

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

Vorstand: Prof. Dr. Katrin Hartmann

Angefertigt unter Leitung von  
Prof. Dr. Ralf Müller

**Therapie der caninen generalisierten Demodikose mit einem Moxidectin-  
Imidacloprid- Spot-on (Advocate<sup>®</sup>, Bayer)**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Von

Daniela Meyer  
aus Georgsmarienhütte

München 2008

**GEDRUCKT MIT DER GENEHMIGUNG DER TIERÄRZTLICHEN FAKULTÄT DER  
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun  
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Müller  
Korreferenten: Univ.-Prof. Dr. Pfister  
Univ.-Prof. Dr. Ungemach

Tag der Promotion: 8. Februar 2008

## **Meinen Eltern**

## Inhaltsverzeichnis

<b>I. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II. LITERATUR.....</b>	<b>2</b>
1. DIE GESCHICHTE DER DEMODEXMILBEN .....	2
2. DIE TAXONOMIE DER DEMODEXMILBEN .....	3
3. DIE CANINE DEMODIKOSE (DEMODEX CANIS) IN DER LITERATUR .....	3
3.1. Pathogenese.....	4
3.2. Klinik .....	10
3.3. Diagnose.....	12
3.4. Therapie.....	14
3.5. Prognose.....	31
<b>III. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>32</b>
1. MATERIAL.....	32
1.1. Patienten.....	32
1.2. Testpräparat Advocate® .....	33
1.3. Weitere Medikamente .....	34
2. METHODEN .....	35
2.1. Aufnahme von Patientendaten .....	35
2.2. Klinische Untersuchungen .....	35
2.3. Behandlungsschema.....	38
2.4. Qualitätssicherung und Datenerfassung.....	40
2.5. Statistik.....	41
<b>IV. ERGEBNISSE.....</b>	<b>42</b>
1. PATIENTEN.....	42
2. BEHANDLUNGSERFOLG .....	48
2.1. Remission.....	48
2.2. Kein Therapieerfolg.....	49
3. WEITERE ERGEBNISSE UND IHR MÖGLICHER EINFLUSS AUF DEN BEHANDLUNGSERFOLG .....	50
3.1. Milbenzahl.....	50
3.2. Dermatologischer Score .....	51
3.3. Moxidectindosis .....	52
3.4. Pyodermie .....	53
3.5. Shampootherapie.....	55
3.6. Alter.....	56
4. NEBENWIRKUNGEN .....	56

---

<b>V. DISKUSSION .....</b>	<b>57</b>
1. ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE .....	57
2. PATIENTEN .....	57
2.1. Rasseverteilung .....	57
2.2. Geschlechtsverteilung .....	58
2.3. Ursachen für den Ausbruch der generalisierten Demodikose bei adulten Hunden .....	58
2.4. Alter .....	59
3. BEHANDLUNGSPROTOKOLL .....	60
4. BEHANDLUNGSERFOLG .....	62
5. VERGLEICH MIT EINER WEITEREN ADVOCATE <sup>®</sup> -STUDIE .....	65
6. VERGLEICH VON ADVOCATE <sup>®</sup> MIT ANDEREN THERAPIEN .....	68
7. ZUSAMMENFASSUNG .....	72
<b>VI. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>73</b>
<b>VII. SUMMARY .....</b>	<b>76</b>
<b>VIII. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>78</b>
<b>IX. ANHANG .....</b>	<b>91</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>101</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

AG	Arbeitsgemeinschaft
AUC	area under the curve
bzw.	beziehungsweise
C	Konzentration
C <sub>max</sub>	maximale Konzentration
Ca.	circa
<i>D. canis</i>	<i>Demodex canis</i>
d.h.	das heißt
D	day (Tag)
Dr.	Doktor
Dr.med.vet.	Doktor der Veterinärmedizin
Dr.med.vet.habil.	habilitierter Doktor der Veterinärmedizin
DSH	Deutscher Schäferhund
ELISA	enzyme linked immunsorbent assay
et al.	et alii
engl.	Englisch
Etc.	et cetera
franz.	Französisch
G	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IL-2	Interleukin-2
IVLB	<i>In-Vitro</i> -Lymphozyten-Blastogenese
Kg	Kilogramm
L	Liter
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
M	männlich
max	maximal
mdr1-Gen	multi drug resistance Gen 1
Mg	Milligramm
Mk	männlich-kastriert
ml	Milliliter
µg	Mikrogramm

---

N	Anzahl
Nr.	Nummer
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
T	Temperatur
TÄ	Tierärztin
T <sub>max</sub>	Maximale Temperatur
Tab.	Tabelle
ObB	ohne besonderen Befund
P-gp	P-Glycoprotein
Prof.	Professor
Q	je/alle
sp.	species
spp.	species pluralis
W	weiblich
Wk	weiblich-kastriert
WHWT	West Highland White Terrier
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## I. Einleitung

Die generalisierte Demodikose ist eine sehr ernst zu nehmende Erkrankung des Hundes. Sie kann zu massiven Hautveränderungen bis hin zu Septikämie und Tod des Patienten führen. Die Demodikose entsteht durch eine übermäßige Vermehrung von Haarbalgmilben (*Demodex canis*), welche normale Bewohner der Haut darstellen. Die Pathogenese der Demodikose ist noch nicht vollständig geklärt. Als Ursache wird eine spezifische Fehlfunktion der T-Helfer-Zellen vermutet (SCOTT *et al.* 2001).

Die Therapie der generalisierten Demodikose ist oft sehr frustrierend und stellt eine Herausforderung in der tierärztlichen Praxis dar. In den letzten 20 Jahren wurden verschiedene Medikamente wie Organophosphate, Amitraz, Ivermectin, Milbemycinoxim und Moxidectin zur Therapie herangezogen. Durch eine große Anzahl von Studien wurde die Wirksamkeit von Amitrazwaschungen und der systemischen Verabreichung von Ivermectin, Milbemycinoxim und Moxidectin nachgewiesen. Doch aufgrund der möglichen Nebenwirkungen ist von diesen Medikationen nur Amitraz in Deutschland zur Therapie der Demodikose zugelassen (MUELLER 2004).

Seit Anfang 2005 ist ein moxidectinhaltiges Präparat (Advocate<sup>®</sup>, Bayer, Leverkusen, Deutschland) zur Therapie der caninen Demodikose auf dem Markt, welches als Spot-on auf den Nacken des Hundes aufgetragen wird. Die einfache Applikationsweise sowie die laut Zulassungsstudien sehr geringen Nebenwirkungen würden die Therapie der Demodikose stark erleichtern.

Ziel dieser Studie ist die Evaluierung der Wirksamkeit von Advocate<sup>®</sup> in der Behandlung der generalisierten Demodikose des Hundes.



## II. Literatur

### 1. Die Geschichte der Demodexmilben

Die erste Haarfollikelmilbe *Acarus folliculorum* wurde im Jahre 1842 von SIMON beschrieben (SIMON 1842). Ein Jahr später ernannte OWEN die Milbe zu einer neuen Gattung und nannte sie *Demodex* (OWEN 1843). Im Jahre 1844 wurde von TULK die erste Haarfollikelmilbe bei einem domestizierten Hund gefunden (TULK 1844). Diese blieb namenlos, bis LEYDIG 1859 die weiblichen Milben und die Eier der Milben genau beschrieb und sie *Demodex canis* nannte (LEYDIG 1859). 1978 wurden erstmalig von NUTTING und DESCH alle Entwicklungsstadien genau beschrieben. Die Entwicklung vollzieht sich von fusiformen Eiern über sechsbeinige Larven, hin zu sechsbeinigen Protonymphen, achtbeinigen Deutonymphen und schließlich zu den achtbeinigen adulten Milben (NUTTING & DESCH 1978). Der gesamte Entwicklungszyklus wird im Haarfollikel vollzogen (SAKO 1964). Die Milben leben in den Haarfollikeln und seltener auch in den Talgdrüsen der Haut, wo sie sich von Zellen, Talg und epidermalem Detritus ernähren. Alle Entwicklungsstadien können auch in den Lymphknoten, der Leber, Milz, Niere, Harnblase, Darmwand, Lunge, Schilddrüse sowie in Blut, Kot und Urin gefunden werden. In diesem Fall sind die Parasiten meistens degeneriert. Die männlichen adulten Milben sind 40 x 250 µm groß, die weiblichen 40 x 300 µm (SCOTT *et al.* 2001).

*Demodex canis* ist die häufigste Haarbalgmilbe beim Hund, aber seit 1988 wurden in mehreren Fallberichten zwei weitere Arten beschrieben (CHEN 1995, CHESNEY 1999, DESCH & HILLIER 2003, HILLIER 1997, HILLIER & DESCH 2002, MASON 1993, MUELLER & BETTENAY 1999b, TAMURA *et al.* 2001). Eine davon ist die kurzschwänzige Haarbalgmilbe (CHEN 1995, CHESNEY 1999, MASON 1993), *Demodex corneii*, welche mit einer Länge von durchschnittlich 122,6 µm nur etwa ein Drittel bis die Hälfte der Länge von *Demodex canis* misst (CHESNEY 1999). Des Weiteren wurde 1997 erstmalig von einer sehr langen Haarbalgmilbe beim Hund berichtet (HILLIER 1997). Nach weiteren Fallberichten wurde sie 2003 von DESCH und HILLIER genau

beschrieben und als *Demodex injai* bezeichnet. „Injai“ wurde abgeleitet vom Wort „inja“. Dies stammt aus der Sprache der Xhosa, einem südafrikanischem Volk, und bedeutet „domestizierter Hund“ (HILLIER & DESCH 2002, MUELLER & BETTENAY 1999b). Die weiblichen adulten Milben sind mit einer Länge von durchschnittlich 362 µm 1,5 mal größer als die von *Demodex canis*. Die männlichen adulten Milben messen im Durchschnitt 361 µm und sind damit knapp doppelt so groß wie die von *Demodex canis* (DESCH & HILLIER 2003). Sowohl die kurzschwänzige Demodexmilbe als auch *Demodex injai* wurden oft in Kombination mit *Demodex canis* gefunden (CHESNEY 1999, DUCLOS *et al.* 1994, HILLIER & DESCH 2002).

## 2. Die Taxonomie der Demodexmilben

Milben zählen zum Stamm der Arthropoden (Gliederfüßler) mit der Unterordnung Chelicerata und Klasse der Arachnida (Spinnentiere). Diese Klasse teilt sich in die drei Unterklassen Skorpione, Aranae (Spinnen) und Acari (Milben und Zecken). Das besondere Merkmal der Arachnida sind vier Beinpaare. Die Gattung *Demodex* gehört zu den Acari (Milben), zur Ordnung der Actinotrichida, Unterordnung Prostigmata, Überfamilie Cheyletoidea und Familie der Demodicidae. Die Gattung *Demodex* ist sehr artenreich. Die beim Hund bekannten Spezies sind *Demodex canis*, *Demodex injai* und *Demodex corneii* (SCHNIEDER 2006).

## 3. Die canine Demodikose (*Demodex canis*) in der Literatur

Die Demodikose des Hundes ist eine relativ häufige Hauterkrankung des Hundes, verursacht durch eine übermäßige Vermehrung von Demodexmilben (KWOCHKA 1987). Im Folgenden wird ein Überblick über den aktuellen Wissensstand zu Pathogenese, Diagnose, Klinik, Therapie und Prognose der caninen Demodikose gegeben.

### 3.1. Pathogenese

Demodexmilben sind normale Bewohner der Haut des Hundes (HENPF OLSCHESKI & OLSCHESKI 1988). Die Milben werden innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Geburt bei engem Körperkontakt vom Muttertier auf die Welpen übertragen (GAAFER & GREEVE 1966). Totgeborene oder durch Kaiserschnitt entbundene Welpen haben keine Demodexmilben auf der Haut, was zeigt, dass Demodexmilben nicht intrauterin übertragen werden können. *Demodex canis* haben eine thermotaktische Zone von 16 bis 41 °C. Bei Temperaturen unter 15 °C stellen sie ihre Bewegung ein. *Demodex canis* können bis zu 37 Tage ohne Wirt überleben (SAKO 1964). Schon nach 45 bis 60 Minuten an der Hautoberfläche bei 20 °C und 40 % Luftfeuchte sterben sie ab (NUTTING 1965). Man unterscheidet zwei Formen der caninen Demodikose, die lokalisierte und die generalisierte Demodikose. Die Prognose dieser Formen ist völlig verschieden (SCOTT *et al.* 2001).

#### 3.1.1. Lokalisierte Demodikose

Die lokalisierte Form betrifft nur einige gut umschriebene Hautstellen und geht meist spontan und ohne Behandlung in Remission. In seltenen Fällen kann die lokalisierte Form in die generalisierte Form übergehen (KWOCHKA 1993, REDDY & RAO 1992, SCOTT *et al.* 2001).

Es gibt bislang keine eindeutige Definition für die lokalisierte bzw. generalisierte Form der Demodikose. Im Allgemeinen wird generalisierte Demodikose bei den Hunden angenommen, bei denen Pfoten, größere Areale oder mehrere Stellen der Haut betroffen sind. Ab wievielen Stellen eine generalisierte Form diagnostiziert wird, variiert je nach Autor von mehr als vier bis zu mehr als einem Dutzend (SCOTT *et al.* 2001).

### 3.1.2. Generalisierte Demodikose

Man unterscheidet zwei Formen der generalisierten Demodikose. Die juvenile Form tritt bei wachsenden Hunden meist im Alter von drei bis 18 Monaten auf. Es ist aber nicht ungewöhnlich, bei Hunden über zwei Jahren die Diagnose juvenile Demodikose zu stellen. Diese Hunde leiden meist seit Welpenalter unter einer chronischen Hauterkrankung, welche bislang noch nicht diagnostiziert wurde (SCOTT *et al.* 2001).

Wenn die generalisierte Demodikose bei ausgewachsenen Hunden auftritt, spricht man von der adulten Form der Demodikose (SCOTT *et al.* 2001). Die adulte Form ist seltener und tritt bei ungefähr 30 % aller Hunde mit Demodikose auf (DUCLOS *et al.* 1994). Als Ursache ist hier oft eine Immunsuppression durch primäre Erkrankungen vorhanden (SCOTT *et al.* 2001). Mögliche Primärerkrankungen sind Hyperadrenokortizismus (DUCLOS *et al.* 1994, LEMARIE *et al.* 1996), Hypothyreose (DUCLOS *et al.* 1994), Leishmaniose (SCOTT *et al.* 2001) oder maligne Neoplasien (OWEN 1969). Häufig ist die Immunschwäche auch iatrogen induziert, z.B. nach Langzeittherapie mit Glukokortikoiden in entzündungshemmender Dosis (DUCLOS *et al.* 1994, GUAGUERE 1996, LEMARIE *et al.* 1996) oder mit Chemotherapeutika (DUCLOS *et al.* 1994, LEMARIE *et al.* 1996). In vielen Fällen kann keine zugrundeliegende Ursache gefunden werden (DUCLOS *et al.* 1994, LEMARIE *et al.* 1996). Diese Hunde sollten regelmäßig und gut überwacht werden, denn die Erkrankung zeigt sich oft erst Wochen bis Monate nach Diagnosestellung der Demodikose (SCOTT *et al.* 2001). Die Erfolgsaussichten bei Hunden ohne Diagnose und Therapie einer zugrundeliegenden Ursache sind reduziert (DUCLOS *et al.* 1994).

Demodikose kommt häufiger bei reinrassigen Hunden vor und kann in einigen Zuchtlinien gehäuft gesehen werden (SCOTT *et al.* 2001). Bei Rassen wie Beagle, Bobtail, Boston Terrier, Boxer, Chihuahua, Chow Chow, Dänische Dogge, Dalmatiner, Dobermann Pinscher, Englische Bulldogge, Jack Russel Terrier, Pointer, Pyrenäenhund und Shar-Pei wird eine Prädisposition vermutet (MUELLER 2000). Allerdings scheinen diese Rasseprädispositionen ortsabhängig zu variieren. So wurden in einer retrospektiven Studie (n = 81) in Louisiana, USA, im Vergleich zur Klinikpopulation verhältnismäßig viele West Highland White

Terrier (WHWT), Englische Bulldoggen, Zwergpudel und Shi Tzus mit adulter Demodikose und Shar Peis, Lhasa Apsos und Rottweiler mit juveniler Demodikose vorgestellt (LEMARIE *et al.* 1996). In Lomme, Frankreich, hingegen, waren vermehrt Scottish Terrier, Dobermann Pinscher und WHWT betroffen ( $n = 22$ ). Verglichen mit der Klinikpopulation war das vermehrte Auftreten dieser Rassen, wahrscheinlich aufgrund der geringen Anzahl von 22 Hunden, statistisch nicht signifikant (GUAGUERE 1991). In einer großen Studie ( $n = 99$ ) in Schweden wurden sehr viele Vizslas, Staffordshire Terrier, Scottish Terrier und WHWT aufgenommen (HOLM 2004). In einer weiteren Studie ( $n = 46$ ) in Dallas waren sehr viele Chow Chows, Deutsche Schäferhunde, Siberian Huskies und Shi Tzus vertreten (GARFIELD & REEDY 1992). In Stanford wurden Dobermann Pinscher, Deutsche Schäferhunde und Pitbull Terrier am häufigsten gesehen ( $n = 192$ ) (MULLER 1983). In den drei letztgenannten Studien wurden die Häufigkeiten allerdings nicht mit der Klinikpopulation verglichen, so dass eine Interpretation möglicher Prädispositionen nicht möglich ist. Dennoch sollte bezüglich der Rasseprädisposition immer an ortsabhängige Unterschiede gedacht werden (SCOTT *et al.* 2001).

Eine genetische Prädisposition wird regelmäßig in Zuchtvereinen gesehen. In einem betroffenen Wurf sind in der Regel alle oder zumindest einige der Wurfgeschwister von der Demodikose betroffen. Der Ausschluss der betroffenen Hunde und deren Elterntiere aus der Zucht vermindert oder eliminiert das Demodikoseaufkommen in diesen Populationen. Die Analyse von einem Collie-Kennel und einem Beagle-Kennel deutete auf einen autosomal rezessiven Erbgang der Demodikose hin (SCOTT *et al.* 2001).

Andere in der Literatur erwähnte mögliche prädisponierende Faktoren sind kurze Haare, unausgewogene Ernährung, Stress, Läufigkeit, Endoparasiten und schwächende Erkrankungen. Es ist schwierig, den Einfluss dieser Faktoren zu evaluieren, aber man geht davon aus, dass Haarlänge, Grösse und Aktivität der Talgdrüsen, Geschlecht und Biotinmangel keinen Einfluss auf die Demodikose haben (SCOTT *et al.* 2001).

Die Ursachen für die immunbedingte, übermäßige Vermehrung von Demodexmilben bei jungen Hunden oder adulten Hunden ohne ersichtliche zugrundeliegende Erkrankung sind bislang noch nicht ganz geklärt. Scott fasste

die dazu durchgeführten Studien 2001 zusammen. Unterschiede in der Virulenz verschiedener Demodexstämme wurden in Betracht gezogen, scheinen jedoch unwahrscheinlich. In Würfen mit Demodikose entwickelten einige Welpen schwerwiegende Demodikose, andere hingegen nicht. Da die gesunden Welpen der selben Milbenpopulation ausgesetzt waren wie ihre Wurfgeschwister, kann die Demodikose nicht nur durch unterschiedliche Virulenz verschiedener Milbenstämme erklärt werden (SCOTT *et al.* 2001).

