

**Tabelle 11: Vergleich der mittleren und medianen CADESI Werte vor und nach Medikamentengabe**

	Mittelwert±SD	Median	95 % CI
<b>Chlorpheniramin/Hydroxyzin CADESI Pre</b>	32±36	17	13-51
<b>Chlorpheniramin/Hydroxyzin CADESI Post</b>	17±21	8	7-28
<b>Dimetinden CADESI Pre</b>	34±50	16	9-59
<b>Dimetinden CADESI Post</b>	21±18	14	12-30
<b>Placebo CADESI Pre</b>	26±35	11.5	9-44
<b>Placebo CADESI Post</b>	29±35	16.5	12-47

**Abb. 1: Vergleich der mittleren CADESI Werte vor und nach Medikamentengabe**

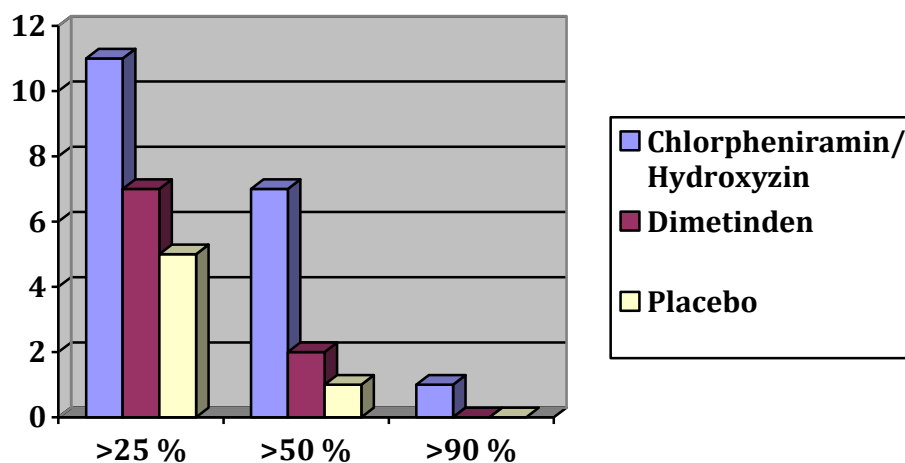




**Tabelle 12: Zahl der Hunde mit einer bestimmten prozentualen Besserung der CADESI Werte nach Medikamentengabe**

	CADESI um mehr als 25 % verbessert	CADESI um mehr als 50 % verbessert	CADESI um mehr als 90 % verbessert
<b>Chlorpheniramin/ Hydroxyzin (n = 17)</b>	11	7	1
<b>Dimetinden (n = 18)</b>	7	2	0
<b>Placebo (n = 18)</b>	5	1	0

**Abb. 2: Visuelle Darstellung der Zahl der Hunde mit einer bestimmten prozentualen Besserung der CADESI Werte nach Medikamentengabe**



## 2.2. Juckreizskala

Vor und nach jeder Medikamentenphase wurden die Besitzer gebeten, anhand einer visuellen Juckreizskala den Juckreiz ihrer Hunde zu bewerten. Hierbei entsprach der Wert 0 einem Hund, der sich überhaupt nicht kratzt und der Wert 10 einem Tag und Nacht kratzenden Hund, der sogar das Spielen und Fressen unterbricht um sich zu kratzen. Eine signifikante Besserung des Juckreizes war nur mit Dimetinden zu beobachten ( $p = 0,014$ ), die Besserung betrug im Mittel 22 %, die Kombination aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin konnte den Juckreiz gerade nicht signifikant verbessern ( $p = 0,050$ ), doch auch hier stellte sich eine Besserung um im Mittel 25 % ein. Durch das Placebo verschlechterte sich der Juckreiz im Mittelwert um 1 %.

**Tabelle 13: Juckreizwerte vor und nach Medikamentengabe**

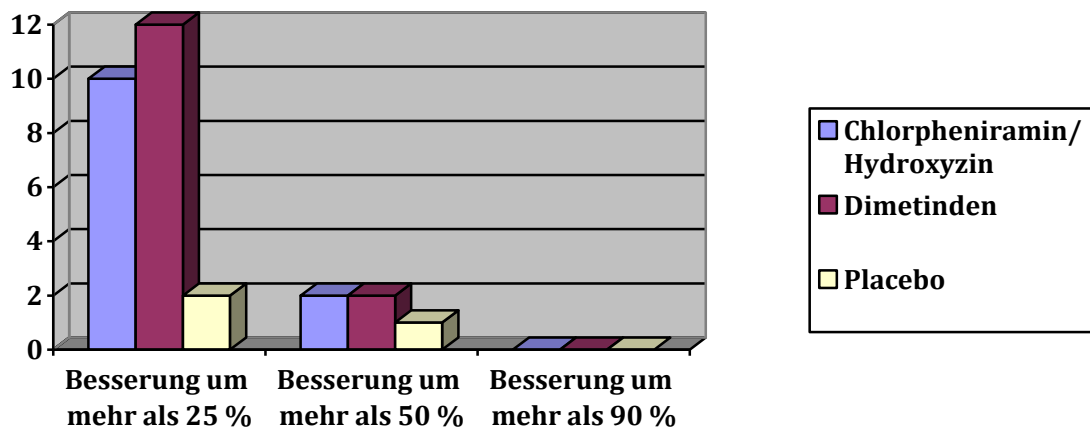
	<b>Juckreiz vorher</b>	<b>Juckreiz nachher</b>
<b>Chlorpheniramin/ Hydroxyzin</b>	7 (7.2±1.4)	6 (5.4±1.9)
<b>Dimetinden</b>	6,5 (6.9±1.9)	6,0 (5.2±1.8)
<b>Placebo</b>	6 (6.4±1.3)	6,5 (6.4±1.8)

Zu einer Verbesserung des Juckreizes kam es durch das Kombinationspräparat aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin bei 12 von 17 Hunden, das entspricht einem Prozentsatz von 70,6 %. Bei fünf von 17 Hunden konnte keine Veränderung beobachtet werden. Dimetinden konnte den Juckreiz bei 14 von 18 Hunden verbessern (77,8 %). Bei zwei Hunden blieb der Juckreiz auf derselben Stufe wie vor der Gabe und bei zwei Hunden wurde der Juckreiz etwas schlimmer. Der Juckreiz konnte durch das Placebo bei sechs von 19 Hunden gesenkt werden (31,6 %) bei sieben Hunden blieb der Juckreiz gleich und bei sechs Hunden verschlimmerte er sich.

Bei 58,8 % der Hunde konnte der Juckreiz durch den Einsatz der Chlorpheniramin/Hydroxyzin-Kombination um mehr als 25 % reduziert werden, 11,8 % besserten sich um mehr als 50 %. 66,7 % zeigten eine mehr als 25 % ige Juckreizreduktion auf Dimetinden, 11,1 % wurden um mehr als 50 % besser. Das Placebo konnte den Juckreiz um mehr als 25 % bei 11,1% der Hunde reduzieren und bei 5,6 % um mehr als 50%.

**Tabelle 14: Zahl der Hunde mit einer bestimmten prozentualen Besserung des Juckreizes**

	<b>Besserung um mehr als 25 %</b>	<b>Besserung um mehr als 50 %</b>	<b>Besserung um mehr als 90 %</b>
<b>Chlorpheniramin/ Hydroxyzin</b>	10	2	0
<b>Dimetinden</b>	12	2	0
<b>Placebo</b>	2	1	0

**Abb. 3: Zahl der Hunde mit einer bestimmten prozentualen Besserung des Juckreizes**

### 2.3. Global Assessment

Das Allgemeinbefinden der Hunde zeigte in 58,8 % der Fälle keine Veränderung durch die Chlorpheniramin/Hydroxyzin-Kombination, in 44,4 % durch Dimetinden und in 55,5 % durch das Placebo. Es war eine Verbesserung sichtbar in 38,8 % der Fälle durch Dimetinden, in 29,4 % durch Chlorpheniramin/Hydroxyzin und in 16,7 % durch Placebo. Die Besitzer bemerkten eine Verschlechterung in 27,8 % durch Placebo, in 5,9 % der Fälle durch das Kombinationspräparat aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin und in 11,1 % durch Dimetinden.