Die Induktion von Demodikose bei Hunden, welche mit antilymphozytärem Serum behandelt wurden, zeigte die mögliche Rolle der Immuninkompetenz bei dieser Erkrankung (CORBETT *et al.* 1975). Der Ausbruch von Demodikose bei adulten Hunden unter immunsuppressiven Medikamenten (OWEN 1969), bei Hunden mit Neoplasien oder schweren metabolischen Erkrankungen, unterstützt diese Hypothese weiter (DUCLOS *et al.* 1994, GUAGUERE 1991). Trotzdem kann eine generalisierte Immundefizienz die meisten Fälle nicht erklären. Wären Welpen mit generalisierter Demodikose immunsupprimiert, müssten sie auch an Vireninfektionen erkranken oder Pneumonien oder andere systemische Infektionen entwickeln (SCOTT *et al.* 1974, SCOTT *et al.* 1976). Außerdem müssten die meisten Hunde mit Neoplasien, besonders des lymphoretikulären Systems, oder Hunde auf immunsuppressiver Therapie aufgrund einer Autoimmunerkrankung oder Neoplasien, Demodikose entwickeln. Eine milbenspezifische Immuninkompetenz unterschiedlichen Schweregrades erklärt diese Unstimmigkeiten. Immunologische Studien bestätigen diese Theorie.

Das unspezifische Immunsystem im Hinblick auf die canine Demodikose wurde anhand des neutrophilen Systems und des Komplementsystems analysiert. Es konnten keine funktionellen Mängel oder morphologischen Abnormalitäten bei neutrophilen Granulozyten nachgewiesen werden (SCOTT *et al.* 1974, SCOTT *et al.* 1976). Außerdem entwickeln Hunde mit einer ausgewiesenen neutrophilen Fehlfunktion keine Demodikose. Begrenzte ergänzende Studien zeigten keine Zusammenhänge zwischen Komplementsystem und Demodikose (TRANQUILLI *et al.* 1991).

Humorales Immunsystem. Hunde mit generalisierter Demodikose haben typischerweise eine normale bis erhöhte Anzahl an Plasmazellen in Haut,

Knochenmark, Lymphknoten und Milz (SCOTT *et al.* 1974, SCOTT *et al.* 1976). Werden diese Hunde gegen Parvovirose oder Staupe geimpft, können sie eine normale Antikörperantwort erzielen (CORBETT *et al.* 1975). Die Anzahl von IgE-tragenden Mastzellen in der Haut von Hunden mit Demodikose ist identisch zu der in spezifischen pathogenfreien Hunden (HEALEY & GAAFAR 1977a). Die meisten Hunde mit generalisierter Demodikose zeigen ein reaktives Muster der Serumprotein-Elektrophorese (SCOTT *et al.* 1974, SCOTT *et al.* 1976). Hunde mit IgM oder IgA-Defizienz zeigen keine Prädisposition für Demodikose. All diese Studien zeigen, dass das humorale Immunsystem wahrscheinlich nicht an der Entstehung der Demodikose beteiligt ist und dass viele dieser Hunde hyperreaktive B-Zell-Antworten aufweisen. Die Hyperaktivität der B-Zell-Antworten könnte das Ergebnis einer T-Zell-Hyperaktivität sein (SCOTT *et al.* 2001).

Zelluläres Immunsystem. Hunde mit generalisierter Demodikose haben eine erniedrigte T-Zell Funktion, wie mit *In-Vitro*-Lymphozyten-Blastogenese (IVLB) (CORBETT *et al.* 1975, HIRSH *et al.* 1975, SCOTT *et al.* 1974, SCOTT *et al.* 1976) oder Hauttest mit Phytohämagglutinin, Concanavalin A oder Dinitrochlorbenzen gezeigt wurde (HEALEY & GAAFAR 1977b, WILKIE *et al.* 1979). Da diese Hunde nur selten unter Lymphopenie leiden und keine Hypozellularität der T-Zell-Areale von Lymphknoten und Milz aufweisen, scheint es sich mehr um einen funktionellen als um einen quantitativen Mangel zu handeln. Die IVLB kann mit verschiedenen Methoden durchgeführt werden, einer Vielzahl technischer Probleme unterliegen und gibt keine identischen Ergebnisse für Hunde gleicher Rasse und gleichen Alters (BARRIGA *et al.* 1992). Deshalb sollten Studien, welche diesen Test nutzen, mit einer großen Anzahl von Hunden durchgeführt und mit geeigneten statistischen Tests analysiert werden. Ein großer Anteil der Arbeiten mit IVLB von Hunden mit Demodikose war nicht Gegenstand genauer Prüfung und die niedergeschriebenen Ergebnisse sind heute oft schwer interpretierbar (SCOTT *et al.* 2001). Die ursprüngliche Arbeit zeigte, dass die IVLB-Suppression bei Demodikose von einem humoralen immunsuppressiven Faktor verursacht wurde (HIRSH *et al.* 1975, SCOTT *et al.* 1976). Der Faktor sollte entweder ein Immunglobulin oder ein Immunkomplex sein (KRAWIEC & GAAFAR 1980), welcher die Lymphozyten-Blastogenese normaler Hunde supprimierte. Er konnte durch Verdünnung mit bovinem fetalen Serum in seiner

Aktivität abgeschwächt werden und verschwand mit der Reduzierung der Milben durch Therapie (HIRSH *et al.* 1975, SCOTT *et al.* 1976). Diese Daten, zusammen mit den IVLB-Ergebnissen normaler Hunde und von Hunden mit lokalisierter Demodikose oder generalisierter Demodikose im Anfangsstadium, resultierten in der Hypothese, dass die Immunsuppression durch den Parasiten verursacht war. Proliferation der Milben führte zu einem humoralen Faktor, welcher die Immunantwort auf den Parasiten schwächte und eine ungehinderte weitere Proliferation ermöglichte (BARRIGA *et al.* 1992, CORBETT *et al.* 1975, SCOTT *et al.* 1976).

Die Arbeit von BARTA *et al.* schien diese Theorie zu widerlegen. In dieser Studie hatten Hunde mit Demodikose ohne Pyodermie normale IVLB-Testergebnisse, Hunde mit Demodikose und Pyodermie oder nur Pyodermie hingegen zeigten supprimierte IVLB-Ergebnisse. Der Grad der Suppression korrelierte mit dem Schweregrad der Pyodermie. Daraus wurde gefolgert, dass die Immunsuppression durch die Pyodermie, eine gewöhnliche Nebenerscheinung der Demodikose, verursacht wurde, und nicht durch die Milben (BARTA *et al.* 1983). Spätere Arbeiten zeigten, dass die Immunsuppression durch Auftreten einer Pyodermie oder durch steigende Milbenzahlen deutlich stärker wurde (BARRIGA *et al.* 1992, MOJZISOVA *et al.* 1997, PAULIK *et al.* 1996b), die immunologische Abnormalitäten aber noch nach geheilter Pyodermie und Demodikose bestanden (BURKETT *et al.*, LEMARIE & HOROHOV 1996, PAULIK *et al.* 1996a). Die jüngsten Studien legten ein Augenmerk auf die Identifikation der bei der Demodikose involvierten Lymphozytensubpopulationen (BURKETT *et al.*, CASWELL *et al.*, DAY, LEMARIE & HOROHOV 1996, PAULIK *et al.* 1996a). Auch wenn diese Studien noch in ihren Anfängen stehen, deuten sie darauf hin, dass die Schädigungen durch zytotoxische T-Zellen verursacht sind, welche durch eine Fehlfunktion der T-Helfer-Zellen aktiviert werden (CASWELL *et al.* 1997, LEMARIE *et al.* 1996). Durch eine dokumentierte gesteigerte Interleukin-2(IL-2)-Produktion und IL-2-Rezeptorexpression wurde der Verdacht gehegt, dass Hunde mit Demodikose eine verminderte TH-1-Antwort haben (LEMARIE *et al.* 1996). Es wird gehofft, dass weitere Studien am Mäusemodell diesen Defekt vollständig beschreiben werden.

Wenn die Demodikose eine Störung des Immunsystems ist, warum gehen dann einige Hunde spontan in Remission und warum gibt es klinische Unterschiede zwischen Wurfgeschwistern mit der Erkrankung? Ein genetischer, *D.canis*-



spezifischer T-Zell-Defekt variierenden Schweregrades würde viele dieser Fakten sinnvoll und zufriedenstellend erklären (SCOTT *et al.* 2001). Die erbliche Komponente wird bestätigt durch das höhere Aufkommen der Erkrankungen in bestimmten Zuchten und den Zusammenhang von Demodikose mit einer anderen erblichen Krankheit beim Beagle (SCOTT *et al.* 2001). Der *D.canis*-spezifische T-Zell-Defekt wird bestätigt durch Studien mit *Demodex*-Antigen. Normale Hunde und Hunde mit Spontanremission zeigen eine adäquate Hypersensitivität vom verzögerten Typ, Hunde mit chronischer Demodikose hingegen nicht (CORBETT *et al.* 1975).

Mit einem schwerwiegenden, *D.canis*-spezifischen Defekt hat der Hund generalisierte Demodikose. Diese Hunde erfordern aggressive Therapie. Mit einem weniger ausgeprägten Defekt bekommt der Hund nur bei sekundären immunsuppressiven Umständen generalisierte Demodikose. Wenn diese Umstände beseitigt sind, geht die Demodikose spontan oder durch kurze Therapie in Remission. Bei Jungtieren könnte der Stress der Welpenzeit der immunsupprimierende Faktor sein, während bei adulten Hunden ernste immunsupprimierende Erkrankungen notwendig wären, um die Demodikose auszulösen (SCOTT *et al.* 2001).

### 3.2. Klinik

Anhand des klinischen Bildes lassen sich die zwei Formen der caninen Demodikose unterscheiden.

#### 3.2.1. Lokalisierte Demodikose

Die lokalisierte Form kommt hauptsächlich bei Jungtieren unter einem Lebensjahr vor, kann aber auch beim erwachsenen Hund gelegentlich gesehen werden. Hautveränderungen in Form von mildem Erythem und Alopezie treten meist im Kopfbereich, v.a. periaurikulär, oder an den Vorderbeinen auf. Juckreiz und leichte Schuppenbildung kann vorhanden sein. Seltener werden Veränderungen an den Hinterbeinen und im Rumpfbereich gesehen. Die meisten Fälle treten im

Alter von drei bis sechs Monaten auf und heilen spontan und ohne Behandlung wieder ab (KWOCHKA 1993, REDDY & RAO 1992, SCOTT *et al.* 2001).

### 3.2.2. Generalisierte Demodikose

Die generalisierte Form kann von Beginn an eine große Fläche des Körpers betreffen, normalerweise beginnt sie aber mit kleinen Arealen, welche sich im Laufe der Zeit ausbreiten. Die Hautveränderungen beginnen häufig am Kopf und den Beinen und breiten sich dann auf den Rumpf aus (SCOTT *et al.* 2001).

Bei generalisierter Demodikose zeigen sich neben Alopezie und Erythem Hautveränderungen wie folliculäre Hyperkeratose, mit dem Haarschaft assoziierte Krusten, Follikulitis und Seborrhoe. Außerdem kann eine periphere Lymphadenopathie gesehen werden (SCOTT *et al.* 2001). Durch häufige bakterielle Sekundärinfektionen kann es zur Papel-, Pustel-, Komedonenbildung sowie zur Hyperpigmentation kommen (MUELLER 2000). Tiefe Follikulitis führt zur Exsudation und damit zur starken Krustenbildung (SCOTT *et al.* 2001). Meist handelt es sich bei den Bakterien um *Staphylococcus intermedius*, aber auch Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* oder *Proteus mirabilis* kommen vor (LEMARIE *et al.* 1996, SCOTT *et al.* 2001).

Ein Fallreport berichtet über ölige Haut, v.a. am dorsalen Rumpf als einziges Symptom der generalisierten Demodikose bei einem Lakeland Terrier. In diesem Fall wurden sowohl *Demodex canis* als auch *Demodex injai* gefunden (MUELLER & BETTENAY 1999b).

Eine Sonderform der Demodikose ist die Pododemodikose. Die Hautveränderungen können hierbei entweder von Beginn an auf die Pfoten beschränkt oder Überbleibsel einer generalisierten Demodikose sein, welche nicht auf die Therapie ansprechen. Die Pododemodikose kann in manchen Fällen extrem therapieresistent sein und ist fast immer mit einer schweren bakteriellen Infektion assoziiert, welche die Therapie noch erschwert. Die Ödematisierung und der Schmerz kann v.a. für große Rassen, wie Deutsche Dogge, Neufundländer, Bernhardiner oder Bobtail eine starke Belastung darstellen (SCOTT *et al.* 2001).

Eine weitere Sonderform ist die Otodemodikose. Hierbei lassen sich zahlreiche Demodexmilben in bräunlichem Detritus der Ohren nachweisen. Diese Form tritt

meist im Zusammenhang mit Läsionen im Gesichtsbereich auf (SCOTT *et al.* 2001), gelegentlich kann Otitis externa jedoch auch das einzige Symptom der Demodikose sein (KNOTTENBELT 1994).

### 3.3. Diagnose

Die Demodikose des Hundes kann anhand tiefer Hautgeschabsel diagnostiziert werden, falsch-negative Resultate sind bei korrekter Durchführung selten, aber möglich (MUELLER 2000). Für ein tiefes Hautgeschabsel nimmt man eine mit Paraffinöl benetzte Skalpellklinge und schabt die Haut in Richtung des Haarwachstums, bis eine kapillare Blutung auftritt. Hierbei ist es wichtig, die Geschabsel tief genug durchzuführen und die Haut vor und während des Geschabsels kräftig zwischen den Fingern zusammenzudrücken, damit die Milben aus den Haarfollikeln und den Talgdrüsen an die Oberfläche gebracht werden. Das gewonnene Material streicht man zusammen mit Paraffinöl auf einen Objektträger und deckt es mit einem Deckgläschen ab. Betrachtet wird das Präparat nativ unter dem Mikroskop. Wurde das Hautgeschabsel fachmännisch durchgeführt, so findet man meist eine große Menge an Milben, oft in allen Entwicklungsstadien. Das Auffinden einer einzelnen Milbe oder Larve kann durchaus physiologisch sein und ist damit nicht diagnostisch für Demodikose. Zur Absicherung sollten weitere Hautgeschabsel gemacht werden. Im Falle der caninen Demodikose wird man einige weitere Milben finden. Mehrere Milben oder nicht ausgereifte Formen (Eier, Larven, Nymphen) sollten als diagnostisch für Demodikose angesehen werden (BETTENAY & MUELLER 2005, MUELLER 2000, SCOTT *et al.* 2001). Sehr zarte Hautbereiche sollten bei den Hautgeschabseln gemieden werden, da die dabei schnell eintretende Blutung die Interpretation der Ergebnisse erschweren kann (SCOTT *et al.* 2001).

In Demodikosefällen mit Pododermatitis oder Seborrhoe kann die Diagnose häufig anhand eines Triochoogrammes gestellt werden. Dabei werden mit einer Klemme Haare möglichst aus betroffenen Bereichen ausgezupft. Die Haare werden auf einen Objektträger gelegt. Um den Verlust der Haare zu verhindern, werden diese mit Paraffinöl und einem Deckgläschen auf dem Objektträger

fixiert. Unter dem Mikroskop sucht man nun nach Demodexmilben im Bereich der Haarwurzeln und des daran hängenden Keratins. Trichogramme können in Fällen mit geringgradig ausgeprägter Demodikose negativ sein. Bei negativem Trichogramm sollten deshalb zusätzlich tiefe Hautgeschabsel zum Ausschluss der Diagnose oder zur Therapieüberwachung herangezogen werden (MUELLER 2000, SCOTT *et al.* 2001).

Bei einigen wenigen Hunden mit Demodikose können Hautgeschabsel und Trichogramme negativ ausfallen. Dies geschieht häufiger bei bestimmten Rassen wie z.B. Shar Pei und Bobtail sowie bei Demodikose im Zwischenzehnbereich. Man sollte hier die Differentialdiagnose Demodikose anhand der Hautgeschabsel nicht völlig ausschließen, sondern im Verdachtsfall eine Biopsie zur endgültigen Diagnosestellung heranziehen (BETTENAY & MUELLER 2005, MUELLER 2000, SCOTT *et al.* 2001).

Aufgrund der häufigen sekundären bakteriellen Infektionen darf man neben den Hautgeschabseln keinesfalls die routinemäßige Entnahme von Zytologien in Form von Tesa- oder Abklatschpräparaten vergessen. Besteht aufgrund bereits erfolgloser Behandlung mit einem Antibiotikum Verdacht auf Antibiotika-Resistenz oder findet man auf der Zytologie stäbchenförmige Bakterien, so sollte eine Tupferprobe entnommen und eine bakteriologische Untersuchung mit Resistenztest eingeleitet werden. Eine gute Antibiose ist sehr wichtig für den Heilerfolg und ist oft über einen langen Zeitraum von mehreren Wochen notwendig (MUELLER 2000, SCOTT *et al.* 2001).

Bei der Demodikose des erwachsenen Hundes sollte die Primärursache für die Immunsuppression festgestellt und behandelt werden. Blutbild, Serumbiochemie, Urinanalyse, Lymphknotenaspirate, Röntgenbilder des Thorax und Ultraschall des Abdomens sowie Funktionstests zur Diagnose von hormonellen Krankheiten werden je nach Anamnese und klinischer Untersuchung zum Einsatz kommen (MUELLER 2004).

### 3.4. Therapie

Die Therapie ist bei den beiden Formen der Demodikose grundlegend verschieden.

#### 3.4.1. Lokalisierte Demodikose

Die lokale Demodikose ist eine sich meist nach sechs bis acht Wochen selbst limitierende Erkrankung und bedarf keiner Behandlung (SCOTT *et al.* 2001). Allerdings kann eine lokale Behandlung mit antibakteriellen und die Follikel spülenden Shampoos (wie zum Beispiel Benzoylperoxid) die Heilung beschleunigen (MUELLER 2002). Die Verwendung von milbenspezifischer Therapie ist umstritten. Die generalisierte Demodikose hat beim jungen Hund eine genetische Komponente (SCOTT *et al.* 2001). Einige Autoren sind der Meinung, dass eine frühe Behandlung der lokalisierten Form der Demodikose die progressive Entwicklung in die generalisierte Form kaschieren könnte. Dadurch würden potentielle Erbmaler der generalisierten Demodikose nicht aus der Zucht ausgeschlossen werden können (MUELLER 2002). Andere Autoren stimmen der Hypothese, dass eine Behandlung der lokalen Demodikose dem Übergang in die generalisierte Form vorbeugt, nicht zu (SCOTT *et al.* 2001).

#### 3.4.2. Generalisierte Demodikose

Die Behandlung der generalisierten Demodikose ist oft sehr frustrierend und langwierig. Zugelassen zur Therapie der Demodikose des Hundes sind in Deutschland im Moment nur Amitraz und Moxidectin. Erst nach erfolgloser Therapie mit diesen Präparaten können z.B. Ivermectin und Milbemycinoxim zur Therapie der Demodikose umgewidmet werden (Arzneimittelgesetz, § 56a Abs.2).

Unabhängig von der Wahl des Medikaments hängt der Behandlungserfolg sehr stark von der richtigen Therapiekontrolle und -dauer ab. Die Hunde sollten monatlich zur Nachkontrolle vorgestellt werden (SHIPSTONE 2000). Bei jeder

Nachkontrolle sollten tiefe Hautgeschabsel und Hautzytologien genommen werden. Die Therapie und die regelmäßigen Nachkontrollen sollten bis zwei Monate nach dem ersten negativen Hautgeschabsel fortgesetzt werden, um die Gefahr von Rezidiven zu minimieren (HAMANN *et al.* 1997).

Neben der Therapie der Demodikose muss bei adulten Tieren außerdem die Primärursache behandelt werden (LEWIS *et al.* 1994). Ein Hund mit adulter Demodikose konnte alleine durch die Behandlung der zugrundeliegenden Ursache in Remission gebracht werden (HILLIER & DESCH 2002). In einer weiteren Studie mit Hunden mit adulter Demodikose waren die Erfolgsraten bei weitem höher, wenn eine Primärursache gefunden und erfolgreich behandelt werden konnte. So konnten vier von neun Hunden mit diagnostizierter und behandelter Primärursache geheilt werden, hingegen nur drei von 22 Hunden, bei denen die Ursache nicht gefunden oder nicht behandelt werden konnte (GUAGUERE 1991).

Bei Hündinnen treten während der Läufigkeit häufig Rezidive auf. So waren die Hunde, welche in zwei Studien nicht auf die Therapie ansprachen oder Rezidive entwickelten, intakte Hündinnen (MUELLER & BETTENAY 1995, MUELLER & BETTENAY 1999b). Eine Ovariohysterektomie ist deshalb nicht nur aus züchterischen, sondern auch aus medizinischen Gesichtspunkten heraus zu empfehlen (MUELLER *et al.* 1999).

In den meisten Fällen leiden Hunde mit generalisierter Demodikose unter einer sekundären bakteriellen Follikulitis. Diese sollte nach gesicherter Diagnose (siehe unter Diagnose) mit einem geeigneten Antibiotikum behandelt werden. Eine Therapiedauer von drei bis acht Wochen ist meist angemessen (MUELLER 2004).

Unterstützend zur systemischen Antibiose, finden antiseptische Shampooabäder regelmäßigen Einsatz zur Entfernung von Krusten und zur topischen Therapie der bakteriellen Infektionen (MUELLER 2004). Dazu finden gewöhnlich benzoylperoxidhaltige Shampoos Verwendung. Benzoylperoxid ist ein antiseptisches Antiseborrhoikum und wird aufgrund einer vermuteten follikel-spülenden Wirkung bevorzugt verwendet. (MUELLER 2002).

Im Folgenden werden die wichtigsten Medikamente zur Behandlung der caninen Demodikose vorgestellt:

### 3.4.3. Amitraz

Amitraz ist ein Akarizid aus der Familie der Formamidine. Es ist ein Inhibitor der Monoamino-Oxidase, ein alpha-adrenerger Agonist und ein Inhibitor der Prostaglandinsynthese (HUGNET *et al.* 1996, PARADIS 1999). Amitraz wurde in den siebziger Jahren zur Behandlung der Demodikose zugelassen. Seine Entwicklung war ein großer Schritt in der Geschichte der Therapie der Demodikose. Amitraz blieb für mehr als 20 Jahre die Therapie der Wahl (MUELLER 2004).

Amitraz ist in Deutschland in Form einer Lösung (Ektodex<sup>®</sup>, Intervet, Unterschleißheim, Deutschland) erhältlich, welche nach Verdünnung (50 ml Ectodex<sup>®</sup> bzw. 50 mg Amitraz in 5 Liter Wasser) auf die Haut des Hundes aufgetragen wird. Es empfiehlt sich, bei mittel- und langhaarigen Hunden das Fell vor Behandlung zu scheren, da so ein besserer Hautkontakt möglich ist (MUELLER 2004). Die Anwendungen sollten vom Besitzer in Schutzkleidung, in einem gut belüfteten Raum durchgeführt werden, da Amitraz beim Menschen Nebenwirkungen, wie respiratorische Probleme, hervorrufen kann (FONDATI 1996, KENNEL *et al.* 1996, MUELLER & BETTENAY 1995, SCOTT *et al.* 2001). Asthmatiker sollten die Behandlungen nicht durchführen. Da Amitraz zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führen kann, sollte es weder von Menschen noch an Hunden, welche unter Diabetes mellitus leiden, angewendet werden (HSU & SCHAFFER 1988).

Auch beim Hund können Nebenwirkungen durch Amitraz auftreten. Hierzu zählen zentral bedingte Ataxie (CULLEN & REYNOLDSON 1990, KWOCHKA *et al.* 1985), Schläfrigkeit (KAMBOJ *et al.* 1993, MULLER 1983), Depression (KWOCHKA *et al.* 1985, SCOTT & WALTON 1985), Polyphagie/Polydipsie (KWOCHKA *et al.* 1985), Hyperglykämie (HSU & SCHAFFER 1988), Ataxie, Erbrechen und Durchfall (HUGNET *et al.* 1996, KAMBOJ *et al.* 1993). Bei einer höheren Dosierung von 1,25% Amitraz wurde außerdem von einem

generalisierten Erythem, Schuppenbildung und unangenehmem Geruch berichtet (HUGNET *et al.* 1996).

Die Wirksamkeit von Amitraz zur Behandlung der caninen Demodikose wurde bereits in mehreren Studien getestet (CHEN 1995, DUCLOS *et al.* 1994, FARMER & SEAWRIGHT 1980, FIGUEIREDO *et al.* 1993, FOLZ *et al.* 1985, GUAGUERE 1991, HAMANN *et al.* 1997, HILLIER & DESCH 2002, HUGNET *et al.* 2001, KAMBOJ *et al.* 1993, KRAISS & GOTHE 1983, KWOCHKA *et al.* 1985, LEMARIE *et al.* 1996, MEDLEAU & WILLEMSE 1995, MULLER 1983, ROY *et al.* 1992, SCOTT & WALTON 1985, SHIRK 1983). Dabei wurden sehr unterschiedliche Behandlungsprotokolle gewählt. Dosierungen von 0,025 % Amitraz alle 2 Wochen in den USA (MULLER 1983, SHIRK 1983), 0,05 % wöchentlich in Deutschland und Australien (FARMER & SEAWRIGHT 1980, HAMANN *et al.* 1997) oder 0,1 % wöchentlich in Frankreich wurden beschrieben (BUSSIERAS & CHERMETTE 1986). Höhere Dosierungen oder kürzere Behandlungsabstände schienen bessere Erfolge zu erzielen (KWOCHKA *et al.* 1985). Eine Dosierung von 0,125 % täglich mit abwechselnder Behandlung nur der rechten oder nur der linken Körperseite brachte ein Erfolgsergebnis von 73 % (n = 32) (MEDLEAU & WILLEMSE 1995). Acht Hunde, welche auf niedrige Dosierungen von Amitraz nicht ansprachen, konnten mit 1,25 % Amitraz einmal pro Woche geheilt werden. Diese Hunde wurden mit Yohimbin und Atipamezol vorbehandelt, um den unerwünschten Nebenwirkungen wie Bradykardie, Hypothermie und Hyperglykämie vorzubeugen (HUGNET *et al.* 2001). Bei Patienten mit Podo- oder Otodemodikose wurde eine Mischung aus Amitraz und Paraffin- oder ein anderes Mineralöl (0,13 %, 0,5 % oder 2 % Amitraz) täglich bis alle 3 Tage aufgetragen (KNOTTENBELT 1994, MULLER 1983, SCOTT & WALTON 1985). Elf Hunde mit generalisierter Demodikose wurden mit einem 9 %igem Amitraz Halsband behandelt, welches alle 3 Wochen erneuert wurde. Neun dieser Hunde waren nach neun Wochen in Remission. Die Hunde wurden nicht auf mögliche Rezidive überprüft (FRANC & SOUBEYROUX 1986).

Fasst man die Studien über die Effizienz von Amitrazwaschungen in der Behandlung der caninen Demodikose zusammen, so wurden insgesamt 693 Hunde behandelt, wobei bei 72 der Hunde von einer adulten Demodikose berichtet wurde. Dosierungen von 0,025-0,06 % Amitraz alle 7-14 Tage brachten Erfolgsraten von 0-100 %. Adulte Demodikose sprach schlechter auf die



Behandlung an. Bei vielen dieser Patienten wurde keine Primärerkrankung gesucht und behandelt. Ein bedeutender Nachteil vieler dieser Studien war, dass die Patienten in Remission nicht auf mögliche Rezidive überwacht wurden (MUELLER 2004). In Studien mit einer Überwachungsdauer von zwölf Monaten nach Remission (CASWELL *et al.* 1997, HAMANN *et al.* 1997, MEDLEAU & WILLEMSE 1995, MULLER 1983, SCOTT & WALTON 1985) konnte bei 29 (11 %) von 254 Hunden ein Rezidiv anhand von Hautgeschabseln nachgewiesen werden (MUELLER 2004).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Erfolgsquote mit höherer Dosierung und häufigerer Anwendung steigt, mit ihr allerdings auch die Zahl der unerwünschten Nebenwirkungen (KWOCHKA *et al.* 1985).

#### 3.4.4. Makrozyklische Laktone

Makrozyklische Laktone sind Fermentationsprodukte verschiedener Aktinomyceten der Gattung *Streptomyces*. Man unterscheidet die Gruppe der Avermectine (z.B. Ivermectin, Doramectin) und die der Milbemycine (z.B. Milbemycinoxim, Moxidectin). Die Milbemycine wurden 1973 erstmalig als Akarizide und Insektizide zum Schutz der Ernte angewendet (SHOOP *et al.* 1995). Ab 1975 wurde die akarizide, insektizide und nematozide Wirkung der Avermectine genauer erforscht (EGERTON *et al.* 1979, OSTLIND *et al.* 1979) und die makrozyklischen Laktone stellten einen großen Fortschritt in der Therapie von endo- und ektoparasitären Infektionen dar (SNOWDEN *et al.* 2006). Avermectine und Milbemycine sind 16-gliedrige makrozyklische Laktone und eng miteinander verwandt (BURG *et al.* 1979, TAKIGUCHI *et al.* 1980). Der wichtigste Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist ein Substituent an Position 13 des Ringes der Avermectine, welcher bei den Milbemycinen nicht vorhanden ist (SHOOP *et al.* 1995).

Makrozyklische Laktone binden an  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)- und Glutamatgesteuerten Chloridionenkanälen in den Arthropoden. Dies führt zum Öffnen postsynaptischer Chloridionenkanäle, Einströmen von Chloridionen und

Induktion eines irreversiblen Ruhezustands (BENNETT 1986). In der Folge kommt es zu Ataxie, Paralyse und Tod der Parasiten (BLOOMQUIST 2003, MARTIN 1997). Während GABA-sensitive Neuronen in Arthropoden und Nematoden die periphere Muskulatur regulieren, sind diese bei Säugetieren größtenteils auf das zentrale Nervensystem (ZNS) beschränkt (BENNETT 1986). Das ZNS der Säugetiere ist durch ein P-Glycoprotein (P-gp), ein Produkt des multi-drug-resistance-Gens (*mdr1*), geschützt. Das P-gp ist eine ATP-abhängige Pumpe, welches an der luminalen Membran der Blut-Hirn-Schranke exprimiert wird. Seine Funktion liegt in einer protektiven Aktivität, indem es einige Medikamente, unter anderem Ivermectin und Moxidectin, vom Hirngewebe zurück in das Kapillarlumen befördert. P-gp wird außerdem in Organen mit exkretorischer/sekretorischer Funktion, wie Leber, Niere und Darm sowie in Trophoblasten der Plazenta und hämatopoetischen Stammzellen exprimiert (CHAUDHARY & RONINSON 1991, CORDON-CARDO *et al.* 1989, THIEBAUT *et al.* 1987). Die apikale/luminale Expression von P-gp in diesen Geweben limitiert die Medikamentenabsorption aus dem Darm, fördert die Ausscheidung in Galle, Urin und Darm und beschränkt den Übergang in das ZNS (TANIGAWARA 2000). Substrate von P-gp sind viele strukturell und pharmakologisch nicht verwandte Wirkstoffe wie Immunsuppressiva, Steroidhormone, Calciumkanalblocker,  $\beta$ -Blocker, Pesticide, Anthelmintika, Antibiotika, Humanes Immundefizienz Virus (HIV) – Protease Inhibitoren und Herzglykoside. Ivermectin und Selamectin sind starke P-gp-Substrate, Moxidectin ein schwächeres (DUPUY *et al.* 2001, GRIFFIN *et al.* 2005).

Bei Collies und verwandten Rassen wurde eine Mutation am MDR1-Gen nachgewiesen. Es handelt sich um einen 4-bp-Verlust im MDR1-Gen, welcher in den letzten 5 Jahren identifiziert werden konnte (ROULET *et al.* 2003). Diese nt230 (del4) MDR1-Mutation führt zu einem verkürzten, nicht funktionsfähigen Protein anstelle des physiologischen P-gp (GEYER *et al.* 2005a). 2001 konnte anhand von 17 Collies demonstriert werden, dass alle Hunde mit einer homozygoten Mutation überempfindlich auf Ivermectin reagierten, die Hunde ohne Mutation oder mit der heterozygoten Form hingegen nicht. Dies wies auf einen autosomal-rezessiven Erbgang der Mutation hin (MEALY *et al.* 2001). Es erklärt die erhöhte Empfänglichkeit für neurotoxische Nebenwirkungen mancher Hunde auf Ivermectin und Moxidectin. In einer Studie in Deutschland wurden

insgesamt 1500 Hunde der Rassen Collie, Bearded Collie, Border Collie, Shetland Sheepdog, Australian Shepherd, Wäller und Bobtail auf die Genmutation untersucht. Bei 33 % der Collies, 6,9 % der Australian Shepherds, 5,7 % der Shetland Sheepdogs und 0,3 % der Border Collies wurde eine homozygote Mutation am MDR1-Gen nachgewiesen (GEYER *et al.* 2005a). In einer Studie in den USA konnte bei neun von 40 gesunden Collies eine homozygote Mutation festgestellt werden (MEALY *et al.* 2002). In einer weiteren Studie der USA konnten anhand von genetischem Screening neben Collies auch Australian Shepherd, English Shepherd, Longhaired Whippet, McNab, Bobtail, Shetland Sheepdog und Silken Windhound als mögliche Erbmalerträger der Genmutation identifiziert werden (NEFF *et al.* 2004). In Deutschland ist ein auf PCR basierender Test verfügbar, welcher anhand von EDTA-Blut eine Mutation am MDR1-Gen nachweisen kann (GEYER *et al.* 2005b).

#### 3.4.4.1. Ivermectin

Ivermectin ist ein makrozyklisches Lakton aus der Gruppe der Avermectine. Es ist das Fermentationsprodukt von *Streptomyces avermitilis*. In Deutschland ist Ivermectin nicht zur Anwendung beim Hund zugelassen. Erst nach erfolgloser Behandlung mit Amitraz, Moxidectin und Milbemycinoxim ist eine Umwidmung möglich (Arzneimittelgesetz § 56a Abs.2).

Zahlreiche Studien berichten über die Wirksamkeit von Ivermectin zur Behandlung der caninen Demodikose (FONDATI 1996, GUAGUERE 1993, GUAGUERE 1996, KAMBOJ *et al.* 1993, O'CALLAGHAN *et al.*, PARADIS & LAPERRIERE 1992, PARADIS & PAGE 1998, RISTIC *et al.* 1995, SARIDOMICHELAKIS *et al.* 1999, SCOTT & WALTON 1985, SUSHMA *et al.* 2001, TAPP *et al.* 1998, YATHIRAJ *et al.* 1991). Ein sehr frühzeitiges Protokoll, in dem 400 µg/kg Ivermectin einmal wöchentlich subkutan verabreicht wurde, zeigte in mehreren Studien keinen großen Erfolg (zwischen 0 und 54 %). In einer dieser Studien blieb nur einer der vier Hunde über zwölf Monate in Remission (SCOTT & WALTON 1985), in den restlichen Studien wurden die Hunde über die Remission hinaus nicht nach möglichen Rezidiven überwacht (KAMBOJ *et*

al. 1993, SUSHMA *et al.* 2001, YATHIRAJ *et al.* 1991). Die Ergebnisse sollten deshalb mit Vorsicht interpretiert werden, da in einer Studie ungefähr ein Viertel der erfolgreich mit Ivermectin *per os* behandelten Hunde Rezidive innerhalb der ersten zwölf Monate nach Remission erlitten (MUELLER 2004). Eine Studie untersuchte die Wirksamkeit von Ivermectin-Lösung zum topischen Auftragen für Rinder zur Behandlung der caninen Demodikose. 1,5 mg/kg von 0,5 % iger Lösung wurde über drei bis sechs Monate dreimal wöchentlich Hunden mit chronischer generalisierter Demodikose aufgetragen. Nur zwei von zwölf Hunden hatten nach drei bzw. fünf Monaten negative Hautgeschabsel, hiervon erlitt einer der Hunde zwei Monate nach Therapieabbruch einen Rückfall (PARADIS & PAGE 1998).

Die Therapie generalisierter Demodikose mit täglicher oraler Verabreichung von Ivermectin in Dosen von 300-600 µg/kg wurde in sieben Studien evaluiert (FONDATI 1996, GUAGUERE 1991, GUAGUERE 1998, MEDLEAU *et al.* 1996, MUELLER *et al.* 1999, RISTIC *et al.* 1995, SARIDOMICHELAKIS *et al.* 1999). Insgesamt wurden 120 Hunde behandelt. 102 dieser Hunde erlangten Remission, wovon 21 innerhalb von zwölf Monaten Rezidive erlitten. Nur bei einem Hund konnte keine Besserung erzielt werden. 17 Hunde konnten aus verschiedenen Gründen nicht ausgewertet werden (z.B. keine Beobachtungszeit über 12 Monate, Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, etc.). Die Erfolgsrate einer Studie mit 300 µg/kg täglich war vergleichbar mit den Ergebnissen zweier Studien mit 600 µg/kg täglich. Die durchschnittliche Behandlungsdauer bis zum Erreichen des ersten negativen Hautgeschabsels lag in den Studien zwischen 6,5 und 28 Wochen. Auch diesbezüglich erzielten höhere Dosierungen keine besseren Ergebnisse als niedrigere Dosierungen (MUELLER 2004). In einer weiteren Studie wurde zwölf Hunden jeden zweiten Tag 450-600 µg/kg Ivermectin oral verabreicht. Zehn dieser Hunde sprachen auf die Therapie an. Die Überwachungsdauer auf Rezidive variierte zwischen 4,5 und 15 Monaten (TAPP *et al.* 1998).

In den genannten Studien traten nur wenige Nebenwirkungen auf. Sie äußerten sich in Form von Lethargie, Ataxie, Mydriasis und ödematösen Quaddeln. Die Nebenwirkungen traten zum Teil erst bis zu zehn Wochen nach Therapiebeginn auf (MUELLER *et al.* 1999, RISTIC *et al.* 1995, YATHIRAJ *et al.* 1991). In der Literatur sind diverse Berichte über Ivermectin-Toxikosen bei Hunden zu finden.