Der Gesamtzustand der Hunde, welcher auch den Zustand der Haut mit einschließt, zeigte keinerlei Veränderung in 66,7 % der Fälle mit Placebo (47,1 % durch Chlorpheniramin/Hydroxyzin, 38,9 % durch Dimetinden). Eine Verbesserung war in 50 % der Fälle mit Dimetinden zu sehen (47 % durch Chlorpheniramin/Hydroxyzin, 11,1 % durch Placebo). Den Besitzern fiel in 22,2 % der Fälle eine Verschlimmerung nach Gabe des Placebopräparates auf (5,9 % nach Chlorpheniramin/Hydroxyzin, 11,1 % nach Dimetinden).

**Tabelle 15: Zahl der Hunde mit positiven Veränderungen des Allgemeinbefindens und des Gesamtzustandes**

	<b>Chlorpheniramin/Hydroxyzin</b>	<b>Dimetinden</b>	<b>Placebo</b>
<b>Allgemeinbefinden: leichte Besserung</b>	4	4	3
<b>Allgemeinbefinden: deutliche Besserung („alte Hochform“)</b>	1 (0)	3 (0)	0 (0)
<b>Gesamtzustand: leichte Besserung</b>	8	5	2
<b>Gesamtzustand: zufriedenstellende Besserung (Remission)</b>	0 (0)	4 (0)	0 (0)

Keine Veränderung der Aktivität und Vitalität der Hunde war in 88,9 % der Fälle mit Placebo zu sehen (64,7 % mit Chlorpheniramin/Hydroxyzin, 61,1 % mit Dimetinden), eine Verbesserung konnte in 33,3 % durch die Kombination aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin erzeugt werden (11,8 % durch Dimetinden, 5,5 % durch Placebo) und eine Verschlechterung wurde in 23,5 % durch die Chlorpheniramin/Hydroxyzin-Kombination (5,5 % durch Dimetinden, 5,5 % durch Placebo) sichtbar.

Die tägliche Futteraufnahme wurde durch keines der Medikamente positiv oder negativ beeinflusst.

#### **2.4. Medikamentenscore**

Ein Medikamentenscore wurde bei jeder Kontrolle vom behandelnden Tierarzt ausgefüllt, um eine mögliche Änderung der sonstigen Medikation feststellen zu können. Alle Hunde behielten in der Zeit der Studie ihre bisherige Medikation in Dosierung und Häufigkeit bei, es gab keine Änderungen.

#### **2.5. Aufgetretene Nebenwirkungen**

Insgesamt zeigten nur wenige Hunde Nebenwirkungen. Vier Hunde wurden nach Gabe der

---

Wirkstoffkombination aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin, zwei Hunde nach Gabe von Dimetinden etwas schläfrig. Nur bei einem Hund fiel die Aktivitätsverminderung des Hundes so sehr ins Gewicht, dass die Dimetindendosierung von drei Dragées täglich bei einem Körpergewicht von 23,3 kg auf zwei Dragées reduziert werden musste. Nach Reduktion war die Aktivität und Vitalität aber nach einem Tag wieder hergestellt, der Juckreiz konnte trotz Reduktion der Dosierung von 7 auf 4 Punkte gesenkt werden. Ein Hund zeigte nach 5 Tagen Gabe von Chlorpheniramin/Hydroxyzin an zwei Tagen mehrfaches Erbrechen von Futter. Dieses Problem löste sich dann aber von alleine und ohne Reduktion der Medikamentengabe wieder, sodass das Medikament als Auslöser des Erbrechens eher nicht in Frage kommt.

## **V. DISKUSSION**

### **1. Zusammenfassung der Studie**

In diese Studie wurden 20 Hunde mit atopischer Dermatitis eingeschlossen, um die Wirkung eines Kombinationspräparates aus Hydroxycin und Chlorpheniramin (Histacalmine<sup>®</sup>) und Dimetinden (Fenistil<sup>®</sup>) auf Juckreiz und Läsionen in einer randomisierten, placebokontrollierten, überkreuzten Doppelblindstudie zu überprüfen. Die Hunde bekamen nacheinander in mehreren Phasen entweder die Chlorpheniramin/Hydroxyzin- Kombination, Dimetinden oder ein Placebopräparat in der für das jeweilige Gewicht passenden Dosierung in randomisierter Reihenfolge für jeweils 14 Tage oral verabreicht. Zwischen den Medikamentenphasen erstreckte sich jedes Mal eine 14 Tage dauernde Washout-Phase ohne Gabe von Studienmedikamenten. Nach jeder Medikamentenphase wurde die Wirkung der Wirkstoffe auf Juckreiz und Läsionen mittels Untersuchung und Läsionsscore durch einen Tierarzt, Juckreizskala und genereller Beurteilung durch den Besitzer bewertet. Der Juckreiz wurde im Vergleich zu Placebo durch Dimetinden statistisch signifikant verbessert, die Kombination aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin konnte beim Juckreiz keine Signifikanz erzeugen. Die Läsionen wiederum wurden durch Chlorpheniramin/Hydroxyzin signifikant verbessert, hier konnte durch Dimetinden keine statistische Relevanz nachgewiesen werden.

### **2. Geschlechtsverteilung**

Bei den Teilnehmern der Studie überwogen die männlichen Tiere (11 : 9). In der Literatur sind unterschiedliche Angaben zur Prädilektion nach Geschlecht zu lesen, einige Studien weisen eine größere Zahl weiblicher Tiere nach (HALLIWELL, 1971), andere eine größere Zahl männlicher Tiere (NESBITT, 1978; GRIFFIN & DEBOER, 2001) und wieder andere können keinen Unterschied in der Zahl der erkrankten Tiere zwischen Hündinnen und Rüden feststellen (WILLEMSE & VAN DEN BROM, 1983; SARIDOMICHELAKIS et al., 1999; GRIFFIN & DEBOER, 2001). In der hier durchgeführten Studie ist keine Geschlechtsprädisposition anhand der teilnehmenden Hunde zu erkennen.

### **3. Rasseverteilung**

Mehrere Studien berichten von Rasseprädispositionen für atopische Dermatitis, diese stellen sich je nach Region unterschiedlich dar und scheinen sich auch mit der Zeit zu verändern (GRIFFIN & DEBOER, 2001; JAEGER et al., 2010). In der hier durchgeführten Studie

nahmen 35% Hunde mit angenommener Prädisposition teil, darunter zwei deutsche Schäferhunde, zwei Labrador Retriever, zwei französische Bulldoggen und ein Mops. Die geringe Anzahl der eingeschlossenen Hunde in dieser Studie lässt hier allerdings keine Bewertung der Rasseprädisposition zu.

#### **4. Nebenwirkungen**

Aufgrund vorhergehender Studien und Erfahrung im Einsatz von Antihistaminika im Klinikalltag wurden im Vorfeld keine schwerwiegenden Nebenwirkungen erwartet (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Diese Annahme bestätigte sich im Laufe der Studie. Es wurden weder durch die Wirkstoffkombination aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin, noch durch Dimetinden schwerwiegende Nebenwirkungen ausgelöst. Wenige Hunde zeigten leichte Sedationserscheinungen, bei nur einem Hund war die verstärkte Müdigkeit durch Dimetinden so gravierend, dass die Dosis reduziert werden musste. Die Aktivität wurde dadurch wieder vollständig hergestellt. In der Literatur gibt es nach Wissen des Autors aktuell noch keine Daten zu möglichen Nebenwirkungen durch Dimetinden beim Hund. Beim Menschen treten aber durchaus schwerwiegende Nebenwirkungen wie starke Müdigkeit und Erbrechen auf (KUOKKANEN, 1975). Chlorpheniramin alleine löst laut Studien bei 0 – 27 % der Hunde Nebenwirkungen aus, am häufigsten wurden auch hier Sedationserscheinungen festgestellt (OLIVRY & MUELLER, 2003). Das Kombinationspräparat aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin führte in einer Studie bei keinem der Hunde zu Nebenwirkungen (EWERT & DAEMS, 2001; OLIVRY & MUELLER, 2003). In der hier durchgeführten Studie zeigten 23,5% der Hunde Nebenwirkungen auf das Kombinationspräparat aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin und 11,1% der Hunde auf Dimetinden.