Symptome einer Ivermectin-Toxikose sind zentralnervöse Störungen wie Depression, Ataxie, Somnolenz, Mydriasis, Salivation, Tremor, Hyperthermie bis hin zu Koma oder Tod (FASSLER *et al.* 1991, HADRICK *et al.* 1995, HOPKINS *et al.* 1990, HOPPER *et al.* 2002, HOUSTON *et al.* 1987, PAUL *et al.* 1987). Bezüglich der für eine Toxikose notwendigen Dosis muss zwischen Ivermectin-empfindlichen Hunden (meist Hunde mit der MDR1-Genmutation) und normalen Hunden unterschieden werden. Während bei Ivermectin-empfindlichen Hunden bereits Dosen von 100 µg/kg neurologische Symptome auslösten (PAUL *et al.* 1987), konnten bei Beagles und nicht-empfindlichen Hunden mit einer Dosis von 2,5 mg/kg keine Anzeichen von Toxizität beobachtet werden (PULLIAM *et al.* 1985). In einer Studie wurde empfohlen, Ivermectin über die ersten Tage einschleichend mit steigender Dosis (50 µg/kg, 100 µg/kg, 200 µg/kg) und erst ab dem 4.Tag 300 µg/kg zu verabreichen, um sensitive Hunde rechtzeitig identifizieren zu können (MUELLER & BETTENAY 1999a).

#### 3.4.4.2. Milbemycinoxim

Bei Milbemycinoxim handelt es sich um ein makrozyklisches Lakton aus der Gruppe der Milbemycine. Es ist ein halbsynthetisches Derivat von Milbemycin A<sub>3</sub>/A<sub>4</sub>, einem Fermentationsprodukt von *Streptomyces hygroscopus aureolacrimosus* (SHOOP *et al.* 1995). Milbemycinoxim ist in Deutschland nicht zur Behandlung der caninen Demodikose zugelassen und kann daher nur umgewidmet werden, wenn die zugelassenen Medikamente nicht zur Besserung geführt haben oder aus medizinischen Gründen kontraindiziert sind (Arzneimittelgesetz §56a Abs.2). Es ist in Italien als Monotherapie verfügbar (Interceptor<sup>®</sup>, Novartis Consumer Health Inc, Lincoln, USA).

Die Wirksamkeit von Milbemycinoxim gegen Demodexmilben wurde bereits in sieben klinischen Studien mit aussagekräftigen Studienprotokollen getestet (CARLOTTI *et al.* 1998, GARFIELD & REEDY 1992, HOLM 1998, HOLM 2004, MILLER *et al.* 1995, MILLER *et al.* 1993, MUELLER & BETTENAY 1995). Das Medikament wurde in Form von Tabletten jeweils täglich *per os* verabreicht. Getestet wurden verschiedene Dosierungen von 0,5 mg/kg bis hin zu

höheren Dosierungen von über 4 mg/kg. Einige Studien berichteten über eine höhere Erfolgsrate bei höheren Dosierungen. In einer Studie erzielte eine Dosis von 0,5-2,3 mg/kg 1x täglich eine Erfolgsquote von nur 19 %, wohingegen sich mit der doppelten Dosis (Applikation gleicher Menge 2x täglich) auch das Erfolgsergebnis mit 42 % mehr als verdoppelte. In einer weiteren Studie wurde mit einer Dosis von 1 mg/kg ein Erfolg von 38,5 % erzielt, mit 2 mg/kg 84,6 %. (GARFIELD & REEDY 1992, MILLER *et al.* 1995, MUELLER & BETTENAY 1995). In zwei schwedischen Studien hingegen wurden auch mit niedrigen Dosierungen gute Erfolge erbracht. Die Erfolge schwankten von 60 % bei 0,52-1,9 mg/kg, über 72,2 % bei 1-2 mg/kg bis hin zu 84 % bei 0,5-1,6 mg/kg (HOLM 1998, HOLM *et al.* 2004). Die Gründe für diese Diskrepanz könnten klimatische Unterschiede oder unterschiedliche Demodexstämme sein. Die mittlere Behandlungsdauer bis zum ersten negativen Hautgeschabsel lag bei 8-26 Wochen. Es wurde eine niedrigere Erfolgsrate bei adulten Hunden im Gegensatz zu jungen Hunden beobachtet (MUELLER 2004).

Auch die Sicherheit von Milbemycinoxim wurde im Rahmen von Studien untersucht (SASAKI *et al.* 1990, TRANQUILLI *et al.* 1991). So wurde Milbemycinoxim in hoher Dosierung Ivermectin-empfindlichen Collies verabreicht. Bei 5 mg/kg Milbemycinoxim zeigten zwei von fünf Hunden milde Anzeichen von Depression, welche aber 24 Stunden nach Therapie wieder abklangen. Bei 10 mg/kg Milbemycinoxim zeigte jeder von fünf Hunden Ataxie und Depression, zwei Hunde zusätzlich Mydriasis und vermehrte Speichelbildung. Alle Nebenwirkungen dauerten nur bis zu 24 Stunden an (TRANQUILLI *et al.* 1991). In einer weiteren Studie mit sechs Collies und sechs Shiba Inus konnten bei einer Dosierung bis zu 2,5 mg/kg täglich über zehn Tage keine Nebenwirkungen beobachtet werden (SASAKI *et al.* 1990). Auch in den klinischen Studien zur Therapie der Demodikose sind nur selten Nebenwirkungen wie Ataxie, Lähmung und Stupor bei 2 Hunden bei einer Dosis von 3,8 mg/kg sowie Erbrechen und Lethargie aufgetreten (GARFIELD & REEDY 1992, MUELLER & BETTENAY 1995)

### 3.4.4.3. Moxidectin

Moxidectin ist ein makrozyklisches Lakton der zweiten Generation aus der Gruppe der Milbemycine. Es handelt sich um eine chemische Modifikation von Nemadectin, ein Fermentationsprodukt von *Streptomyces cyanogriseus noncyanogenus* (SHOOP *et al.* 1995).

#### Pharmakokinetik

Moxidectin ist im Vergleich zu den Avermectinen wesentlich lipophiler und wird so stärker im Fettgewebe gespeichert. Es kommt zu Akkumulation und längeren Persistenzen im Körper (ALVINERIE *et al.* 1998, VANAPALLI *et al.* 2002). Stoffwechsel-Studien an Nagern, Rindern, Schafen und Pferden mit markiertem Moxidectin zeigen, dass Moxidectin fast ausschließlich mit der Galle im Kot ausgeschieden wird (ROCK *et al.* 2002).

#### Topische Applikation:

Bei topischer Applikation wird Moxidectin über die Haut absorbiert und über das Blut im Körper verteilt. Nach einmaliger Applikation von Advocate<sup>®</sup> werden nach 4-9 Tagen maximale Konzentrationen ( $C_{\max} = 15,3 \mu\text{g/l}$ ,  $T_{\max} = 9$  Tage) von Moxidectin im Blut von Hunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 35 Tage, der bioverfügbare Anteil von Moxidectin (AUC) beträgt  $279 \mu\text{gxd/l}$ . Nach mehrfacher Applikation von Advocate<sup>®</sup> in vierwöchentlichen Abständen wird nach 4-5 Behandlungen eine stabile Dauerkonzentration von Moxidectin im Blut von etwa  $36 \mu\text{g/l}$  nachgewiesen (Daten von der Firma Bayer verfügbar).

#### Orale Applikation:

Bei oraler Applikation von  $250 \mu\text{g/kg}$  Moxidectin an Beagles wurden nach durchschnittlich 3,04 Stunden maximale Konzentrationen von Moxidectin im Plasma nachgewiesen ( $C_{\max} = 253 \text{ ng/ml}$ ). Durchschnittliche AUC lag zwischen 12,7 und  $13,7 \mu\text{gh/ml}$  ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ). Bei oraler Applikation von  $1000 \mu\text{g/kg}$  wurde nach durchschnittlich 3,08 Stunden die maximale Konzentration nachgewiesen ( $C_{\max} = 629 \text{ ng/ml}$ ), AUC lag zwischen 43,4 und  $45,9 \mu\text{gh/ml}$  ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ). Die Plasmaelimination verläuft biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit von 5,55 Stunden und einer 2. Halbwertszeit von 19 Tagen (VANAPALLI *et al.* 2002).

### Studien zur Behandlung der caninen generalisierten Demodikose

Einzelne Studien berichten bereits über die Wirksamkeit von Moxidectin gegen die canine Demodikose (BENSIGNOR & CARLOTTI 1998, BURROWS 1997, HEINE *et al.* 2005, SUSHMA *et al.* 2001, WAGNER & WENDLBERGER 2000). In drei Studien wurde eine tägliche Dosierung von 200-400 µg/kg Moxidectin oral gewählt. In zwei dieser Studien wurde die Dosis, wie auch für Ivermectin empfohlen, langsam gesteigert. Zusammengefasst wurden 52 Hunde mit Moxidectin oral behandelt, davon waren 41 Hunde juvenil und elf ausgewachsen. 31 der juvenilen Hunde waren nach 8-14 Wochen in Remission, sieben mussten aus der Studie genommen werden, da sie nicht mehr zur Nachkontrolle vorgestellt wurden. Von den ausgewachsenen Hunden konnten neun nach 8-16 Wochen mit dieser Therapie in Remission gebracht werden. Nur in einer dieser Studien wurden die Hunde über einen Zeitraum von zwölf Monaten auf das Auftreten von Rezidiven überwacht. Hier blieben alle Tiere in Remission (BENSIGNOR & CARLOTTI 1998, BURROWS 1997, HEINE *et al.* 2005, SUSHMA *et al.* 2001, WAGNER & WENDLBERGER 2000). Drei von 52 Hunden zeigten Nebenwirkungen, davon zwei Hunde Ataxie und ein Hund Lethargie, Inappetenz und Erbrechen. Die Therapie wurde bei diesen Hunden abgebrochen (MUELLER 2004). In einer anderen Studie wurden 26 Hunde in mehrere Gruppen mit verschiedenen Behandlungsprotokollen aufgeteilt. Den Hunden wurde ein- bis viermal 200 µg/kg Moxidectin subkutan in wöchentlichen bis zweiwöchentlichen Abständen injiziert. Die Erfolgsquote variierte von 33 % bis 100 %, allerdings wurden die Hunde nach Besserung nicht nachverfolgt. Keiner der Hunde zeigte Nebenwirkungen (SUSHMA *et al.* 2001).

Seit 2005 ist in Deutschland ein Präparat zur Behandlung der Demodikose auf dem deutschen Markt (Advocate<sup>®</sup>, Bayer, Leverkusen, Deutschland). Es handelt sich um ein Kombinationspräparat aus Imidacloprid und Moxidectin, was auf den Nacken des Hundes aufgetragen wird. Advocate<sup>®</sup> wurde bereits in einer Blindstudie mit 73 Hunden mit generalisierter Demodikose, wovon 62 Hunde die Studie beendeten, getestet. 30 dieser Hunde wurden alle 4 Wochen mit Advocate<sup>®</sup> behandelt. Die Mindestdosis betrug 2,5 mg/kg Moxidectin. 32 Hunde wurden zum Vergleich täglich mit 0,5-1,0 mg/kg (Demodikose mit geringem Schweregrad) oder 1-2mg/kg (schwerwiegende Demodikose) Milbemycinoxim oral behandelt. Die Hunde wurden alle vier Wochen untersucht. Erst nach negativen



Hautgeschabseln an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen wurde die Therapie beendet. Die Hautgeschabsel galten als negativ, wenn keine lebenden Demodexmilben (ohne Beinbewegungen) mehr gefunden werden konnten. Hunde, welche an Tag 112 oder Tag 140 noch positive Hautgeschabsel aufwiesen, galten als Therapieversager. Die Erfolgsrate der Advocate<sup>®</sup>-Gruppe war mit 87,9 % vergleichbar mit der der Milbemycinoxim Gruppe mit 86,7 % (HEINE *et al.* 2005).

### Nebenwirkungen

Eine Blindstudie an Ivermectin-empfindlichen Collies berichtet bereits über die bessere Verträglichkeit von Moxidectin im Vergleich zu Ivermectin. 21 Collies wurden mit einem Spot-on Präparat mit gleicher Wirkstoff-Zusammensetzung wie Advocate<sup>®</sup> in einer erhöhten Dosierung von 4-6,5 mg/kg Moxidectin behandelt. Keiner der Hunde zeigte Anzeichen einer Toxikose (PAUL *et al.* 2004). In einer weiteren Blindstudie zur Sicherheit von Moxidectin wurde Ivermectin-empfindlichen Collies Moxidectin oral verabreicht (PAUL *et al.* 2000). 24 Hunde wurden in vier Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder 30 µg/kg, 60 µg/kg oder 120 µg/kg Moxidectin oder Placebo. Keiner der Hunde zeigte Symptome. Diese Studien zeigen, dass Moxidectin eine höhere Sicherheit aufweist, als Ivermectin oder Milbemycinoxim (PAUL *et al.* 2000).

Dennoch gibt es einige Fallberichte über Moxidectin-Toxikosen bei Hunden (BEAL *et al.* 1999, SNOWDEN *et al.* 2006). Die Hunde haben jeweils unbekannte Dosen moxidectinhaltiger Entwurmungspaste aufgenommen. Ein Collie zeigte Lethargie, Ataxie, Respirationsprobleme und später Koma mit dem Verlust aller Reflexe (BEAL *et al.* 1999). Ein Labrador zeigte Ataxie und Tremor, ein Weimaraner Ataxie, Tremor, Hyperästhesie und Erbrechen (SNOWDEN *et al.* 2006). Durch Hospitalisierung und entsprechende unterstützende Therapiemaßnahmen konnten alle Hunde wieder geheilt werden (BEAL *et al.* 1999, SNOWDEN *et al.* 2006).

### 3.4.5. Weitere Medikamente

Im Folgenden werden Wirkstoffe aufgeführt, zu denen Studien zur Therapie der Demodikose existieren, welche aber im Moment nicht zu den Mitteln der Wahl für die Behandlung der Demodikose zählen.

Doramectin gehört zur Gruppe der Avermectine und ist ein Fermentationsprodukt von *Streptomyces avermitilis* (SHOOP *et al.* 1995). Es ist in Deutschland nicht zur Behandlung bei Hunden zugelassen. Die Wirksamkeit von Doramectin zur Therapie der caninen Demodikose wurde in einer Studie getestet. 23 Hunde mit generalisierter Demodikose wurden wöchentlich mit 600 µg/kg Doramectin subkutan behandelt. Alle Hunde gingen in Remission. Die durchschnittliche Behandlungsdauer bis zum ersten negativen Hautgeschabsel betrug acht Wochen. 17 Hunde konnten über die Therapie hinaus für mindestens zwölf Monate auf das Auftreten möglicher Rezidive überwacht werden. 14 Hunde blieben über zwölf Monate in Remission. Drei Hunde erlitten vorher Rezidive, eine erneute Therapie wurde von den Besitzern abgelehnt. Drei Hunde erlitten Rezidive nach einer Remissionszeit von zwölf Monaten, davon konnten aber alle Hunde mit erneuter Therapie mit Doramectin für mindestens zwölf weitere Monate in Remission gebracht werden (JOHNSTONE 2002).

Ronnel ist ein Organophosphat und wirkt als Cholinesterase-Inhibitor. Es war eines der ersten Medikamente, welches regelmäßig zur Behandlung der caninen Demodikose eingesetzt und auch in Studien auf seine Wirksamkeit getestet wurde (ARD 1975, BAKER *et al.* 1976, SCOTT *et al.* 1974, SCOTT *et al.* 1976). 4-8,5 % ige Ronnel-Lösung wurde alleine oder in Kombination mit systemischer Therapie von 50-70 mg/kg täglich, jeden bis jeden dritten Tag auf ein Drittel der Körperoberfläche aufgetragen und brachte Erfolgsergebnisse von 80-100 %. Organophosphate können Nebenwirkungen wie Salivation, Erbrechen, Durchfall, Miosis, Bradykardie, Tremor, Dyspnoe, Krämpfe und Tod hervorrufen. In einer Studie starben zwei von 20 Hunden, einer aufgrund einer Organophosphat-Toxikose, bei dem anderen konnte in der Autopsie keine Ursache für den plötzlichen Tod festgestellt werden. Aufgrund des hohen Potentials, Nebenwirkungen sowohl beim Hund als auch beim behandelnden Menschen

hervorrufen zu können, wird Ronnel heute nicht mehr empfohlen (MUELLER 2004).

Phoxim ist ein Organophosphat, welches noch immer in Europa als Tierarzneimittel vermarktet wird (MUELLER 2004). In einer Studie mit wöchentlicher topischer Therapie mit 0,1 %iger Lösung wurden gute Ergebnisse erzielt. Von den neun behandelten Hunden wurde bei acht Remission nach fünf bis acht Behandlungen Remission erzielt, ein Hund besserte sich klinisch. Allerdings waren nur vier der neun Hunde mit generalisierter Demodikose befallen, fünf hatten lokale Demodikose, keiner der Hunde wurde nachverfolgt, die Rezidivrate ist daher nicht bekannt (SIKOVEC 1983).

Deltamethrin, ein Wirkstoff aus der Gruppe der Pyrethroide, wurde bei drei Hunden als Spray in einer Konzentration von 0,005 % angewendet und brachte nach drei Wochen keinerlei klinische oder mikroskopische Besserung (KAMBOJ *et al.* 1993). In einem anderen Bericht wurde zweimal täglich ein Deltamethrin-Spray in einer Konzentration von 12,5 % alleine oder zusammen mit einem Produkt aus pflanzlichen und anorganischen Stoffen (darunter *Mallotus phillipensis*, *Oleum pini*, *Oleum terebinthinae* und *Sulphur sublimatum*) bis zur Remission angewendet. Dies dauerte elf Tage bei der ausschließlichen Deltamethrin-Therapie und sieben Tage bei der Kombinationstherapie. Die Hunde mussten nach den Anwendungen über eine Stunde am ausgeprägten Lecken gehindert werden, um schwere Nebenwirkungen zu vermeiden. Alle Hunde gingen in Remission und hatten einen Monat nach Therapieende noch negative Hautgeschabsel (DAS 1998).

Closantel ist ein Anthelminthikum aus der Familie der Salicylanilide. Es wurde in einer wöchentlichen subkutanen Dosis von 5mg/kg initial und 2,5mg/kg als Folgedosis getestet. Sechs von neun Hunden hatten nach sechs Injektionen negative Hautgeschabsel, bei drei Hunden trat zwar eine klinische Besserung ein, negative Geschabsel konnten jedoch nicht erzielt werden. Die Hunde wurden nach Therapieende nicht überwacht (LOSSON & BENAKHLA 1980).

Immunmodulatoren. Da eine Störung des Immunsystems eine wichtige Rolle bei der Entstehung der generalisierten Demodikose zu haben scheint, wurden

immunmodulatorisch wirksame Medikamente als Therapie getestet. Levamisol wurde in zwei Studien in Dosierungen von 3-10 mg/kg in verschiedenen Zeitabständen getestet. In beiden konnte zwar ein positiver Effekt auf die Lymphozytenproliferation, aber keine klinische oder mikroskopische Besserung gesehen werden (MOJZISOVA *et al.* 1997, SCOTT *et al.* 1976). Muramyl-dipeptide, Zellwandkomponenten von Mykobakterien, wurden Hunden mit generalisierter Demodikose wöchentlich subkutan in einer Dosis von 0,2 mg/kg als Monotherapie oder in Kombination mit Amitraz (zweimal wöchentlich 0,025 % oder 0,05 %) verabreicht. Eine Kontrollgruppe erhielt nur 0,025 % Amitraz. Bei allen Hunden konnte Remission erreicht werden. Die Behandlungsgruppen mit jeweils nur zwei Tieren waren sehr klein. Außerdem gab es keine Beobachtungszeit nach der Therapie (KRAISS & GOTHE 1983). Aus diesen Gründen ist eine Interpretation der Ergebnisse und der Effizienz von Muramyl-dipeptiden kaum möglich. Durch die Muramylpeptide wurde auch bei diesen Hunden die Lymphozytenantwort auf Mitogene gesteigert, allerdings wurden nicht die Ergebnisse von gesunden Hunden erreicht (KRAISS 1987). Es wurden keine Nebenwirkungen angegeben.