#### **5. Einfluss der Medikamente auf die klinische Symptomatik der CAD**

Vergleicht man die Placebophase mit der Phase, in der die Hunde die Wirkstoffkombination aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin erhielten, so fällt eine relevante Besserung der Läsionen, nicht aber des Juckreizes auf. Dimetinden konnte den Juckreiz, nicht jedoch die Läsionen im CADESI statistisch signifikant verbessern. Der Grad der Verbesserung in Juckreiz und Läsionen fiel je nach Individuum sehr unterschiedlich aus. Die meisten Teilnehmer der Studie profitierten geringfügig vom Einsatz eines oder beider Antihistaminika. Betrachtet man den Juckreiz, so zeigten nur zwei Hunde auf keines der Medikamente irgendeine Art der Besserung, neun Hunde besserten sich auf beide Medikamente, drei nur auf Dimetinden und zwei nur auf die Chlorpheniramin/Hydroxyzin-

Kombination. Die beiden Hunde, die nur Dimetinden und der eine Hund, der nur die Chlorpheniramin/Hydroxyzin Kombination erhielten, besserten sich alle im Juckreiz. Diese Ergebnisse ähneln denen früherer Studien, in denen H1-Antihistaminika die klinische Symptomatik in geringem Maße verbessern konnten (OLIVRY & MUELLER, 2003; COOK et al., 2004).

Auch die Wirkstoffkombination aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin konnte in einer früheren Studie den Juckreiz bei nur 9 % der Hunde stark verbessern, 21 % zeigten eine gute Besserung und 70 % kaum bis gar keine Besserung innerhalb der ersten 14 Tage. Nur 24,2 % der Patienten besserten sich zufriedenstellend für den Untersucher (EWERT & DAEMS, 2001). In der hier durchgeführten Studie zeigten 71 % der Hunde eine Besserung im Juckreiz durch Chlorpheniramin/Hydroxyzin, wobei 12% sich nur um einen Punkt auf der Juckreizskala verbesserten. 78 % zeigten eine Besserung durch Dimetinden, ein Hund besserte sich nur um einen Punkt auf der Juckreizskala.

Milde Nebenwirkungen traten in der hier durchgeführten Studie nur in wenigen Fällen auf, es konnte keine Korrelation zwischen aufgetretenen Nebenwirkungen und Besserung der klinischen Symptomatik festgestellt werden.

Es ist zu überlegen, weshalb der Einsatz der beiden Antihistaminika bei den Hunden in der Studie nicht in allen Fällen zu einer starken Besserung geführt oder auch z.T. gar keine Wirkung gezeigt hat. Die angewandte Dosierung von Dimetinden basiert rein auf im Vorfeld gewonnener Erfahrungen im klinischen Einsatz und der Dosierung in der Humanmedizin. Es gibt bislang keine pharmakokinetischen und -dynamischen Untersuchungen, die darauf schließen lassen, wie das Medikament im Hundeorganismus resorbiert und verstoffwechselt wird. Somit sind auch bislang keine Daten über Halbwertszeit und angemessenem Wirkstoffspiegel im Blut bekannt. Möglicherweise muss das Medikament beim Hund öfter oder in einer noch höheren Dosierung angewandt werden, um einen Wirkspiegel zu erreichen, der die inaktive Konformation der Histaminrezeptoren zu einem ausreichenden Grad stabilisieren kann. Beim Menschen wird eine bis zu dreimal tägliche Einnahme empfohlen. Eventuell ist das für den Hund auch zu überlegen, um den Wirkstoffspiegel über den gesamten Tag aufrecht zu erhalten.

Ein Grund, warum die CADESI-Werte eher wenig Änderung zeigen, könnte sein, dass die meisten Hunde zwar starken Juckreiz aufwiesen, aber in vielen Fällen relativ wenig läsionale Veränderungen. Die CADESI-Werte waren also bis auf wenige Ausnahmen eher niedrig (nur ein einziger Wert lag über 120, ab welchem man von schwerer Atopie spricht (OLIVRY et



al., 2007)). So war zwar in den meisten Fällen eine Verbesserung durch die Medikamente festzustellen, jedoch fiel diese gering aus, da der Anfangswert auch schon niedrig war.

Ein weiterer Grund für den eher kleinen Effekt der Antihistaminika ist wahrscheinlich, dass die Entstehung von Juckreiz durch Histamin nicht der einzige Pathogeneseweg ist und neben Mastzellen noch viele andere Zellarten und Entzündungsmediatoren mit an der Pathogenese der atopischen Dermatitis des Hundes beteiligt sind und somit eine rein antihistaminische Therapie nicht zu völliger Juckreizfreiheit führen kann (HILL & OLIVRY, 2001). Es ist noch unbekannt, zu welchem Prozentsatz das Histamin an der Entstehung von Juckreiz beim Hund beteiligt ist. Histamin löst vor allem die Frühreaktion der Allergie mit Bildung von Urticaria aus, beim atopischen Hund sieht man dies jedoch eher selten (HILL et al., 2001). Bei der atopischen Dermatitis des Hundes spielt vor allem die Spätreaktion der Allergie eine sehr wichtige Rolle. Verschiedene andere Mediatoren, unter anderem Neuropeptide, Neurotransmitter, Peptidasen, Derivate der Arachidonsäure und Zytokine werden als Mitauslöser von atopischem Juckreiz angesehen (HILL et al., 2001). Beispielsweise verursacht TNF $\alpha$  eine TH2-Zell-Stimulation, die zur Weiterentwicklung der allergischen Entzündung beiträgt. Daneben ist IL-4 mitverantwortlich für die Bildung weiterer IgE-Moleküle und regt zusammen mit IL-5 die Eosinophilen und Basophilen an, welche zu den typischen klinischen Erscheinungen mit beitragen (BACHERT, 1998). Aktuell wird auch eine Dysregulation im Interleukinhaushalt als ein wichtiger Baustein in der Juckreizentstehung diskutiert. Beim Menschen mit atopischer Dermatitis wurden erhöhte Konzentrationen an IL-31 im Serum gemessen, welches in verschiedenen Zellen produziert wird, unter anderem TH2-Lymphozyten (SONKOLY et al., 2006). Die Erhöhung von IL-31 korreliert positiv mit der Stärke des auftretenden Juckreizes. Experimentell konnte vor kurzer Zeit auch bei mehreren Beagles Juckreizentstehung durch auf verschiedene Arten appliziertes IL-31 bewiesen werden (GONZALES et al., 2012). Da Antihistaminika auch in diese Pathogenesewege nicht eingreifen, ist eine komplette Remission durch sie alleine eher unwahrscheinlich und eine Monotherapie damit meist nicht ausreichend, um den Juckreiz der Patienten zufriedenstellend zu reduzieren. In den meisten Fällen wird eine zusätzliche Therapie nicht zu vermeiden sein. Der vor wenigen Jahren entdeckte H4-Rezeptor, der vor allem im Immunsystem exprimiert wird, könnte in Zukunft einen weiteren Angriffspunkt darstellen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Mastzellen in der Haut und Stärke des auftretenden Juckreizes konnte festgestellt werden (AUXILIA & HILL, 2000). H4-Rezeptorantagonisten konnten die Chemotaxis weiterer Mastzellen reduzieren und wären so vielleicht eine Möglichkeit zur kombinierten Therapie (ROSSBACH et al., 2009). Dies

muss jedoch erst in weiteren Studien gezeigt werden.

Nach den Ergebnissen dieser Studie lohnt es sich, verschiedene Antihistaminika über einen Zeitraum von vierzehn Tagen zu testen, da fast alle Hunde zu einem gewissen Grad auf die Medikamente ansprechen, manche aber nur auf eines der beiden. Da die Medikamente in so geringem Maße zu Nebenwirkungen führen, ist eine zusätzliche Gabe eines individuell auf jeden Hund angepassten Medikamentes sicher sinnvoll, um den Leidensdruck von Hund und Besitzer zu reduzieren.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

### **Klinische Wirkung der Antihistaminika Chlorpheniramin/Hydroxyzin (Histacalmine®) und Dimetinden (Fenistil®) bei atopischen Hunden**

Die atopische Dermatitis ist eine multifaktorielle Erkrankung der Haut, die auf einer genetisch prädisponierten Überempfindlichkeitsreaktion auf diverse Antigene zurückzuführen ist. Ein wichtiger Teil der Pathogenese ist die Entstehung von IgE-Antikörpern gegen diese Antigene, welche auf der Oberfläche von Mastzellen gebunden sind. Bei erneutem Antigenkontakt werden die Antikörper durch Antigene kreuzvernetzt, die Mastzellen degranulieren und setzen verschiedene Entzündungsmediatoren frei, unter anderem Histamin. Dieses bindet an Histamin H1-Rezeptoren in der Haut und führt zur allergischen Entzündung und zur Entstehung von Juckreiz, dem wichtigsten klinischen Symptom der Atopie.

Beim Hund steigt ebenso wie beim Menschen die Prävalenz dieser Erkrankung in den letzten Jahren immer mehr an. Es wird nötig, nebenwirkungsarme und dabei gut wirksame Medikamente zu finden, um den Tieren und ihren Besitzern das Leben zu erleichtern.

Antihistaminika werden beim Menschen mit Atopie und Heuschnupfen gerne eingesetzt, um die Symptome zu lindern. Sie wirken als inverse Agonisten am Histamin-H1-Rezeptor und stabilisieren seine inaktive Konformation. Dadurch kann das Histamin nicht mehr wirken. Nebenwirkungen sind bis auf leichte Sedationserscheinungen selten. Auch in der Tierarztpraxis finden diese Medikamente Verwendung, es gibt allerdings nur sehr wenige placebokontrollierte Doppelblindstudien, die eine Wirksamkeit beim Hund sicher zeigen. Dimetinden wurde bislang beim Hund nicht eingesetzt. Es gibt bislang kein für den Hund zugelassenes Antihistaminikum in Deutschland.

In die Studie wurden 20 Hunde mit atopischer Dermatitis aufgenommen. Es waren sowohl saisonale, als auch nicht-saisonale Allergiker darunter. 19 Hunde beendeten die Studie. Den Hunden wurden nach einer Randomisierungstabelle jeweils vierzehntägige Medikamentenphasen mit Chlorpheniramin/Hydroxyzin, Dimetinden und einem Placebopräparat zugeteilt, die sie nacheinander in unterschiedlicher Reihenfolge durchliefen. Zwischen den Phasen wurde eine vierzehntägige Wash-Out-Phase ohne Antihistaminikaeinsatz eingehalten. Die Tiere wurden jeweils an Tag 0 und Tag 14 der Medikamentenphase klinisch und dermatologisch untersucht, sowie ein Läsionsscore (CADESI), eine visuelle Prurituskala, ein Medikamentenscore und an Tag 14 zusätzlich ein Fragebogen zur Beurteilung des Allgemeinbefindens, des Gesamtzustandes, der Aktivität und

Vitalität und der Futteraufnahme angefertigt bzw. ausgefüllt.

Dimetinden konnte dabei den Juckreiz signifikant verbessern, die Wirkstoffkombination aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin den CADESI der Hunde signifikant senken. Keine signifikante Verbesserung war bei Dimetinden hinsichtlich des CADESI und bei der Chlorpheniramin/Hydroxyzin-Kombination hinsichtlich des Juckreizes zu sehen. Es war jedoch bei fast allen Teilnehmern während der Medikamentenphasen mit beiden Medikamenten eine Besserung des Juckreizes und CADESI im Vergleich zum Placebo sichtbar.

Die Studie konnte zeigen, dass Dimetinden bzw. das Kombinationspräparat aus Chlorpheniramin/Hydroxyzin bei Hunden mit atopischer Dermatitis helfen können, den Juckreiz und die Läsionen zu reduzieren und dass es sinnvoll ist, für jeden Hund das individuell für ihn passende Antihistaminikum in zweiwöchigen Versuchsphasen zu erproben. Es sprechen aber höchstwahrscheinlich nicht alle Hunde auf eine Antihistaminikatherapie an und die Wirkung ist begrenzt.

## VII. SUMMARY

### **Clinical Efficacy of the two antihistamines chlorpheniramine/hydroxycine (Histacalmine®) and dimetinden (Fenistil®) in atopic dogs**

Atopic dermatitis is a multifactorial skin disease, based on a genetic predisposition for a hypersensitivity against environmental or food allergens. An important part of pathogenesis is the development of IgE antibodies against those allergens. They bind to the surface of mast cells. When allergens crosslink the antibodies, the mast cells degranulate and release various inflammatory mediators, including histamine. Histamine binds to histamine-h1-receptors in the skin and leads to allergic inflammation and the development of pruritus, the most important clinical sign of atopic dermatitis.

The prevalence of atopic dermatitis has increased over the last years in dogs as well as in humans. It is important to find medications that are safe and efficacious at the same time, to ease the life of animals and their owners. Antihistamines are used in humans with atopy and hayfever to reduce the clinical signs. They work as inverse agonists on the histamine-h1-receptor and stabilize the inactive conformation of this receptor, blocking the effect of newly released histamine. Adverse effects consist mostly of mild sedation. Antihistamines are also used in veterinary practice. Unfortunately there are only few placebo-controlled, double-blinded studies evaluating the efficacy of antihistamines in dogs. Dimetinden was previously not evaluated in the dog. Currently, there is no approved antihistamine for dogs in Germany.

20 dogs with atopic dermatitis were included in this study, 19 dogs completed it. The dogs received dimetinden, a combination of chlorpheniramine and hydroxycine and placebo in randomized order, each time for a fourteen-day interval. Between the medicated periods, the dogs went through washout periods of fourteen days. The dogs were examined on day 0 and 14 of each medicated period by a clinician. A lesion score (the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, CADESI) and a medication score were recorded and the owner completed a questionnaire evaluating pruritus and changes in overall condition, activity/vitality and food intake.

Dimetinden significantly reduced pruritus and the chlorpheniramine/hydroxycine-combination significantly reduced the CADESI. Although there was an improvement of pruritus and CADESI in most of the patients with chlorpheniramine/hydroxycine and dimetinden, but not with placebo, this was not statistically significant with dimetinden regarding pruritus and with

chlorpheniramine/hydroxycine regarding CADESI.

This study provided evidence for a limited improvement of clinical signs of canine atopic dermatitis with dimetinden and the combination of chlorpheniramine/hydroxycine. It is recommended to test different antihistamines over a period of two weeks, in order to find the suitable effective drug for each dog. Not all atopic dogs will respond to an antihistamine.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abba C, Mussa PP, Vercelli A, Raviri G. Essential fatty acids supplementation in different-stage atopic dogs fed on a controlled diet. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2005; 89: 203-7.

Akdis CA, Simons FE. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 69-76.

Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TA, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FE, Spergel J, Turjanmaa K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61: 969-87.

Athanikar N, Chiou W. Chlorpheniramine. II. Effect of the first-pass metabolism on the oral bioavailability in dogs. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1979; 7: 383-96.

Auxilia ST, Hill PB. Mast cell distribution, epidermal thickness and hair follicle density in normal canine skin: possible explanations for the predilection sites of atopic dermatitis? *Vet Dermatol* 2000; 11: 247-54.

Bachert C. Histamine--a major role in allergy? *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 6: 15-9.

Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 557-72.

Behrendt H, Ring J. Histamine, antihistamines and atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1990; 20 Suppl 4: 25-30.

Bensignor E, Olivry T. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Vet Dermatol* 2005; 16: 52-60.