Vitamin E. Verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, konnten im Serum von Hunden mit Demodikose niedrigere Vitamin-E-Konzentrationen festgestellt werden. Es war aber nicht klar, ob diese Unterschiede diätetisch oder durch die Erkrankung bedingt waren (MUELLER 2004). Eine Studie verglich die Serum-Vitamin-E-Konzentrationen von Hunden mit Pyodermie, Hunden mit Demodikose und gesunden Hunden. Auch wenn die Werte der Demodikose-Patienten im Durchschnitt niedriger waren, konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (GILBERT *et al.* 1992). Eine brasilianische Studie mit 36 Hunden mit generalisierter Demodikose evaluierte die Wirksamkeit von 1 g Vitamin E täglich, wöchentlichen 0,05 % Amitraz Anwendungen und der Kombination aus beiden Therapien. Alle Hunde gingen in Remission, wobei die Hunde mit Kombinationstherapie die kürzeste Therapiezeit bis zur Remission benötigten (7,1 Wochen Kombinationstherapie, 7,3 Wochen Amitraz allein, 8,5 Wochen Vitamin E allein). (FIGUEIREDO *et al.* 1993). Doch der Unterschied in der Zeit bis zur Remission zwischen Kombinationstherapie und Therapie mit Amitraz allein ist sehr gering und nicht statistisch signifikant. Bei den Patienten handelte es sich außerdem um Straßenhunde. Die Besserung kann aus diesem

Grund auch durch die ausgewogene Fütterung und Stressminderung in Folge der Studienaufnahme aufgetreten sein (MUELLER 2004).

Lufenuron ist ein Benzoylphenyl-Harnstoffderivat und ein Chitinsynthesehemmer. Chitin ist ein Bestandteil des Exoskelettes und der Schale von Demodexmilben. Eine mögliche Entwicklungshemmung durch Lufenuron könnte therapeutisch hilfreich sein. In einer Studie wurde Lufenuron in mittleren Dosen von 15,8 mg/kg dreimal wöchentlich über drei Monate appliziert, ein klinischer oder mikroskopischer Erfolg war jedoch nicht festzustellen (SCHWASSMANN *et al.* 1997).

Auch homöopathische Präparate wurden für die Therapie der Demodikose getestet. Künstlich mit *Demodex canis* infizierte Hundewelpen wurden in drei Gruppen von je sechs Hunden aufgeteilt und bekamen täglich drei Kügelchen Sulphur 200, Heparsulphuris 200 oder Psorinum 200. Die genauen Potenzstufen wurden nicht angegeben. Der Demodex-Index war zwar bei den mit Sulphur 200 und Psorinum 200 behandelten Hunden signifikant niedriger als bei der dritten Gruppe, aber es konnte weder klinische noch mikroskopische Remission erreicht werden (NAYAK *et al.* 1998).

Ein pflanzliches Präparat aus Extrakten von *Cedrus deodara*, *Azadirachta indica* und *Embelia ribes* wurde auf die Läsionen von 14 Hunden mit apparenter generalisierter Demodikose aufgesprüht. Nach 24 Stunden wurden Hautgeschabsel durchgeführt und alle Hunde mit positiven Geschabseln wurden ein weiteres Mal behandelt. Wöchentliche Hautgeschabsel waren über sechs Wochen nach Therapie noch negativ (DAS 1993).

### 3.5. Prognose

Sollte die Therapie mit dem zunächst gewählten Medikament auch nach längerer Behandlungsdauer keinen Erfolg bringen, so sollte ein anderer Wirkstoff gewählt oder die Dosis erhöht werden. Von 124 Hunden, welche mit der initialen Therapie nicht geheilt werden konnten, gingen 76 durch Änderung der Therapie in Remission (MUELLER 2004). Auch bei bestmöglicher Therapiedauer und -kontrolle können Rezidive auftreten. Die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven nimmt ab, wenn das Tier ein Jahr in Remission bleibt (HAMANN *et al.* 1997). Gerät die Primärerkrankung außer Kontrolle (Hypothyreose, Hyperadrenokortizismus) oder tritt Stress auf (z.B. schwere Erkrankungen, Läufigkeit), können aber immer wieder Rezidive auftreten. Deshalb wird bei intakten Hündinnen die Ovariohysterektomie dringend angeraten. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva wie Glukokortikoiden ist kontraindiziert. Glukokortikoide können selbst bei niedriger, entzündungshemmender Dosis langfristig zu Rezidiven führen (MUELLER 2000). Bei generalisierter Demodikose des erwachsenen Hundes ist es wichtig, die Therapie der Primärerkrankung regelmäßig zu prüfen. Treten Rezidive auf, so muss unbedingt mit einer erneuten Therapie der Demodikose begonnen werden. Von 40 Hunden konnten 28 mit erneuter Therapie mit dem gleichen oder einem anderen Medikament geheilt werden (MUELLER 2004).

### III. Material und Methoden

#### 1. Material

Insgesamt 60 Hunde mit generalisierter Demodikose wurden mit dem Medikament Advocate<sup>®</sup> (Bayer, Leverkusen, Deutschland) behandelt.

##### 1.1. Patienten

An der Studie nahmen insgesamt 60 Hunde teil. 17 der Hunde stammten aus dem Patientengut der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München, 43 aus insgesamt neun dermatologischen Kliniken in Belgien<sup>1</sup>, Kanada<sup>2</sup>, Deutschland<sup>3</sup>, Frankreich<sup>4</sup>, Italien<sup>5</sup> und der Schweiz<sup>6</sup>. Es handelte sich hierbei ausschließlich um im Haus oder in der Wohnung gehaltene Familienhunde.

Bei den Patienten handelte es sich um Hunde mit generalisierter Demodikose. Um in die Studie aufgenommen werden zu können, mussten die Patienten bei der klinischen Erstuntersuchung und der Anamnese verschiedene Kriterien erfüllen.

---

<sup>1</sup> - Dr. Luc Beco, Dip ECVD, Avenue reine Astrid 104, Spa 4900, Belgien

- Dr. Jacques Fontaine, DMV, Dip ECVD, 425 av Brugmann, B1180 Bruxelles, Belgien

<sup>2</sup> Manon Paradis, DVM, MVSc, Dip ACVD, Department of Clinical Sciences, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal, C.P. 5000, St-Hyacinthe, Québec, Canada J2S 7C6

<sup>3</sup> - Dr. Monika Linek, Dip ECVD, Tierärztliche Spezialisten, Brunnenkoppel 1, 22041 Hamburg, Deutschland

- Dr. Christine Löwenstein, Dip ECVD, Tierärztliche Klinik für Kleintiere, Bereich Dermatologie, Im Langgewann 9, 65719 Hofheim, Deutschland

<sup>4</sup> - Dr. Emmanuel Bensignor, Dip ECVD, Rue Mare Pavee 6, Cesson Sevigne 35510, Frankreich

- Dr. Eric Guaguere, Dip ECVD, Avenue de Dunkerque 598, Lomme 59160, Frankreich

<sup>5</sup> Dr. Chiara Noli, Dip ECVD, Starda Madonna 58, Peveragno (CN) 12016, Italien

<sup>6</sup> Dr. Petra Roosje, Dip ECVD, Universität Bern, Länggasstr. 122, 3001 Bern, Schweiz

Einschlusskriterien:

- Mindestens vier Hautareale, mindestens ein Hautareal  $> 100 \text{ cm}^2$  oder mindestens eine Pfote mussten von der Hauterkrankung betroffen sein.
- Bei drei tiefen Hautgeschabseln der am stärksten betroffenen Hautareale mussten insgesamt mindestens drei *Demodex canis* Milben gefunden werden.

Ausschlusskriterien:

- Hunde unter 1 kg Körpergewicht oder jünger als sieben Wochen waren aufgrund der Zulassungsbeschränkungen für Advocate<sup>®</sup> nicht zugelassen.
- Trächtige oder laktierende Hündinnen durften nicht an der Studie teilnehmen.
- Auch Hunde mit Leishmaniose waren nicht zugelassen.
- Hunde, welche Glukokortikoidgaben in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn erhielten. Ausgenommen hiervon waren Hunde, welche für weniger als vier Wochen niedrig dosierte Prednisolontherapien von maximal 0,5 mg/kg erhielten.

## 1.2. Testpräparat Advocate<sup>®</sup>

Zur Behandlung der Demodexmilben wurde in dieser Studie das Medikament Advocate<sup>®</sup> auf seine Wirksamkeit getestet. Es handelt sich hierbei um ein Kombinationsprodukt aus 2,5 % Moxidectin und 10 % Imidacloprid

Advocate<sup>®</sup> ist ein Spot-on-Präparat, welches in Form einer Lösung auf den Nacken des Hundes aufgetragen wurde. Dabei wurde das Fell gescheitelt, um die Lösung möglichst vollständig auf die Haut applizieren zu können.

Advocate<sup>®</sup> ist in vier Packungsgrößen erhältlich. Entsprechend dem Gewicht des Hundes und der jeweiligen Zuordnung einer der vier Packungsgrößen variierte die Dosis von Moxidectin von 2,5 mg/kg bis 6,25 mg/kg. Hunde mit einem Gewicht weniger als 1 kg erhielten höhere Dosen bis maximal 10 mg/kg. Hunde mit einem Gewicht über 40 kg wurden mit einer Kombination aus zwei Pipetten behandelt.



Tabelle 1: Advocate<sup>®</sup>-Pipettengößen und Dosisspannen

Pipettengröße	Gesamtvolumen pro Pipette	Moxidectin pro Pipette	Dosisspannen von Moxidectin
für kleine Hunde ( $\leq 4$ kg)	0,4 ml	10 mg	2,5 – 10 mg/kg
für mittelgroße Hunde ( $> 4 - 10$ kg)	1,0 ml	25 mg	2,5 – 6,25 mg/kg
für große Hunde ( $> 10 - 25$ kg)	2,5 ml	62,5 mg	2,5 – 6,25 mg/kg
für große Hunde ( $> 25$ kg – 40kg)	4,0 ml	100 mg	2,5 – 4 mg/kg

### 1.3. Weitere Medikamente

#### 1.3.1. Antibiotika

Zur Behandlung sekundärer Pyodermien wurden Antibiotika mit den Wirkstoffen Cefalexin (z.B. Cefalexin<sup>®</sup>, cp-pharma, Burgdorf, Deutschland; Rilexine<sup>®</sup>, Virbac AG, Glattbrugg, Schweiz), Enrofloxacin (Baytril<sup>®</sup>, HealthCare, Bayer, Leverkusen, Deutschland), Amoxicillin/Clavulansäure (Synulox<sup>®</sup>, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland), Clindamycin (Cleorobe<sup>®</sup>, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland) und Marbofloxacin (Marbocyl<sup>®</sup>, Vetoquinol GmbH, Ravensburg, Deutschland) verwendet.

#### 1.3.2. Shampootherapie

Zur unterstützenden Shampootherapie wurden die Shampoos Peroxyderm<sup>®</sup> (Chassot GmbH, Ravensburg, Deutschland), Paxcutol<sup>®</sup> (Virbac, Carros, Frankreich), Allermyl<sup>®</sup> (Virbac, Bad Oldesloe, Deutschland), (Pyoderm<sup>®</sup>, Virbac AG, Glattbrugg, Schweiz), Etiderm<sup>®</sup> (Virbac, Bad Oldesloe, Deutschland), Malaseb<sup>®</sup> (z.B. von Abbeyvet, London, England oder Dermcare Vet, Australien) und Sebomild<sup>®</sup> (Virbac, Bad Oldesloe, Deutschland) verwendet.

## 2. Methoden

Die Patienten wurden nach einem standardisierten Therapieprotokoll (siehe Anhang 1-2) mit dem Testpräparat behandelt. Der Behandlungserfolg wurde anhand von dermatologisch-klinischen Untersuchungen, tiefen Hautgeschabseln und Zytologien bewertet und mit Fotos und Formularen dokumentiert.

### 2.1. Aufnahme von Patientendaten

Vor der Aufnahme in die Studie füllten die Dermatologen gemeinsam mit den Patientenbesitzern ein Anamneseformular (siehe Anhang 2) aus. Darin wurde nach weiteren systemischen Krankheitssymptomen (z.B. Polydypsie, Polyurie, Müdigkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtszunahme oder –abnahme) und der Krankheitsvorgeschichte gefragt, um einen Hinweis auf mögliche zugrundeliegende Erkrankungen bei adulten Tieren zu bekommen. Außerdem wurde nach Symptomen bei Wurfgeschwistern oder Elterntieren des Patienten gefragt, da im Falle der generalisierten Demodikose in einer Zuchtlinie von einer genetischen Ursache auszugehen ist. Es wurde auch nach Vorbehandlungen (v.a. Glukokortikoidgaben oder Demodikose-Therapie) sowie Parasitenprophylaxe gefragt. Um einen Hinweis auf mögliche zusätzliche infektiöse Hauterkrankungen (v.a. *Sarcoptes*-Räude, Dermatophytose und Flohbefall) zu bekommen, wurde nach dermatologischen Symptomen bei anderen Tieren oder Personen im Haushalt gefragt. Außerdem wurden Gewicht, Rasse, Alter und Geschlecht von jedem Patienten bei der Erstvorstellung aufgenommen.

### 2.2. Klinische Untersuchungen

Die Patienten wurden in Abständen von 4 Wochen bei den zuständigen Dermatologen vorgestellt. Dabei wurden standardisierte Untersuchungen durchgeführt.

Bei jedem Besuch wurde eine allgemeine Untersuchung des Hundes durchgeführt. Hierbei wurde das Herzkreislaufsystem anhand von Herzauskultation, Messung

der kapillaren Füllungszeit an der Mundschleimhaut und der Farbe der Schleimhäute überprüft. Wie bei allgemeinen Untersuchungen üblich, wurden die Mandibular- und die Popliteallymphknoten durch Abtasten untersucht. Zusätzlich wurde bei den Hunden Fieber gemessen.

Die Hunde wurden bei jedem Untersuchungsgang vollständig dermatologisch untersucht. Die Hautveränderungen wurden auf standardisierten Formularen festgehalten (Anhang 3 und 4). Zu jedem Hund wurden die Arten der Läsionen bei jedem Besuch notiert. Die aufgeführten Läsionen waren hierbei Erythem, Papeln, Pusteln, Komedone, Krusten und Schuppen (Anhang 3). Für die verschiedenen Hautläsionen wurden zusätzlich Zahlenwerte von null (keine Veränderung) bis sechs (hochgradige Veränderung) den jeweiligen Körperabschnitten zugeteilt und dann der Schweregrad der Hautveränderung anhand einer Addition aller Werte festgehalten (im Folgenden als Score bezeichnet). Dabei war ein maximaler Score von 864 möglich (Anhang 4). Das hier verwendete Scoring-System zur Evaluierung der klinischen Symptomatik ist an ein etabliertes Scoring-System zur Beurteilung von atopischer Dermatitis angelehnt, welches schon mehrmals validiert und verifiziert wurde.

Bei jeder Untersuchung wurden mindestens drei tiefe Hautgeschabsel genommen. Dabei wurde mit einer mit Paraffinöl benetzten Skalpellklinge (Carbon Steel Scalpel, Braun, Aesculap AG & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland\*) die Haut an einer veränderten Stelle in Richtung des Haarwachstums geschabt, bis eine kapillare Blutung auftrat. Vor und während des Geschabsels wurde die Hautstelle mit den Fingern gequetscht. Das gewonnene Material wurde mit Paraffinöl auf einen herkömmlichen Objektträger (Objektträger Elka, Glaswarenfabrik Karl Hecht KG, Sondheim, Deutschland\*) gestrichen, mit einem Deckglas (60x24mm, Glaswarenfabrik Karl Hecht KG, Sondheim, Deutschland\*) abgedeckt und nativ unter einem Mikroskop (Olympus CH-2, Firma Olympus Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland\*) mit 100-facher Vergrößerung vollständig mäanderförmig nach Milben untersucht. Die Anzahl von adulten Milben, Nymphen, Larven und Eiern wurde bei jedem Besuch dokumentiert. Die

---

\* Da es sich um eine Multizentrumstudie mit Zentren in verschiedenen Ländern handelte, kann eine Verwendung von zwar gleichwertigen, aber von anderen Firmen stammenden Materialien möglich sein.

durchschnittliche Anzahl wurde als objektiver Parameter zur Evaluierung des Behandlungserfolges herangezogen.

Bei jeder Untersuchung wurden außerdem mindestens drei Proben zur zytologischen Untersuchung der Haut genommen. Dabei wurde ein Objektträger (Objektträger Elka, Glaswarenfabrik Karl Hecht KG, Sondheim, Deutschland\*) auf veränderte Hautareale aufgedrückt. Das Präparat wurde mit einem Feuerzeug kurz von unten abgeflammt und damit hitzefixiert und dann mit einer modifizierten Wright's Färbung (DiffQuick<sup>®</sup>, Medion Diagnostics, Düdingen, Schweiz) gefärbt. War die Haut zu trocken für solch ein Abklatschpräparat, so wurde ein Stück Tesafilm (tesa AG, Hamburg, Deutschland\*) auf die Haut gepresst und danach zusammen mit Methylblau auf einen Objektträger geklebt. Unter dem Mikroskop (Olympus CH-2, Firma Olympus Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland\*) wurde das Präparat mit 1000-facher Vergrößerung mäanderförmig nach Bakterien, Hefepilzen und Entzündungszellen untersucht. Die Ergebnisse wurden bei jeder Untersuchung dokumentiert. Dabei wurde für die Menge von kokkenförmigen Bakterien und Entzündungszellen ein Wert von null bis vier angegeben. Die Abstufung dieses Wertes von null bis vier hatte keinen Einfluss auf die Behandlung der Demodikose, sondern diente dem behandelnden Tierarzt ausschließlich zur Dokumentation der Pyodermie (siehe Anhang 3).

Da es bei Hunden über 2 Jahren wahrscheinlich immer eine Ursache für das Ausbrechen der generalisierten Demodikose gibt, wurde bei diesen Hunden zusätzlich zu den dermatologischen Untersuchungen ein Ursachenscreening mittels einer allgemeinen Blutuntersuchung mit Bestimmung der Schilddrüsenwerte, einer Urinanalyse sowie des Urin-Kortisol-Kreatinin-Verhältnisses, Röntgenbildern vom Thorax und einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens empfohlen, wenn nicht die Anamnese und Untersuchung schon Hinweise auf eine zugrundeliegende Krankheit gab. Im letzteren Fall wurden die für die Verdachtsdiagnose benötigten Tests empfohlen. Nach Diagnosestellung wurde die Primärerkrankung entsprechend behandelt. Alle Ergebnisse wurden bei

---

\* Da es sich um eine Multizentrumstudie mit Zentren in verschiedenen Ländern handelte, kann eine Verwendung von zwar gleichwertigen, aber von anderen Firmen stammenden Materialien möglich sein.

jedem Besuch auf standardisierten Formularen festgehalten (siehe Anhang 2-3). Zusätzlich wurden bei jedem Besuch Fotos von den Patienten gemacht.