Bizikova P, Papich MG, Olivry T. Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. *Vet Dermatol* 2008; 19: 348-57.

Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a question of balance. *Arch Dermatol* 1998; 134: 870-1.

Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-62.

Bustos GJ, Bustos D, Romero O. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 568-73.

Colombo S, Hill PB, Shaw DJ, Thoday KL. Requirement for additional treatment for dogs with atopic dermatitis undergoing allergen-specific immunotherapy. *Vet Rec* 2007; 160: 861-4.

Cook CP, Scott DW, Miller WH, Jr., Kirker JE, Cobb SM. Treatment of canine atopic dermatitis with cetirizine, a second generation antihistamine: a single-blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J* 2004; 45: 414-7.

Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolyethylamine. *J Physiol* 1910; 41: 318-44.

DeBoer DJ. Survey of intradermal skin testing practices in North America. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 1357-63.

DeBoer DJ, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 239-49.

DeBoer DJ, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 323-9.



DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 271-6.

DeMora F, Garcia G, Puigdemont A, Arboix M, Ferrer L. Skin mast cell releasability in dogs with atopic dermatitis. *Inflamm Res* 1996; 45: 424-7.

Ewert G, Daems T. Traitement de la dermatite atopique canine par un copolymère d'acides gras: une étude clinique comparative en double aveugle. *Patique Medicale et Chirurgicale de l'animal de Compagnie* 2001; 36: 401-8.

Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 23-31.

Fontaine J, Olivry T. Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot clinical study. *Vet Rec* 2001; 148: 662-3.

Garcia G, DeMora F, Ferrer L, Puigdemont A. Effect of H1-antihistamines on histamine release from dispersed canine cutaneous mast cells. *Am J Vet Res* 1997; 58: 293-7.

Gonzales A, Humphrey W, Teel J, Fici G, Messamore J. Abstracts: IL-31: Its role in canine pruritus and prevalence in naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23

Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 363-83.

Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 255-69.

Gunnar S, Johansson O, Juhlin L. Immunoglobulin E in "healed" atopic dermatitis and after treatment with corticosteroids and azathioprine. *Br J Dermatol* 1970; 82: 10-3.

Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;

114: 207-8.

Halliwell RE. Atopic disease in the dog. *Vet Rec* 1971; 89: 209-14.

Halliwell RE. The localization of IgE in canine skin: an immunofluorescent study. *J Immunol* 1973; 110: 422-30.

Halliwell RE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (III): the role of antibodies in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 159-67.

Hansson H, Bergvall K, Bondesson U, Hedeland M, Torneke K. Clinical pharmacology of clemastine in healthy dogs. *Vet Dermatol* 2004; 15: 152-8.

Harvey RG. A blinded, placebo-controlled study of the efficacy of borage seed oil and fish oil in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1999; 144: 405-7.

Hayashiya S, Tani K, Morimoto M, Hayashi T, Hayasaki M, Nomura T, Une S, Nakaichi M, Taura Y. Expression of T Helper 1 and T Helper 2 Cytokine mRNAs in Freshly Isolated Peripheral Blood Mononuclear Cells from Dogs with Atopic Dermatitis. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 2002; 49: 27-31.

Hill, Martin. A review of mast cell biology. *Vet Dermatol* 1998; 9: 145-66.

Hill PB, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (V): biology and role of inflammatory cells in cutaneous allergic reactions. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 187-98.

Hill PB, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 169-86.

Hill PB, Hillier A, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VI): IgE-induced immediate and late-phase reactions, two inflammatory sequences at sites of intradermal allergen injections. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 199-204.

Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Vet Dermatol* 2007; 18: 301-8.

Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Vet Immunol Immunopathol* 2001a; 81: 147-51.

Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Vet Immunol Immunopathol* 2001b; 81: 227-31.

Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.

Hoffmann DR, Yamamoto FY, Geller B, Haddad Z. Specific IgE antibodies in atopic eczema. *Allergy Clin. Immunol.* 1975: 256-67.

Ihrke PJ, Norton AL, Ling GV, Stannard AA. Urinary tract infection associated with long-term corticosteroid administration in dogs with chronic skin diseases. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 43-6.

Inman AO, Olivry T, Dunston SM, Monteiro-Riviere NA, Gatto H. Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet Pathol* 2001; 38: 720-3.

Jackson HA, Miller HR, Halliwell RE. Canine leucocyte histamine release: response to antigen and to anti-IgE. *Vet Immunol Immunopathol* 1996; 53: 195-206.

Jaeger K, Linek M, Power HT, Bettenay SV, Zabel S, Rosychuk RA, Mueller RS. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Vet Dermatol* 2010; 21: 118-22.

Johnson HH, Jr., Deoreo GA, Lascheid WP, Mitchell F. Skin histamine levels in chronic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1960; 34: 237-8.

Keppel KE, Campbell KL, Zuckermann FA, Greeley EA, Schaeffer DJ, Husmann RJ. Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 123: 337-44.

Kuokkanen K. A new antihistamine hc20-511 compared with dimetinden (fenistil retard) in the treatment of chronic urticaria and other pruritic dermatoses. *Acta Allergol* 1975; 30: 73-9.

Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S99-108.

Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.

Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clinical & Experimental Allergy* 2002; 32: 489-98.

Lian TM, Halliwell RE. Allergen-specific IgE and IgGd antibodies in atopic and normal dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 66: 203-23.

Liebich HG (1983) Binde- und Stützgewebe, In: Funktionelle Histologie. Schattauer GmbH, Stuttgart

Lippert U, Kruger-Krasagakes S, Moller A, Kiessling U, Czarnetzki BM. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist decarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp Dermatol* 1995; 4: 272-6.

Liu AH, Murphy JR. Hygiene hypothesis: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 471-8.

Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol* 2009; 20: 84-98.

Löflath A, von Voigts-Rhetz A, Jaeger K, Schmid M, Kuechenhoff H, Mueller RS. The

efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus - a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Vet Dermatol* 2007; 18: 427-31.

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: 1336-41.

Marsella R, Nicklin CF, Munson JW, Roberts SM. Pharmacokinetics of pentoxifylline in dogs after oral and intravenous administration. *Am J Vet Res* 2000; 61: 631-7.

Marsella R, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 251-4.

Marsella R, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXII): nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 331-45.

Marsella R. Calcineurin inhibitors: a novel approach to canine atopic dermatitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41: 92-7.

Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47: 119-25.

McEwan NA. Adherence by *Staphylococcus intermedius* to canine keratinocytes in atopic dermatitis. *Res Vet Sci* 2000; 68: 279-83.

Mihm MC, Jr., Soter NA, Dvorak HF, Austen KF. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 305-12.

Miller H. The Role of Histamin in Allergy. *Cal West Med* 1934; 40: 60.

Miller WH, Scott DW, Wellington JR. A clinical trial on the efficacy of clemastine in the management of allergic pruritus in dogs. *Can Vet J* 1993; 34: 25-7.

Morales CA, Schultz KT, DeBoer DJ. Antistaphylococcal antibodies in dogs with recurrent staphylococcal pyoderma. *Vet Immunol Immunopathol* 1994; 42: 137-47.

Mueller RS, Bettenay S. Long-Term Immunotherapy of 146 Dogs with Atopic Dermatitis - a retrospective Study. *Australian Veterinary Practitioner* 1996; 26:128.

Mueller RS, Bettenay SV, Tideman L. Aero-allergens in canine atopic dermatitis in southeastern Australia based on 1000 intradermal skin tests. *Aust Vet J* 2000; 78: 392-9.

Mueller RS, Bettenay SV. Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2001; 62: 307-10.

Mueller RS, Bettenay SV, Shipstone M. Value of the pinnal-pedal reflex in the diagnosis of canine scabies. *Vet Rec* 2001; 148: 621-3.

Mueller RS, Fieseler KV, Fettman MJ, Zabel S, Rosychuk RA, Ogilvie GK, Greenwalt TL. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 293-7.

Nagai H, Abe T, Yamaguchi I, Mito K, Tsunematsu M, Kimata M, Inagaki N. Role of mast cells in the onset of IgE-mediated late-phase cutaneous response in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106: S91-S8.