### 2.3. Behandlungsschema

#### 2.3.1. Testpräparat Advocate<sup>®</sup>

Zunächst wurde den Hunden (n = 27) alle 4 Wochen Advocate<sup>®</sup> verabreicht. Die Hunde wurden in Abständen von je 4 Wochen vorgestellt. Anhand des Scores und der durchschnittlichen Milbenanzahl wurde der Behandlungserfolg überprüft. Eine Veränderung beider Werte um bis zu 10 % wurde als unverändert definiert. Eine Erhöhung von einem oder beiden Werten um mehr als 10 % galt als Verschlechterung, eine Erniedrigung um mehr als 10 % als Verbesserung. Sollte ein Wert erniedrigt und der andere erhöht sein, so galt das Ergebnis als Verschlechterung.

Bei Verschlechterung oder zwei Monaten Behandlungsdauer ohne Veränderung wurde die Behandlung mit Advocate<sup>®</sup> auf alle zwei Wochen erhöht, bei erneuter Verschlechterung oder zwei Monaten Behandlungsdauer ohne Veränderung wurde der Hund als Therapiefehler von der Studie ausgeschlossen und eine andere Therapie gewählt. Ging der Hund in Remission, so wurde die Therapie erst beendet, wenn drei monatliche Untersuchungen hintereinander jeweils nur negative Hautgeschabsel ergaben.

Das Therapieprotokoll in Form eines Flussdiagrammes kann Anhang 2 entnommen werden.

Nach Einschluss der ersten neunzehn Patienten wurden die Zwischenergebnisse analysiert. Die Behandlungserfolge mit vierwöchentlicher Therapie waren gering. Nur vier von 19 Patienten hatten auf die vierwöchige Therapie angesprochen. Bei zwölf Hunden musste die Therapie bereits auf die zweiwöchige Therapie umgestellt werden. Zwei Hunde wurden euthanasiert und ein Hund wurde aus Zeitmangel der Besitzer aus der Studie genommen. Da das Protokoll nach diesen Ergebnissen bei Hunden mit schwerwiegender Demodikose ethisch nicht vertretbar schien, wurden die weiteren Hunde (n = 41) nun von Beginn an je nach Schweregrad entweder alle zwei (mittel- bis hochgradige Demodikose) oder vier

Wochen (geringgradige Demodikose) mit Advocate<sup>®</sup> behandelt. Bei Verschlechterung oder zwei Monaten Behandlungsdauer ohne Veränderung unter vierzehntägiger Therapie wurde die Studie beendet und eine andere Therapie gewählt. Ging der Hund in Remission, so wurde auch hier die Therapie erst beendet, wenn drei monatliche Untersuchungen hintereinander jeweils nur negative Hautgeschabsel ergaben. Die Besitzer der Hunde in Remission wurden über ein Jahr lang in regelmäßigen Abständen telefonisch zum Befinden ihrer Hunde befragt. Im Falle von erneuten Hautsymptomen wurden die Hunde zur Nachkontrolle vorgestellt, um anhand von tiefen Hautgeschabseln auf mögliche Rezidive zu untersuchen.

### **2.3.2. Weitere Medikamente**

#### **2.3.2.1. Antibiotika**

Alle Hunde mit Verdacht auf eine Pyodermie aufgrund des klinischen Bildes oder mit einer anhand von Hautzytologien nachgewiesenen Pyodermie erhielten ein Antibiotikum. Wurden nur kokkenförmige Bakterien gefunden, so wurde der Wirkstoff Cefalexin (z.B. Cefalexin<sup>®</sup>, cp-pharma, Burgdorf, Deutschland; Rilexine<sup>®</sup>, Virbac AG, Glattbrugg, Schweiz) gewählt. Die Dauer der initialen Therapie war vier Wochen. Die Dosierung lag bei 2x täglich 20-30 mg/kg Körpergewicht. Bei jeder Folgeuntersuchung wurde anhand des klinischen Bildes und der Zytologien über die Notwendigkeit weiterer Antibiotikatherapie entschieden. Wurden auf der Zytologie stäbchenförmige Bakterien gefunden oder wurde keine Verminderung der Kokkenzahl festgestellt, so wurde zunächst eine bakteriologische Untersuchung mit Antibiotikum-Resistenztest eingeleitet, um ein wirksames Antibiotikum auswählen zu können.

#### **2.3.2.2. Shampootherapie**

Unterstützend wurde ein Teil der Hunde mit Shampooabädern ein- bis zweimal wöchentlich behandelt. Die Entscheidung, ob eine Shampootherapie bei dem jeweiligen Hunde nötig war, wurde aufgrund des Schweregrades der klinischen Symptome gefällt. Außerdem spielten die Haarlänge des Hundes sowie die

Bereitwilligkeit und Möglichkeit des Besitzers eine große Rolle. Bei starker Krustenbildung und/oder massiver bakterieller Sekundärinfektion auf der Haut wurde vor allem ein benzoylperoxidhaltiges Shampoo (z.B. Peroxyderm<sup>®</sup>, Chassot GmbH, Ravensburg, Deutschland; Paxcutol<sup>®</sup>, Virbac, Carros, Frankreich) empfohlen. Da Benzoylperoxid eine stark hautaustrocknende Wirkung hat, war die Anwendung bei Hunden mit ohnehin trockener Haut nicht möglich. In diesem Fall wurde ein anderes antibiotikumhaltiges Shampoo (z.B. Etiderm<sup>®</sup>, Virbac, Bad Oldesloe, Deutschland; Pyoderma<sup>®</sup>, Virbac AG, Glattbrugg, Schweiz) verwendet oder der Hund wurde im Anschluss an die Benzoylperoxid-Therapie mit einem feuchtigkeitsspendenden Shampoo behandelt (z.B. Allermyl<sup>®</sup>, Virbac, Bad Oldesloe, Deutschland). Bei sekundärer Malasseziendermatitis wurde Malaseb<sup>®</sup> (z.B. von Abbeyvet, London, England oder Dermcare Vet, Australia) verwendet. Dieses besteht sowohl aus einer mykotischen (2 % Miconazol) als auch aus einer antibiotischen (2 % Chlorhexidin) Komponente. Bei Hunden mit ausschließlich starker Schuppenbildung (trockene Seborrhoe) wurde ein glyzerin- und ureahaltiges Shampoo (Sebomild<sup>®</sup>, Virbac, Bad Oldesloe, Deutschland) verwendet. Bei der Shampootherapie wurde darauf geachtet, die Bäder frühestens 48 Stunden nach dem Auftragen von Advocate<sup>®</sup> durchzuführen.

#### 2.4. Qualitätssicherung und Datenerfassung

Anhand der standardisierten Versuchsprotokolle wurde eine einheitliche Vorgehensweise in allen Studienzentren sichergestellt (siehe Anhänge). In einer gemeinsamen Besprechung mit den an der Multizentrumstudie teilnehmenden Dermatologen wurden zudem die Einzelheiten zur Durchführung der klinischen und dermatologischen Untersuchungen durchgesprochen. Als primärer Parameter wurde die Milbenzahl herangezogen, Remission wurde erreicht, wenn sechs von einem Veterinärdermatologen genommene Hautgeschabsel negativ waren (Drei Hautgeschabsel an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Besuchen).

Leiterin dieser Studie war Daniela Meyer. Zusammen mit dem Betreuer Ralf Müller erstellte sie das Studienprotokoll. Daniela Meyer untersuchte die Patienten aus der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München. Durch regelmäßige Kontaktaufnahme mit den Dermatologen der anderen Studienzentren stellte sie die Durchführung der Behandlungen aller Patienten und die Erfassung kompletter Datensätze sicher und war für deren Auswertung zuständig.

## 2.5. Statistik

Hunde, die durch die Behandlung geheilt wurden, wurden mit Patienten, welche auf die Therapie nicht ansprachen, verglichen. Dabei wurde die tägliche Dosis Moxidectin errechnet und der Mittelwert der täglichen Dosis genauso wie die klinischen Scores und die Anzahl der Milben in Hautgeschabseln beim ersten Besuch in den zwei Gruppen verglichen. Für nichtparametrische Daten kam ein Mann Whitney Test zur Anwendung. Bei parametrischen Daten und bei gleicher Standardabweichung kam ein ungepaarter t Test zum Einsatz, bei ungleicher Standardabweichung ein ungepaarter t Test mit Korrektur nach Welsh. Die Erfolgsquote bei Hunden mit juveniler und adulter Demodikose wurde mit einem Fisher Exact Test verglichen. Ein p Wert von weniger als 0,05 wurde als signifikant angesehen.



## IV. Ergebnisse

### 1. Patienten

Insgesamt 60 Hunde nahmen an der Studie teil. Eine Zusammenfassung der Patientendaten ist in Tabelle 2 zu finden. Die Patienten stammten aus insgesamt sechs Ländern. In Deutschland konnten mit 28 Hunden die meisten Patienten in die Studie aufgenommen werden. In Frankreich waren es 15 und in Belgien elf Hunde. In Kanada nahmen drei, in der Schweiz zwei und in Italien ein Hund an der Studie teil.

Das Patientengut umfasste Vertreter von 24 Hunderassen und acht Mischlinge. Die zahlenmäßig am stärksten vertretene Rasse war der Mops mit insgesamt elf von 60 Hunden (18 %). Die zweithäufigste Rasse war die Englische Bulldogge mit 5 (8,3 %) Tieren. Auch die Französische Bulldogge mit 4 Hunden (6,7 %) war häufig vertreten. Die weitere Rasseverteilung waren jeweils drei (5 %) West Highland White Terrier (WHWT), Jack Russel Terrier und Bordeaux Doggen, jeweils zwei (3,3 %) Shar Pei, Dobermann Pinscher, Shi Tzu, Foxhound-Beagle-Mix (miteinander verwandt), Deutsche Schäferhunde und jeweils ein (1,7 %) Yorkshire Terrier, Dalmatiner, Deutsch Kurzhaar, Zwergpinscher, Chow Chow, Chihuahua, Neufundländer, Deutsche Dogge, Golden Retriever, Boxer, Welsh Terrier, Boston Terrier und Rottweiler.

Das Alter der Hunde variierte zwischen 10 Wochen und 12 Jahren. Der Gesamaltersdurchschnitt lag bei 2,2 Jahren. Aufgrund der altersabhängigen Pathogenese wurden die Hunde in 2 Gruppen aufgeteilt, zum einen die juvenilen Hunde, die bei Krankheitsbeginn weniger als 24 Monate alt waren, und zum anderen die Hunde, die erkrankten, als sie schon über 2 Jahre alt waren. Insgesamt 47 juvenile Hunde nahmen an der Studie teil. Das Durchschnittsalter lag bei 10,6 Monaten (siehe Abbildung 1).

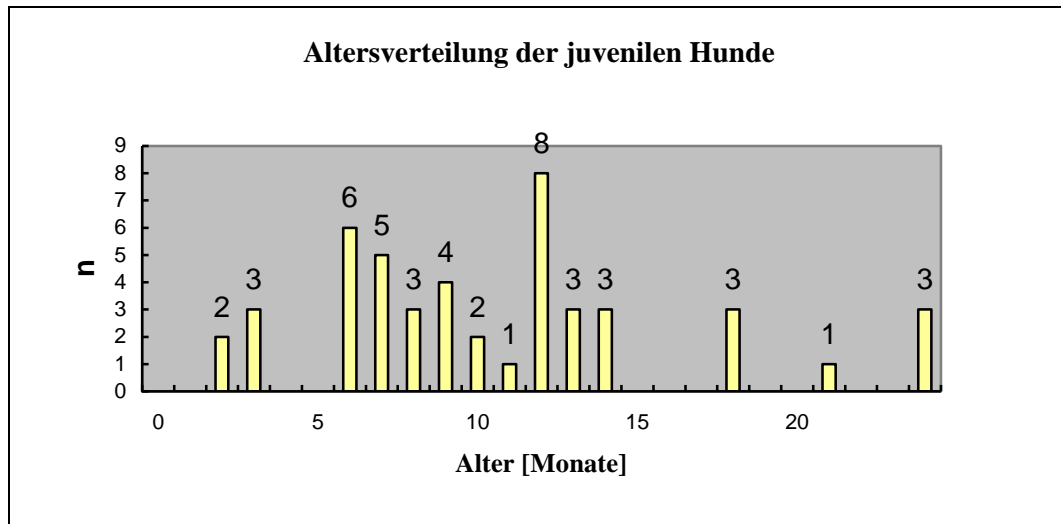


Abbildung 1: Anzahl(n) der juvenilen Hunde mit einem bestimmten Alter ( $n_{\text{gesamt}} = 43$ )

Dreizehn adulte Hunde nahmen an der Studie teil. Das Durchschnittsalter lag bei 8,2 Jahren (siehe Abbildung 2).

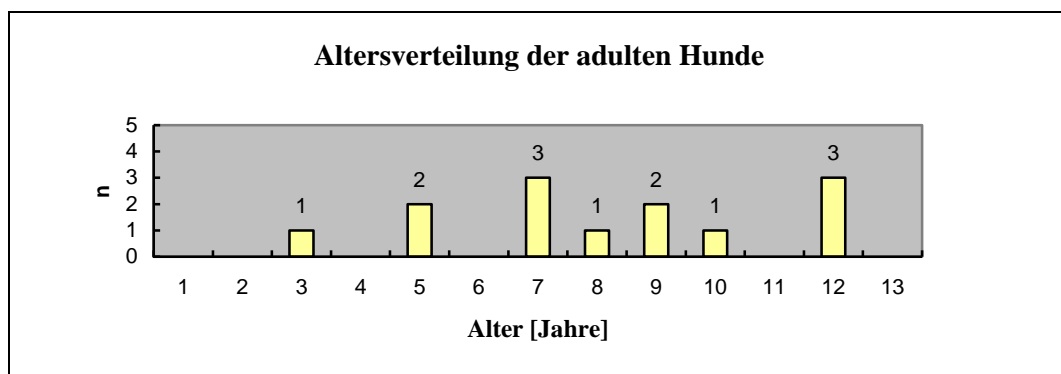


Abbildung 2: Anzahl(n) der adulten Hunde mit einem bestimmten Alter ( $n_{\text{gesamt}} = 13$ )

Die Geschlechterverteilung war mit 33 (55 %) weiblichen und 27 (45 %) männlichen Tieren relativ ausgeglichen. Vier der Hündinnen und drei der Rüden waren kastriert. Bezogen auf die beiden Altersgruppen war die Geschlechterverteilung nur bei den juvenilen Hunden ausgewogen. 25 der juvenilen Hunde ( $n = 47$ ) waren weiblich (53 %), 22 waren männlich (47 %), jeweils zwei Hunde waren kastriert (siehe Abbildungen 3 und 4). Fünf (38 %) der adulten Hunde ( $n = 13$ ) waren männlich, acht (62 %) waren weiblich, davon waren zwei Hündinnen und ein Rüde kastriert (siehe Abbildungen 3 und 4).

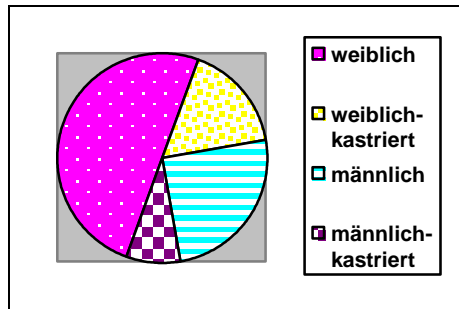


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der juvenilen Hunde (n = 47)

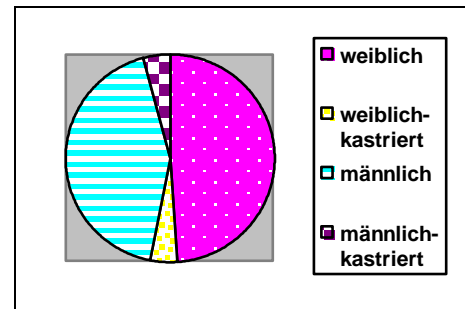


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung der adulten Hunde (n = 13)

Das Gewicht der Hunde bei Studienbeginn variierte zwischen 1,6 kg und 68 kg. Das durchschnittliche Gewicht der Hunde lag bei 18,8 kg. Entsprechend dem Gewicht wurden die Hunde in fünf Gewichtsgruppen aufgeteilt. Drei Hunde wogen bis zu 4 kg, 21 Hunde wogen über 4 bis 10 kg, 20 Hunde wogen über 10 bis 25 kg, 16 Hunde wogen mehr als 25 bis 40 kg und vier Hunde waren schwerer als 40 kg (siehe Abbildung 5).