Nesbitt GH. Canine allergic inhalant dermatitis: a review of 230 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 172: 55-60.

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

Nuttall TJ, Knight PA, McAleese SM, Lamb JR, Hill PB. T-helper 1, T-helper 2 and immunosuppressive cytokines in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2002a; 87: 379-84.

Nuttall TJ, Knight PA, McAleese SM, Lamb JR, Hill PB. Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy* 2002b; 32: 789-95.

Nuttall TJ, McEwan NA, Bensignor E, Cornegliani L, Lowenstein C, Reme CA. Comparable efficacy of a topical 0.0584% hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 4-10, e1-2.

Olivry T, Moore PF, Affolter VK, Naydan DK. Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 579-85.

Olivry T, Dean GA, Tompkins MB, Dow JL, Moore PF. Toward a canine model of atopic dermatitis: amplification of cytokine-gene transcripts in the skin of atopic dogs. *Exp Dermatol* 1999; 8: 204-11.

Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001a; 81: 317-22.

Olivry T, Hill PB. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IX): the controversy surrounding the route of allergen challenge in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 219-25.

Olivry T, Dunston SM, Murphy KM, Moore PF. Characterization of the inflammatory infiltrate during IgE-mediated late phase reactions in the skin of normal and atopic dogs. *Vet Dermatol* 2001a; 12: 49-58.

Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001b; 81: 311-6.

Olivry T, Marsella R, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? *Vet Immunol Immunopathol* 2001b; 81: 347-62.

Olivry T, Steffan J, Fisch RD, Prelaud P, Guaguere E, Fontaine J, Carlotti DN. Randomized

controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 370-7.

Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2003; 14: 121-46.

Olivry T, Dunston SM, Rivierre C, Jackson HA, Murphy KM, Peters E, Dean GA. A randomized controlled trial of misoprostol monotherapy for canine atopic dermatitis: effects on dermal cellularity and cutaneous tumour necrosis factor-alpha. *Vet Dermatol* 2003; 14: 37-46.

Olivry T, Deangelo KB, Dunston SM, Clarke KB, McCall CA. Patch testing of experimentally sensitized beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2006; 17: 95-102.

Olivry T, Marsella R, Iwasaki T, Mueller R. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2007; 18: 78-86.

Paterson S. Use of antihistamines to control pruritus in atopic dogs. *Journal of Small Animal Practice* 1994; 35: 415-9.

Paterson S. Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *Journal of Small Animal Practice* 1995a; 36: 389-94.

Paterson S. Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *J Small Anim Pract* 1995b; 36: 389-94.

Popa I, Pin D, Remoue N, Osta B, Callejon S, Videmont E, Gatto H, Portoukalian J, Haftek M. Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study. *Vet Res Commun* 2011; 35: 501-9.

Rodewald HR, Dessing M, Dvorak AM, Galli SJ. Identification of a committed precursor for



the mast cell lineage. *Science* 1996; 271: 818-22.

Rossbach K, Stark H, Sander K, Leurs R, Kietzmann M, Baumer W. The histamine H4 receptor as a new target for treatment of canine inflammatory skin diseases. *Vet Dermatol* 2009; 20: 555-61.

Rybnicek J, Lau-Gillard PJ, Harvey R, Hill PB. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Vet Dermatol* 2009; 20: 115-22.

Ryffel B, Donatsch P, Madorin M, Matter BE, Ruttimann G, Schon H, Stoll R, Wilson J. Toxicological evaluation of cyclosporin A. *Arch Toxicol* 1983; 53: 107-41.

Saridomichelakis MN, Koutinas AF, Gioulekas D, Leontidis L. Canine atopic dermatitis in Greece: clinical observations and the prevalence of positive intradermal test reactions in 91 spontaneous cases. *Vet Immunol Immunopathol* 1999; 69: 61-73.

Schwartz LB. Mast cells: function and contents. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 91-7.

Scott D, Buerger RG. Nonsteroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988; 24: 425-8.

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.

Scott DW, Miller WH, Jr., Decker GA, Cayatte SM. Failure of cyproheptadine hydrochloride as an antipruritic agent in allergic dogs: results of a double-blinded, placebo-controlled study. *Cornell Vet* 1992; 82: 247-51.

Scott DW, Miller WH, Jr., Cayatte SM, Decker GA. Failure of terfenadine as an antipruritic agent in atopic dogs: results of a double-blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J* 1994; 35: 286-8.

Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203-17.

Simou C, Thoday KL, Forsythe PJ, Hill PB. Adherence of *Staphylococcus intermedius* to corneocytes of healthy and atopic dogs: effect of pyoderma, pruritus score, treatment and gender. *Vet Dermatol* 2005; 16: 385-91.

Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarsci A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411-7.

Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S118-27.

Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2006; 17: 3-16.

Varney V, Gaga M, Frew AJ, De Vos C, Kay AB. The effect of a single oral dose of prednisolone or cetirizine on inflammatory cells infiltrating allergen-induced cutaneous late-phase reactions in atopic subjects. *Clinical & Experimental Allergy* 1992; 22: 43-9.

Welle MM, Olivry T, Grimm S, Suter M. Mast cell density and subtypes in the skin of dogs with atopic dermatitis. *J Comp Pathol* 1999; 120: 187-97.

Wilkie JS, Yager JA, Eyre P, Parker WM. Morphometric analyses of the skin of dogs with atopic dermatitis and correlations with cutaneous and plasma histamine and total serum IgE. *Vet Pathol* 1990; 27: 179-86.

Willemse A, van den Brom WE. Investigations of the symptomatology and the significance of immediate skin test reactivity in canine atopic dermatitis. *Res Vet Sci* 1983; 34: 261-5.

Willemse A, Van den Brom WE, Rijnberk A. Effect of hyposensitization on atopic dermatitis

in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 1277-80.

Willemsse T. [Atopic dermatitis in dogs: therapeutic possibilities]. *Tierarztl Prax* 1990; 18: 645-7.

Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, Asher I, Beasley R, Bjorksten B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E, Weiland SK. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125-38.

Zucker-Franklin D, Grusky G, Hirayama N, Schnipper E. The presence of mast cell precursors in rat peripheral blood. *Blood* 1981; 58: 544-51.

Zur G, White SD, Ihrke PJ, Kass PH, Toebe N. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 169 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part II. Response to hyposensitization. *Vet Dermatol* 2002; 13: 103-11.

## **IX. ANHANG**

### **1. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Vergleich der mittleren und medianen CADESI Werte vor und nach Medikamentengabe.....	32
Abbildung 2: Visuelle Darstellung der Zahl der Hunde mit einer bestimmten prozentualen Besserung der CADESI Werte nach Medikamentengabe.....	33
Abbildung 3: Zahl der Hunde mit einer bestimmten prozentualen Besserung des Juckreizes .....	35

### **2. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Mastzellmediatoren.....	8
Tabelle 2: Chemische und funktionale Einteilung der Antihistaminika.....	19
Tabelle 3: Pharmakokinetik und Dynamik von Chlorpheniramin und Hydroxyzin beim gesunden jungen Erwachsenen.....	21
Tabelle 4: Inhaltsstoffe von Histacalmine.....	24
Tabelle 5: Dosierungsempfehlungen von Histacalmine.....	24
Tabelle 6: Inhaltsstoffe von Fenistil.....	25
Tabelle 7: Dosierungsempfehlungen von Fenistil beim Menschen.....	25
Tabelle 8: Inhaltsstoffe des Placebopräparates P-Dragees rosa Lichtenstein.....	25
Tabelle 9: Studienmedikamentendosierung nach Gewicht der Hunde.....	28
Tabelle 10: Anzahl der unterschiedlichen Rassen unter den Teilnehmern.....	31
Tabelle 11: Vergleich der mittleren und medianen CADESI-Werte vor und nach Medikamentengabe.....	32
Tabelle 12: Zahl der Hunde mit einer bestimmten prozentualen Besserung der CADESI-Werte nach Medikamentengabe.....	33

Tabelle 13:	Juckreizwerte vor und nach Medikamentengabe.....	34
Tabelle 14:	Zahl der Hunde mit einer bestimmten prozentualen Besserung des Juckreizes.....	34
Tabelle 15:	Zahl der Hunde mit positiven Veränderungen des Allgemeinbefindens und des Gesamtzustandes.....	36

### 3. Einzelwerte je Hund

#### Medikament A Histacalmine

<b>Pruritus</b>			
<b>Patientennummer</b>	<b>Tag 0</b>	<b>Tag 14</b>	<b>Prozentuale Veränderung in %</b>
1	7	5	29
2	6	6	0
3	10	2	80
4	6	6	0
5	-	-	-
6	6	3	50
7	8	6	25
8	8	5	38
9	6	4	33
10	-	-	-
11	6	4	33
12	6	6	0
13	8	8	0
14	9	9	0
15	9	8	11
16	8	7	13
17	5	3	40
18	8	6	25
19	7	4	43
<b>Mittelwert</b>			<b>25</b>

<b>CADESI</b>			
<b>Patientennummer</b>	<b>Tag 0</b>	<b>Tag 14</b>	<b>Prozentuale Veränderung in %</b>
<b>1</b>	68	66	3
<b>2</b>	5	5	0
<b>3</b>	67	16	76
<b>4</b>	13	2	85
<b>5</b>	-	-	-
<b>6</b>	3	2	33
<b>7</b>	15	1	93
<b>8</b>	140	23	84
<b>9</b>	9	8	11
<b>10</b>	-	-	-
<b>11</b>	28	6	79
<b>12</b>	17	22	-30
<b>13</b>	4	3	25
<b>14</b>	23	33	-43
<b>15</b>	75	67	11
<b>16</b>	29	20	31
<b>17</b>	4	3	25
<b>18</b>	38	13	66
<b>19</b>	8	3	63
<b>Mittelwert</b>			<b>36</b>

**Medikament B Fenistil**

<b>Pruritus</b>			
<b>Patientennummer</b>	<b>Tag 0</b>	<b>Tag 14</b>	<b>Prozentuale Veränderung in %</b>
1	6	2	67
2	4	2	50
3	6	8	-34
4	6	6	0
5	8	6	25
6	-	-	-
7	7	4	43
8	9	7	22
9	4	6	-50
10	8	6	25
11	10	6	40
12	6	4	33
13	8	8	0
14	7	5	29
15	10	6	40
16	9	6	33
17	4	3	25
18	6	5	17
19	6	4	33
<b>Mittelwert</b>			<b>22</b>



<b>CADESI</b>			
<b>Patientennummer</b>	<b>Tag 0</b>	<b>Tag 14</b>	<b>Prozentuale Veränderung in %</b>
<b>1</b>	40	25	38
<b>2</b>	4	4	0
<b>3</b>	75	55	27
<b>4</b>	8	12	-50
<b>5</b>	211	63	70
<b>6</b>	-	-	-
<b>7</b>	11	10	9
<b>8</b>	85	43	49
<b>9</b>	8	8	0
<b>10</b>	21	15	29
<b>11</b>	7	13	-86
<b>12</b>	8	12	-50
<b>13</b>	3	5	-67
<b>14</b>	34	36	-6
<b>15</b>	42	21	50
<b>16</b>	26	21	19
<b>17</b>	3	3	0
<b>18</b>	28	25	11
<b>19</b>	6	2	67
<b>Mittelwert</b>			<b>6</b>

**Medikament C Placebo**

<b>Pruritus</b>			
<b>Patientennummer</b>	<b>Tag 0</b>	<b>Tag 14</b>	<b>Prozentuale Veränderung in %</b>
<b>1</b>	6	6	0
<b>2</b>	4	2	50
<b>3</b>	6	8	-33
<b>4</b>	6	5	17
<b>5</b>	8	9	-13
<b>6</b>	6	8	-33
<b>7</b>	8	7	13
<b>8</b>	8	7	13
<b>9</b>	6	6	0
<b>10</b>	8	8	0
<b>11</b>	6	8	-33
<b>12</b>	5	6	-20
<b>13</b>	6	8	-33
<b>14</b>	8	4	50
<b>15</b>	8	7	13
<b>16</b>	8	8	0
<b>17</b>	4	4	0
<b>18</b>	6	6	0
<b>19</b>	6	6	0
<b>Mittelwert</b>			<b>-1</b>

<b>CADESI</b>			
<b>Patientennummer</b>	<b>Tag 0</b>	<b>Tag 14</b>	<b>Prozentuale Veränderung in %</b>
<b>1</b>	45	44	2
<b>2</b>	4	5	-25
<b>3</b>	35	42	-20
<b>4</b>	5	37	-640
<b>5</b>	110	122	-11
<b>6</b>	4	3	25
<b>7</b>	12	8	33
<b>8</b>	124	113	9
<b>9</b>	2	4	-100
<b>10</b>	7	43	-514
<b>11</b>	11	15	-36
<b>12</b>	14	18	-29
<b>13</b>	3	4	-33
<b>14</b>	28	13	54
<b>15</b>	33	21	36
<b>16</b>	56	46	18
<b>17</b>	4	3	25
<b>18</b>	24	28	-17
<b>19</b>	8	7	13
<b>Mittelwert</b>			<b>-64</b>

## 4. Besitzereinverständniserklärung

### Besitzer Einverständniserklärung

Ich stimme der Teilnahme meines Tieres an der Studie „**Klinische Wirkung von Fenistil und Histacalmine bei atopischen Hunden**“ zu, in der die Beeinflussung des Juckreizes durch Antihistaminika untersucht wird. Ich verstehe, dass mein Tier an einer klinischen Studie teilnimmt. Entsprechend dem Studienprotokoll werden meinem Hund entweder Histacalmine, Fenistil oder ein Placebo über 14 Tage oral verabreicht. Anschließend folgt eine mindestens 14 Tage dauernde Phase in der kein Antihistaminikum gegeben werden darf. Danach folgt eine weitere 14tägige Phase mit einem der 2 verbliebenen Präparate. Auf Wunsch kann auch noch eine 3. Medikamentenphase angeschlossen werden.

Ich wurde über potentielle Nebenwirkungen (v.a. die eventuell mögliche leichte Sedation) und Nutzen der Studie (Verbesserung therapeutischer Behandlungsmöglichkeiten atopischer Dermatitis) aufgeklärt. Ich werde im Rahmen der mir zur Verfügung stehenden Möglichkeiten die Vorgabe der Studie erfüllen und mein Tier jeweils direkt vor und nach den 14tägigen Medikamentengaben zu Kontroll-Untersuchungen vorstellen. Die Kosten der sich wiederholenden Untersuchungen und *Antihistaminika*-Behandlungen innerhalb der Studie werden von der Abteilung für Dermatologie der Medizinischen Kleintierklinik München übernommen, wenn ich allerdings selbstständig die Studie abbreche, werden die Besuche nachträglich in Rechnung gestellt.

Für das über das Studienprotokoll hinausgehende Untersuchungen und Behandlungen können keine Kosten übernommen werden. Ebenso wenig können leider Kosten für während der Studie weitergeführte Therapien (Desensibilisierung, Glukokortikoide, Cyclosporin etc.) übernommen werden.

Name, Vorname \_\_\_\_\_

Tiername \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Unterschrift Zeuge \_\_\_\_\_

## 5. CADESI

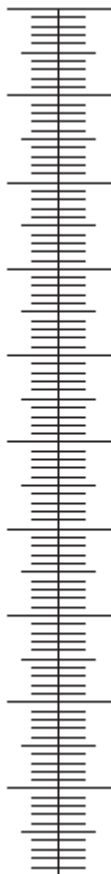
Examiner: .....