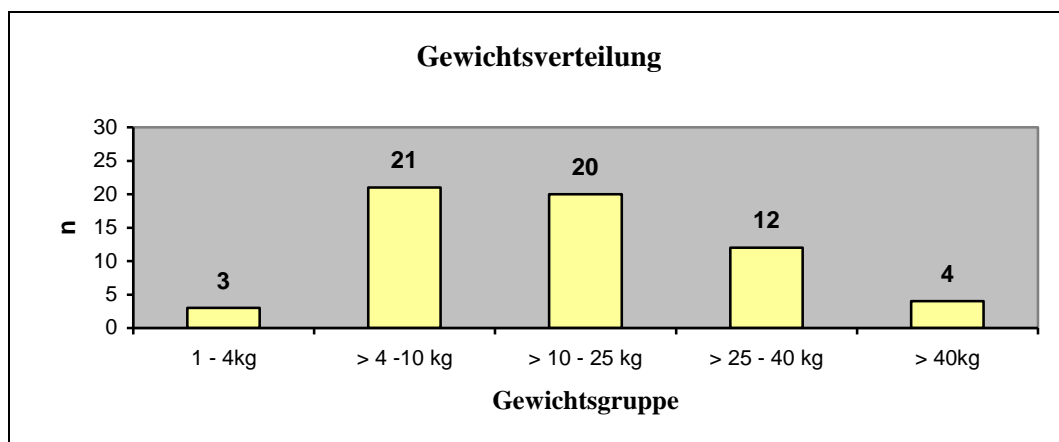


Abbildung 5: Anzahl(n) der Hunde einer bestimmten Gewichtsgruppe ( $n_{\text{gesamt}} = 60$ )

Tabelle 2: Übersicht über Rasse, Herkunftsland, Alter, Geschlecht und Gewicht der Studienpatienten

Nr.	Rasse	Land	juvenil / adult	Alter der juvenilen Hunde in Monaten	Alter der adulten Hunde in Jahren	Geschlecht	Gewicht (kg)
1	DSH	D	j	12		w	24,00
2	WHWT	D	a		12	w	8,00
3	Bordeaux-Dogge	D	j	8		m	29,40
4	Dobermann	D	j	24		w	30,30
5	Terrier-Mix	D	j	3		w	7,00
6	Jack Russel	D	j	7		w	6,00
7	Franz. Bulldogge	F	j	12		m	30,00
8	Shar Pei	F	j	6		m	18,00
9	Franz. Bulldogge	F	j	3		m	24,00
10	Mix	CH	j	7		m	28,00
11	Labrador-Mix	D	j	6		w	23,00
12	Engl. Bulldogge	D	j	6		w	16,00
13	WHWT	F	j		8	m	9,00
14	Jack Russel	F	j	2		m	4,00
15	Engl. Bulldogge	F	j	7		mk	28,00
16	Yorkshire	D	a		12	m	3,50
17	Mops	D	j	12		wk	4,80
18	Dalmatiner	D	j	2,5		m	18,00
19	Mix	CH	j	9		w	19,00
20	Shih Tzu	I	a		5	w	8,50
21	Mix	D	j	8		w	21,00
22	Deutsch Kurzhaar	D	j	9		w	24,50
23	Chihuahua	D	j	21		m	1,60
24	Neufundländer	B	a		7	m	68,00
25	Franz. Bulldogge	B	a		10	m	12,50
26	Shar Pei	B	j	7		m	14,00
27	WHWT	B	a		9	w	9,50
28	Deutsche Dogge	B	j	3,5		w	18,00
29	Jack Russel	B	j	24		m	8,50
30	Zwergpinscher	D	j	7		w	5,00
31	Mix	D	j	6		w	4,30
32	Golden Retriever	D	j	12		w	25,00
33	Engl. Bulldogge	F	j	14		m	26,00
34	Boxer	CA	j	13		w	21,00
35	Welsh Terrier	CA	a		5	mk	9,80
36	Engl. Bulldogge	CA	j	11		m	27,40
37	Foxhound/Beagle-Mix	D	j	14		m	33,50
38	Mops	B	j	14		m	8,00
39	Dobermann	D	j	24		w	36,00
40	Foxhound/Beagle-Mix	D	j	18		m	33,00
41	Chow Chow	F	a		7	w	25,00
42	Mops	F	j	9		w	7,20
43	Mops	F	j	8		w	6,40

Nr.	Rasse	Land	juvenil / adult	Alter der juvenilen Hunde in Monaten	Alter der adulten Hunde in Jahren	Geschlecht	Gewicht (kg)
44	Bordeaux-Dogge	F	j	12		w	54,00
45	Bordeaux-Dogge	F	j	12		m	50,00
46	Franz. Bulldogge	F	j	9		m	12,00
47	Weimaraner-Mix	D	a		3,5	wk	37,00
48	DSH	D	j	13		w	23,40
49	Mops	D	j	6		w	6,60
50	Rottweiler	B	j	12		mk	46,00
51	Mix	B	j	6		w	11,85
52	Mops	B	j	12		m	9,00
53	Engl. Bulldogge	B	j	18		wk	31,00
54	Boston Terrier	D	a		12	w	15,00
55	Mops	D	a		7	w	12,00
56	Mops	D	j	10		m	8,50
57	Mops	D	j	13,5		w	7,30
58	Shih Tzu	D	a		9	wk	9,00
59	Mops	D	j	10		w	6,00
60	Mops	F	j	18		m	8,20

D = Deutschland, B = Belgien, CA = Kanada, CH = Schweiz, F = Frankreich, I = Italien  
j = juvenil, a = adult  
m = männlich, mk = männlich-kastriert, w = weiblich, wk = weiblich-kastriert

13 adulte Hunde nahmen an der Studie teil. In Tabelle 3 wurden die durchgeführten Tests und Ergebnisse zu den jeweiligen Hunden eingetragen. Zusammenfassend konnte nur bei einem Hund (Nr. 24) die Primärursache für den Ausbruch der generalisierten Demodikose gefunden werden. Der Hund litt unter einem Hodentumor, welcher durch Kastration entfernt wurde.

Tabelle 3: Übersicht über das Ursachenscreening bei adulten Hunden

Nr.	Durchgeführte Untersuchungen	Ergebnisse	Diagnose und Therapie der Primärursache / anderer Erkrankungen	Behandlungserfolg der Demodikose
2	BU, US Abdomen, Rö Thorax, Urin	obB	-	nein
13	Keine Tests durchgeführt aufgrund der zu hohen Kosten für den Besitzer	-	-	nein
16	BU, US Abdomen, Rö Thorax, Urin	obB	-	ja
20	BU, Rö Abdomen, Rö Thorax, Urin	obB	Behandlung einer Herzerkrankung	nein
24	BU, US Abdomen, US Hoden, Rö Thorax, Urin	T4 ggr. erniedrigt, heterogene Masse im Hoden, ansonsten obB	Hodentumor; Kastration	nein
25	BU, US Abdomen, Rö Thorax, Urin	T4 ggr. erniedrigt, ansonsten obB	-	nein
27	BU, US Abdomen, Rö Thorax, Urin	obB	-	ja
35	BB, keine weiteren Tests, da das Problem bereits mit einem Alter unter einem Jahr begann	obB	-	nein
41	Keine Tests durchgeführt aufgrund der zu hohen Kosten für den Besitzer	-	-	nein
47	Keine Tests durchgeführt aufgrund der zu hohen Kosten für den Besitzer	-	-	ja
54	Rö Abdomen, Rö Thorax, Urin	obB; aufgrund Euthanasie keine weitere Diagnostik möglich	-	Euthanasie
55	BU	Diverse Veränderungen der Blutwerte; Keine weiteren Untersuchungen möglich, da der Hund nicht zur Nachkontrolle vorgestellt wurde	Verdacht auf Cushing	Frühzeitiger Studienausschluss
58	BU, US Abdomen, Rö Thorax, Urin	obB	-	Frühzeitiger Studienausschluss

BU = Blutuntersuchung, Urin = Urinuntersuchung, US = Ultraschall, Rö = Röntgen  
obB = ohne besonderen Befund

Von den insgesamt 60 Hunden zeigten beim ersten Besuch 58 Hunde Alopezie, 28 Papeln, 26 Schuppen, 24 Krusten, 20 Komedonen und 19 Pusteln.

53 Hunden konnten die Studie korrekt beenden. Sieben Hunde (Nr. 54-60) mussten die Therapie im Rahmen der Studie frühzeitig beenden. Darunter waren drei adulte und vier juvenile Hunde. Vier Patientenbesitzer waren aus unbekanntem Gründen nicht in der Lage, ihre Hunde (Nr. 54, 58-60) regelmäßig bei dem jeweiligen Dermatologen vorzustellen. Zwei Hunde (Nr. 54, 57) mussten während der Therapie euthanasiert werden. Bei Hund Nr. 57 wurde ein Lymphom diagnostiziert, weshalb sich die Besitzer zu einer Euthanasie entschieden. Hund Nr. 54 zeigte schlechtes Allgemeinbefinden (Depression, Inappetenz, keinerlei Hinweis auf neurologische Symptome), worauf die Besitzer den Hund bei einem unbekanntem Tierarzt ohne weitere Untersuchungen euthanasieren ließen. Ein Hund (Nr. 55) wurde morgens tot in seinem Körbchen aufgefunden. Es handelte sich um einen Mops, welcher unter starken Atemproblemen litt.

## 2. **Behandlungserfolg**

Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich des Behandlungserfolges besprochen. Eine Zusammenfassung der möglichen Einflussfaktoren, Signifikanzen und der dafür durchgeführten statistischen Tests kann den Tabellen 5 und 7 entnommen werden.

### 2.1. **Remission**

Von den 53 Hunden, welche die Studie beendeten, gingen 25 (47 %) in vollständige Remission. Darunter waren drei adulte ( $n = 10$ ) und 22 juvenile ( $n = 43$ ) Hunde. Die Behandlungsdauer bis zum ersten negativen Hautgeschabsel variierte zwischen vier und 32 Wochen. Die mittlere Behandlungsdauer war 12,6 Wochen.

27 Hunde (Gruppe A) wurden zunächst in vierwöchigen Abständen mit Advocate<sup>®</sup> (Bayer, Leverkusen, Deutschland) behandelt. Neun (33 %) dieser

Hunde gingen mit dieser Therapie in Remission. Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei 12,4 Wochen. Bei 18 (66 %) Hunden musste die Therapie nach durchschnittlich 5,7 Wochen auf die zweiwöchentliche Therapie umgestellt werden. Davon gingen sieben Hunde (39 %, n = 18) mit einer durchschnittlichen Gesamtbehandlungsdauer von 17,7 Wochen in Remission. 26 Hunde (Gruppe B) wurden von Beginn an in zweiwöchentlichen Abständen mit Advocate<sup>®</sup> behandelt. Neun (35 %) dieser Hunde gingen nach durchschnittlich 8,9 Wochen in Remission.

Zum momentanen Zeitpunkt sind elf der 25 Hunde seit mindestens zwölf Monaten in Remission. Keiner dieser Hunde hat ein Rezidiv erlitten. Die anderen Hunde werden weiter überwacht. Auch bei diesen Hunden ist bislang noch kein Rückfall aufgetreten.

## 2.2. Kein Therapieerfolg

28 Hunde konnten mit der Therapie nicht in Remission gebracht werden und wurden auf ein anderes Medikament umgestellt. Die Behandlungsdauer bis zum Studienausschluss variierte zwischen vier und 24 Wochen. Die mittlere Behandlungsdauer war 11,5 Wochen. Entsprechend dem Protokoll war die durchschnittliche Dauer bis zum Therapieende von Gruppe A 13,1 Wochen, von Gruppe B 10,5 Wochen. Sieben der Hunde waren adult (n = 10), 21 waren juvenil (n = 43). Im Folgenden werden diese Hunde als Therapieversager bezeichnet.



### 3. Weitere Ergebnisse und ihr möglicher Einfluss auf den Behandlungserfolg

#### 3.1. Milbenzahl

Die durchschnittliche Milbenzahl der Hautgeschabsel beim Erstbesuch variierte zwischen eins und 149, bei Studienende zwischen null und 200 (siehe Abbildungen 6 und 6a). Die durchschnittliche Milbenzahl aller Hunde war 28,3. Die durchschnittliche Milbenzahl der Hunde in Remission war 20,0, die der Therapieversager 35,6. Die Therapieversager hatten eine signifikant größere Anzahl von Milben ( $p = 0,0191$ ) (siehe Tabelle 5).

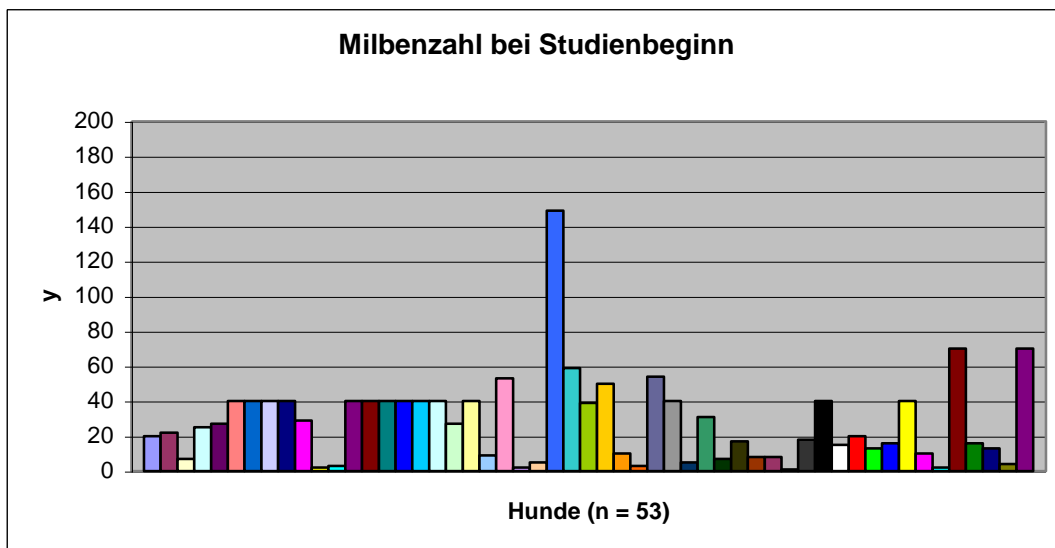


Abbildung 6: Milbenzahl (y) der Patienten bei Studienbeginn

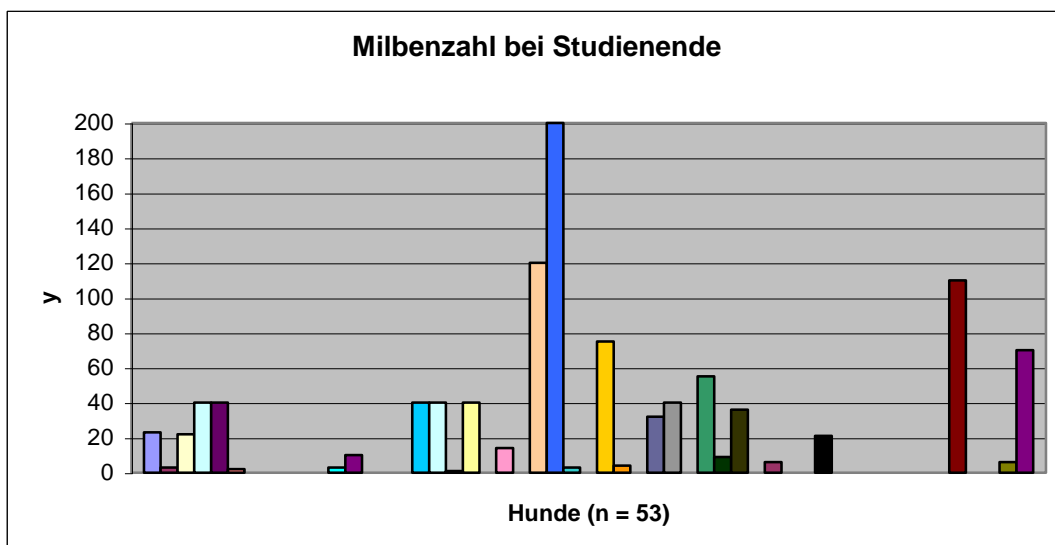


Abbildung 6a: Milbenzahl (y) der Patienten bei Studienende

### 3.2. Dermatologischer Score

Der dermatologische Score variierte bei der ersten Untersuchung zwischen neun und 518 und bei Studienende zwischen null und 327. Der durchschnittliche Score aller Hunde war bei Studienbeginn 99,9. Der durchschnittliche anfängliche Score der Hunde, die in Remission gingen, war 74,4 und der der Therapieversager 122,8. Vergleicht man den durchschnittlichen anfänglichen Score der Hunde, welche in Remission gingen mit dem der Therapieversager, so erhält man einen Signifikanz-Wert von  $p = 0,0618$  (siehe Tabelle 5).

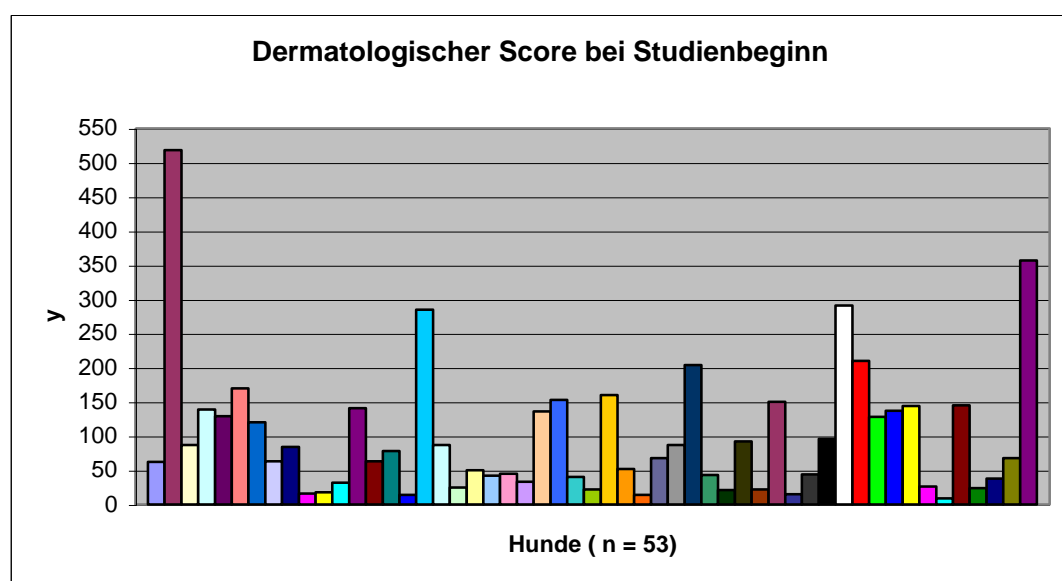


Abbildung 7: Dermatologischer Score (y) der Patienten bei Studienbeginn

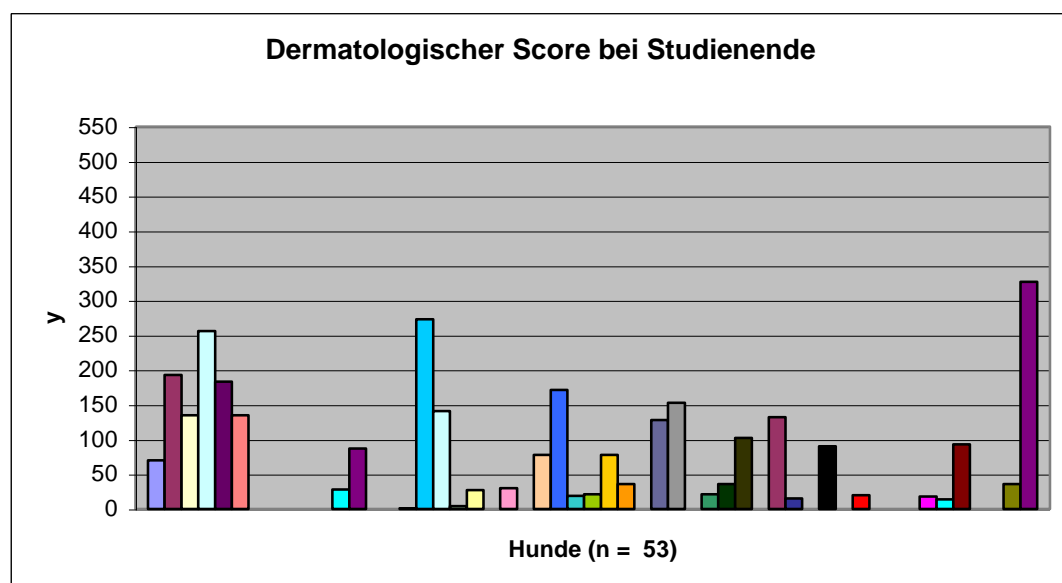


Abbildung 7a: Dermatologischer Score (y) der Patienten bei Studienende

### 3.3. Moxidectindosis

Die Hunde erhielten eine ihrem Gewicht entsprechende Advocate<sup>®</sup> - Pipettengröße. Die vier Hunde (Nr. 24, 44, 45, 50, siehe Tabelle 1) mit einem Gewicht über 40 kg erhielten eine Kombination aus zwei Pipetten unterschiedlicher Größe (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Verwendetes Advocate<sup>®</sup> für Hunde über 40 kg Körpergewicht

Hund Nr.	Gewicht	Verwendete Advocate <sup>®</sup> -Pipettengrößen	Gesamte Moxidectinmenge pro Applikation	Moxidectindosis in mg/kg Körpergewicht
24	68 kg	2x 4,0 ml	200 mg	2,9 mg/kg
44	54 kg	2x 4,0 ml	200 mg	3,7 mg/kg
45	50 kg	2x 4,0 ml	200 mg	4 mg/kg
50	46 kg	1x 4,0 ml + 1x 1,0 ml	125 mg	3,1 mg/kg

Entsprechend des Gewichtes und der Gabe der zugehörigen Pipettengröße Advocate<sup>®</sup> variierte die Dosis Moxidectin pro Applikation zwischen 2,5 mg/kg und 6,25 mg/kg Körpergewicht (siehe Abbildung 8).