SITE \ CLINICAL SIGNS			Erythema	Lichenification	Excoriations	Alopecia	TOTAL
Face	Preauricular						
	Periocular						
	Perilabial						
	Muzzle						
	Chin						
Head	Dorsal						
Ear Pinna	Left	Convex					
		Concave					
	Right	Convex					
		Concave					
Neck	Dorsal						
	Ventral						
	Lateral	Left					
		Right					
Axilla	Left						
	Right						
Sternum							
Thorax	Dorsal						
	Lateral	Left					
		Right					
Inguinal	Left						
	Right						
Abdomen							
Lumbar	Dorsal						
Flank	Left						
	Right						
Front Limb	Left	Medial					
		Lateral					
		Antebrachial Flexure					
		Carpal Flexure					
	Right	Medial					
		Lateral					
		Antebrachial Flexure					
		Carpal Flexure					
Front Foot	Left	Metacarpal Flexure					
		Dorsal Metacarpal					
		Palmar					
		Dorsal Interdigital					
	Right	Metacarpal Flexure					
		Dorsal Metacarpal					
		Palmar					
		Dorsal Interdigital					
Hind Limb	Left	Medial					
		Lateral					
		Stifle Flexure					
		Tarsal Flexure					
	Right	Medial					
		Lateral					
		Stifle Flexure					
		Tarsal Flexure					
Hind Foot	Left	Metatarsal Flexure					
		Dorsal Metatarsal					
		Plantar					
		Dorsal Interdigital					
	Right	Metatarsal Flexure					
		Dorsal Metatarsal					
		Plantar					
		Dorsal Interdigital					
Perianal							
Perigenital							
Tail	Ventral						
	Dorsal						
grade each sign at each location as follows: 0 (none), 1 (mild), 2, 3 (moderate), 4, 5 (severe)					<b>TOTAL Score (1240 maximum)</b>		

## 6. Juckreizskala

### Juckreizskala

Markieren Sie bitte die durchschnittliche Juckreizstärke Ihres Hundes auf der folgenden Skala von 0 bis 10. Juckreiz kann sich äußern als: Kratzen, beißen, kauen, lecken, scheuern und knabbern.

	<p>Extrem heftiges Kratzen / fast ununterbrochen, Egal was passiert, das Kratzen wird nicht unterbrochen, auch im Behandlungs-zimmer (der Hund muss z.B. durch Halskragen am Kratzen gehindert werden)</p> <p>Heftiges Kratzen / langanhaltende Episoden, Kratzen bei Nacht (wenn beobachtet) <b>und</b> beim Fressen, Spielen, Spazieren gehen oder bei Ablenkung</p> <p>Moderates Kratzen / episodewise, Kratzt bei Nacht (wenn beobachtet), <b>aber nicht</b> beim Fressen, Spielen, Spazieren gehen oder bei Ablenkung</p> <p>Mildes Kratzen / etwas vermehrt, Kratzt <b>nicht</b> nachts, beim Fressen, Spielen, Spazieren gehen oder bei Ablenkung</p> <p>Sehr mildes Kratzen / nur gelegentliche Episoden, Der Hund kratzt sich nur etwas mehr als zu der Zeit bevor die Hautproblematik begonnen hat</p> <p>Normaler Hund- ich glaube nicht, dass das Kratzen ein Problem darstellt</p>
--	---

## 7. Generelle Beurteilung, Fragebogen für den Besitzer

### Generelle Beurteilung

Name Besitzer: \_\_\_\_\_

Name Hund: \_\_\_\_\_

Nummer: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

1) Bitte beurteilen Sie das Allgemeinbefinden ihres Hundes im Vergleich zum letzten Besuch:

- Verschlechterung
- keine Veränderung
- geringgradige Verbesserung
- deutliche Besserung
- `alte Hochform`

2) Bitte beurteilen Sie den Gesamtzustand Ihres Hundes im Vergleich zum letzten Besuch.

- Verschlechterung
- keine Veränderung
- geringgradige Verbesserung
- zufriedenstellende Verbesserung
- vollständiger Rückgang der Symptomatik

3) Bitte beurteilen sie die Aktivität und Vitalität ihres Hundes im Vergleich zum letzten Mal:

- reduziert
- keine Veränderung
- leichtgradige Verschlechterung
- starke Verschlechterung
- leichte Verbesserung
- starke Verbesserung

4) Bitte beurteilen sie die Futteraufnahme ihres Hundes im Vergleich zum letzten Mal:

- reduziert
- keine Veränderung
- leichte Verbesserung
- starke Verbesserung
- leichte Verschlechterung
- starke Verschlechterung

## 8. Medikamentenscore

Welche Art der Therapie hat Ihr Hund in den letzten zwei Wochen erhalten?

- keine Medikamente
- äußerliche Behandlung (Shampoo, Salbe, Cortavance-Spray)  
Welche: \_\_\_\_\_
- Antihistaminika (Histacalmine, Cetirizin, Fenistil)  
Welche: \_\_\_\_\_
- Fettsäuren (Viacutan, Öl ins Futter, Dermoscent Spot-on oder Spray, Douxo Spot-on)  
Welche: \_\_\_\_\_
- Kortison (Prednisolon)  
Dosierung: \_\_\_\_\_
- Zyklosporin (Atopica)  
Dosierung: \_\_\_\_\_



## **X. DANKSAGUNG**

Zuallererst möchte ich mich für die großartige Betreuung durch meinen Doktorvater Herr Professor Ralf S. Mueller herzlichst bedanken. Schon während meines Studiums weckte er mein Interesse an der Dermatologie durch spannende und informative Vorlesungen. Die praktische Ausbildung im Rahmen der klinischen Rotation machte mir die Entscheidung noch leichter, mich zu bewerben. Ich bekam während der Promotion jederzeit Antworten auf meine Fragen und fühlte mich immer gut aufgehoben. Jede Sorge meinerseits wurde durch Prof. Muellers positive Art sofort im Keim erstickt und die Betreuung war stets aufbauend und motivierend.

Ich bedanke mich außerdem bei Frau Professor Kathrin Hartman, die es mir ermöglicht hat, an der Medizinischen Kleintierklinik meine Doktorarbeit zu absolvieren.

Desweiteren gilt mein Dank der Deutschen Gesellschaft für Veterinärdermatologie, die mein Studienvorhaben finanziell sehr unterstützt hat.

Für die Spende der Histacalmine Studienmedikamente möchte ich mich ganz herzlich bei der Firma Virbac bedanken. Die Firma Novartis hat freundlicherweise die Fenistil Studienmedikamente bereitgestellt, auch dafür mein herzlichster Dank. Vielen Dank auch an das Institut für Pharmakologie und Toxikologie, besonders an Herrn Professor Ammer für das Bereitstellen der Placebotabletten.

Besonderer Dank gilt den teilnehmenden Hunden und ihren Besitzern, ohne deren Teilnahme diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Einen riesengroßen Dank an alle Mitarbeiter der Medizinischen Kleintierklinik. Das Arbeiten in eurer Mitte hat mir immer unheimlich viel Spaß gemacht und ich werde euch alle sehr vermissen. Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Residents Cornelia Johansen und Stefan Hobi für ihre Unterstützung meiner Studie durch ständig anzufertigende CADESIs und der netten Zusammenarbeit, durch die ich sehr viel gelernt habe. Außerdem vielen Dank an Frau von Voigt Retz, unsere gute Fee in der Klinik, die uns in jeder Situation stets helfend zur Seite stand und natürlich meinen Mitdoktoranden Susanne Edhofer, Maritta von Silva-Tarouca, Mai Rose Müller, Christoph Klinger und Florian Seckerdieck für die tolle Zusammenarbeit, die Hilfe bei meinen Patienten und der netten gemeinsamen Zeit auch abseits der Klinik.

Ein besonderes Dankeschön gebührt meiner Familie, die mir auch schon während meines

Studiums stets zur Seite stand und mich immer unterstützt hat, ich weiß, ich kann mich immer auf euch verlassen, ohne euch hätte ich das nicht geschafft.

Vielen Dank an Daniel Muhra, der mich über viele Tiefs beim Schreiben hinweggetragen hat und mich ständig dazu motiviert hat, weiterzumachen und mir in der Zeit viele Sorgen von den Schultern und viele Steine vom Herzen genommen hat. Ich liebe dich.