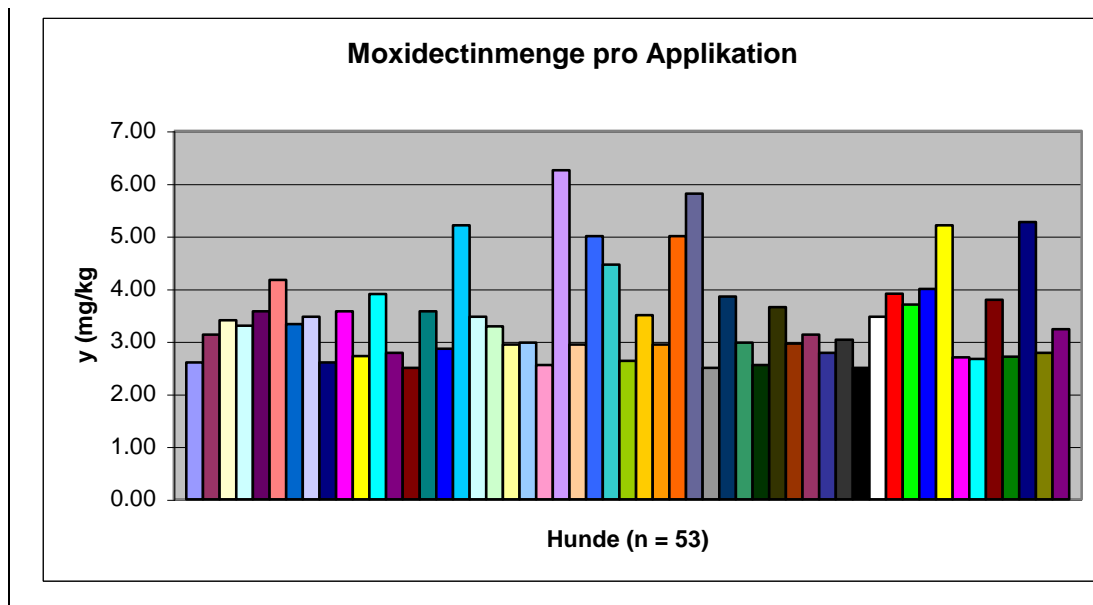


Abbildung 8: Dosis Moxidectin (y) pro Applikation

Um einen besseren Vergleich der Moxidectindosen aller Hunde durchführen zu können, wurde die Menge von Moxidectin pro Applikation durch die Behandlungsintervalle (in Tagen) geteilt. Dieser Wert wird im Folgenden als Vergleichsdosis benannt. Abhängig von der Häufigkeit der Applikation von

Advocate® variierte diese Dosis zwischen 0,07 und 0,45 mg/kg Körpergewicht. Die durchschnittliche Vergleichsdosis aller Hunde (n = 53) war 0,23 mg/kg. Die durchschnittliche Dosis der Hunde in Remission (n = 25) war 0,22 mg/kg, die der Therapiversager 0,24 mg/kg. Es war kein Unterschied zwischen der durchschnittlichen Dosis, die geheilte Hunde erhielten und der von Hunden, die auf Therapie nicht ansprachen ( $p = 0,4408$ , siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Einfluss von Milbenzahl, Score und Dosis auf den Behandlungserfolg

	Milbenzahl	Score	Vergleichsdosis
Durchschnitt der Hunde in Remission (n = 25)	20,04 SD = 15,293 KI = 13,7–26,3	74,36 SD = 74,515 KI = 43,6–105,1	0,2248 SD = 0,08412 KI = 0,19–0,28
Durchschnitt der Therapiversagerversager (n = 28)	35,64 SD = 29,73 KI = 24,1–47,2	122,7857 SD = 108,33 KI = 80,8–164,8	0,2411 SD = 0,06822 KI = 0,21–0,27
Durchgeführter Test	Unpaired t test Welsh corrected	Unpaired t test Welsh corrected	Unpaired t test
Signifikanz (p)	0,0191	0,0618	0,4408
	signifikant	Hinweis auf Signifikanz	nicht signifikant
SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall			

### 3.4. Pyodermie

Bei 31 Hunden konnte zu Beginn der Therapie eine Pyodermie festgestellt werden. Genauere Informationen zu diagnostizierten Pyodermien und Antibiotikatherapien kann Tabelle 6 entnommen werden. Es wurden die Wirkstoffe Cefalexin (z.B. Cefalexin®, cp-pharma, Burgdorf, Deutschland; Rilexine®, Virbac AG, Glattbrugg, Schweiz), Enrofloxacin (Baytril®, HealthCare, Bayer, Leverkusen, Deutschland), Amoxicillin/Clavulansäure (Synulox®, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland), Clindamycin (Cleorobe®, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland) und Marbofloxacin (Marbocyl®, Vetoquinol GmbH, Ravensburg, Deutschland) verwendet. Hunde mit Pyodermie waren signifikant häufiger therapieresistent als Hunde ohne gleichzeitige Pyodermie ( $p = 0,0131$ ).

Tabelle 6: Score, Milbenzahl, Auftreten von Pyodermie, Shampootherapie und verwendetes Antibiotikum der Studienpatienten

Nr.	Score	Milbenzahl	Pyodermie	Shampoo	verwendetes Antibiotikum	Remission/ Therapieversager
1	62	20	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager
2	518	22	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager
3	87	7	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager
4	139	25	ja	nein	Cefalexin	Therapieversager
5	129	27	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager
6	170	40	ja	ja	Cefalexin, Amoxicillin/ Clavulansäure	Therapieversager
7	120	40	ja	ja	Cefalexin	Remission
8	63	40	ja	ja	Cefalexin	Remission
9	84	40	nein	ja	-	Remission
10	16	29	nein	nein	-	Remission
11	18	2	nein	nein	-	Remission
12	32	3	nein	nein	-	Therapieversager
13	141	40	ja	ja	Amoxicillin/ Clavulansäure	Therapieversager
14	63	40	nein	ja	-	Remission
15	78	40	nein	ja	Cefalexin	Remission
16	14	40	nein	ja	-	Remission
17	285	40	ja	ja	Enrofloxacin	Therapieversager
18	87	40	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager
19	25	27	nein	nein	Cefalexin	Therapieversager
20	50	40	ja	ja	Cefalexin, Amoxicillin/ Clavulansäure, Clindamycin	Therapieversager
21	42	9	ja	ja	-	Remission
22	45	53	nein	ja	Cefalexin	Therapieversager
23	33	2	nein	nein	Cefalexin	Remission
24	136	5	nein	ja	Cefalexin	Therapieversager
25	153	149	ja	ja	Cefalexin, Enrofloxacin	Therapieversager
26	40	59	nein	ja	Cefalexin	Therapieversager
27	22	39	nein	ja	Cefalexin	Remission
28	160	50	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager
29	52	10	nein	ja	Cefalexin	Therapieversager
30	14	3	nein	nein	Cefalexin	Remission
31	68	54	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager
32	87	40	ja	ja	Cefalexin, Marbofloxacin	Therapieversager
33	204	5	ja	ja	Cefalexin	Remission
34	43	31	ja	nein	Cefalexin	Therapieversager
35	21	7	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager
36	92	17	ja	nein	Cefalexin	Therapieversager
37	22	8	nein	ja	Cefalexin	Remission
38	150	8	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager
39	15	1	ja	nein	Cefalexin	Remission
40	44	18	nein	nein	Cefalexin	Remission
41	96	40	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager

Nr.	Score	Milbenzahl	Pyodermie	Shampoo	verwendetes Antibiotikum	Remission/ Therapieversager
42	291	15	ja	ja	Cefalexin	Remission
43	210	20	ja	ja	Cefalexin	Remission
44	128	13	nein	ja	Cefalexin	Remission
45	137	16	ja	ja	Cefalexin	Remission
46	144	40	ja	ja	-	Remission
47	26	10	ja	ja	Cefalexin	Remission
48	9	2	nein	nein	Cefalexin	Remission
49	145	70	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager
50	24	16	nein	nein	-	Remission
51	38	13	nein	nein	-	Remission
52	68	4	nein	nein	Cefalexin	Therapieversager
53	357	70	ja	ja	Cefalexin	Therapieversager

### 3.5. Shampootherapie

Bei insgesamt 38 Hunden wurde eine unterstützende Shampootherapie durchgeführt. 20 Hunde wurden mit einem benzoylperoxidhaltigem Shampoo gebadet. Davon 14 Hunde mit Peroxyderm<sup>®</sup> (Chassot GmbH, Ravensburg, Deutschland) und sechs Hunde mit Paxcutol<sup>®</sup> (Virbac, Carros, Frankreich). Einer dieser Hunde wurde im Anschluss mit dem feuchtigkeitsspendenden Allermyl<sup>®</sup> (Virbac, Bad Oldesloe, Deutschland) behandelt. 13 Hunde wurden mit anderen antibiotischen Shampoos behandelt, davon zwölf Hunde mit chlorhexidinhaltigen Shampoos (Pyoderm<sup>®</sup>, Virbac AG, Glattbrugg, Schweiz) und ein Hund mit Etiderm<sup>®</sup> (Virbac, Bad Oldesloe, Deutschland). Vier Hunde wurden mit Malaseb<sup>®</sup> (z.B. von Abbeyvet, London, England oder Dermcare Vet, Australien) gebadet, ein weiterer Hund wurde zunächst über zwei Monate mit Sebomild<sup>®</sup> (Virbac, Bad Oldesloe, Deutschland) gebadet, dann über drei Monate mit Malaseb<sup>®</sup> (Abbeyvet, London, England).

Von den 25 Hunden in Remission wurden 16 Hunde (64 %) mit einem Shampoo gebadet, von den 28 Therapieversagern wurden 22 Hunde (79 %) regelmäßig mit einem Shampoo gebadet. Es liegt damit kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,3604$ , siehe Tabelle 7) im Behandlungserfolg mit oder ohne Shampootherapie vor.

### 3.6. Alter

30 % (n = 10) der adulten und 51 % (n = 43) der juvenilen Hunde gingen in Remission. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,2036). Genaue statistische Werte wurden in Tabelle 7 zusammengefasst. Der adulte Hund mit diagnostizierter Primärursache konnte nicht geheilt werden. Details zum Behandlungserfolg im Zusammenhang mit der Primärursache können der Tabelle 3 entnommen werden.

*Tabelle 7: Einfluss von Shampootherapie, Alter und Pyodermie auf den Behandlungserfolg*

	Shampootherapie	juvenile Hunde/ adulte Hunde	Pyodermie
Hunde in Remission (n = 25)	16	3/22	10
Therapieversager (n = 28)	22	7/21	21
Durchgeführter Test	Fisher`s Exact Test	Fisher`s Exact Test	Fisher`s Exact Test
Signifikanz (p)	0,377	0,2036	0,0131
	nicht signifikant	nicht signifikant	signifikant

### 4. Nebenwirkungen

In dieser Studie konnten bei allen 53 Studienpatienten keine Nebenwirkungen durch Advocate® festgestellt werden.

## V. Diskussion

### 1. Zusammenfassung der Studie

In der vorliegenden Studie wurden 60 Hunde mit generalisierter Demodikose mit Advocate<sup>®</sup> in zwei- oder vierwöchentlichen Abständen behandelt. Von 53 Hunden, welche die Studie beendeten, konnten 25 in Remission gebracht werden.

### 2. Patienten

#### 2.1. Rasseverteilung

Eine genetische Rasseprädisposition für die generalisierte Demodikose wird in der Literatur vermutet. Die Rasseprädispositionen scheinen dabei ortsabhängig zu variieren (SCOTT *et al.* 2001). Auch in dieser Studie fällt ein gehäuftes Auftreten bestimmter Hunderassen auf. Doch da es sich hierbei um eine Multizentrumstudie mit insgesamt zehn Zentren in sechs verschiedenen Ländern handelt, ist eine Interpretation der Rasseprädisposition anhand aller Hunde, welche an der Studie teilgenommen haben, nicht sinnvoll.

In Deutschland wurde mit 28 Hunden fast die Hälfte aller Patienten in die Studie aufgenommen. Die folgenden Zahlenwerte beziehen sich ausschließlich auf die deutschen Studienpatienten.

Die Rasse Mops war mit sechs (21,4 %) Hunden am häufigsten vertreten. In der Literatur wurde bislang noch von keiner Prädisposition für den Mops zur Entwicklung der generalisierten Demodikose berichtet. Die Ursache liegt vermutlich darin, dass bislang noch keine repräsentativen Studien über die canine Demodikose in Deutschland durchgeführt wurden. In einer großen deutschen Studie wurden die Rassen leider nicht angegeben (HEINE *et al.* 2005). Das vermehrte Auftreten von Möpsen in der vorliegenden Studie ist ein Hinweis auf eine genetische Prädisposition, allerdings konnte eine mögliche Prädisposition



nicht statistisch abgesichert werden, da die Möpfe dieser Studie aus verschiedenen Überweisungszentren kamen. Für die in der Literatur vermutete erbliche Komponente der generalisierten Demodikose (SCOTT *et al.* 2001) spricht auch das Vorkommen der Demodikose bei zwei Geschwistertieren (Foxhound-Beagle-Mischlinge) in dieser Studie. Da die weiteren Rassen nur in sehr geringen Anzahlen auftraten, ist die Interpretation nicht aussagekräftig. Auffallend ist allerdings, dass unter den 28 deutschen Hunden, welche an der Studie teilnahmen, nur vier (14,3 %) Mischlinge waren. Dies stimmt mit der These von Scott überein, dass vermehrt reinrassige Hunde an der generalisierten Demodikose erkranken (SCOTT *et al.* 2001).

## 2.2. Geschlechtsverteilung

In der Literatur wird davon ausgegangen, dass keine geschlechtsabhängige Disposition der Demodikose besteht (SCOTT *et al.* 2001). Dementsprechend war auch in dieser Studie die Geschlechterverteilung mit 53 % weiblichen und 47 % männlichen Tieren bei den juvenilen Hunden (n = 47) relativ ausgewogen. Auch bei den adulten Hunden (n = 13) war keine statistisch signifikante Prädisposition für ein Geschlecht vorhanden (p = 0,7553).

## 2.3. Ursachen für den Ausbruch der generalisierten Demodikose bei adulten Hunden

In der Literatur werden Neoplasien (OWEN 1969), Hypothyreose (DUCLOS *et al.* 1994), Hyperadrenokortizismus (DUCLOS *et al.* 1994, LEMARIE *et al.* 1996), Leishmaniose (SCOTT *et al.* 2001) sowie immunsupprimierende Therapie mit Glukokortikoiden (DUCLOS *et al.* 1994, GUAGUERE 1996, LEMARIE *et al.* 1996) oder Chemotherapeutika (DUCLOS *et al.* 1994, LEMARIE *et al.* 1996) als mögliche Ursachen für den Ausbruch der generalisierten Demodikose beim adulten Hund angegeben. Nur bei einem der 13 adulten Hunde der vorliegenden Studie konnte eine mögliche Primärursache gefunden werden. Ein siebenjähriger

Neufundländer litt unter einem Hodentumor. Therapeutisch wurden die gesamten Hoden chirurgisch entfernt. Hodentumore produzieren Sexualhormone und führen dadurch zu hormonellen Störungen. Sie können die zugrundeliegende Ursache für die Demodikose sein. Bei einem Hund wurde aufgrund von Blutuntersuchung und Anamnese Hyperadrenokortizismus als Ursache vermutet. Da der Hund jedoch nicht zur Nachkontrolle vorgestellt wurde, konnte die Diagnose nicht gesichert werden. Der Verdacht Hyperadrenokortizismus stimmt mit den Literaturberichten überein. Ein anderer Hund litt unter einer Herzerkrankung, welche bereits therapiert wurde. In der Literatur wurden Herzerkrankungen nicht als mögliche Ursache erwähnt. Da die Erkrankung in diesem Fall bereits vor Diagnosestellung angemessen therapiert wurde, handelte es sich wahrscheinlich um eine unabhängige Erkrankung, welche in keinem Zusammenhang mit der Demodikose stand. Bei drei Hunden stimmten die Besitzer einer Ursachenaufarbeitung nicht zu. Bei sieben (54 %) Hunden konnte keine Ursache gefunden werden, wie auch in der Literatur schon mehrmals beschrieben (DUCLOS *et al.* 1994, LEMARIE *et al.* 1996). So konnte in einer Studie zur adulten Demodikose bei 12/34 Hunden (35 %) keine Primärursache gefunden werden (DUCLOS *et al.* 1994, LEMARIE *et al.* 1996). In einer weiteren Studie waren es 5/22 Hunde (23 %) (GUAGUERE 1991). Der Wert von 54 % ist in der vorliegenden Studie zwar höher, doch die Ursache kann ein Zufall sein und in der sehr geringen Anzahl von nur 13 adulten Hunden in dieser Studie liegen.

#### 2.4. Alter

Bezüglich des Alters unterscheidet man die juvenile und die adulte Demodikose. Das Durchschnittsalter der juvenilen Hunde lag bei 10,6 Monaten. Literaturangaben geben als typisches Alter für den Ausbruch der juvenilen Demodikose ein Alter von drei bis 18 Monaten an (SCOTT *et al.* 2001). Damit stimmt der Altersdurchschnitt von den juvenilen Hunden dieser Studie mit den Literaturangaben überein. Für die adulte Demodikose wird in der Literatur kein typisches Alter angegeben. Hunde, welche mit einem Alter von mindestens vier Jahren erstmalig an der Demodikose erkranken, leiden sicher unter der adulten Demodikose (SCOTT *et al.* 2001). Das Durchschnittsalter der Studienpatienten

lag bei 8,2 Jahren und nur einer der Hunde war jünger als vier Jahre (3,5 Jahre). Dieser Hund hatte einen sehr akuten Ausbruch der generalisierten Demodikose und in der Vergangenheit noch keinerlei dermatologische Erkrankungen. Somit konnten die Altersangaben in der Literatur mit dieser Studie bestätigt werden.

### 3. **Behandlungsprotokoll**

Die Hunde wurden in Abständen von je 4 Wochen bei den Dermatologen vorgestellt. Vierwöchentliche Nachkontrollen werden auch in der Literatur vorgeschlagen und gelten als das übliche Therapiemanagement der Demodikose (SCOTT *et al.* 2001). Anhand des klinischen Scores und der durchschnittlichen Milbenanzahl wurde der Behandlungserfolg überprüft. Bei Verschlechterung oder zwei Monaten Behandlungsdauer ohne Veränderung wurde die Behandlung mit Advocate® im Falle von vierwöchiger Therapie auf alle zwei Wochen erhöht oder im Falle von zweiwöchentlicher Therapie beendet. Der Wert von 10 % wurde deshalb gewählt, da eine solche Änderung nach Ansicht der Autoren noch nachvollziehbar ist.

Der in der vorliegenden Studie verwendete dermatologische Score zur Evaluierung der klinischen Symptomatik ist an einen etablierten Score zur Beurteilung von atopischer Dermatitis angelehnt, welcher bereits mehrfach verifiziert und validiert wurde (OLIVRY 2007).

In vielen Studien wird der Therapieerfolg, wie auch in der vorliegenden Studie anhand von Hautgeschabseln und klinischem Bild interpretiert (MUELLER 2004). Dies ist die sicherste Methode der Überwachung, da die Ergebnisse von Hautgeschabseln aus Erfahrung der Autoren nicht immer mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik korrelieren. In der vorliegenden Studie wurden die Hautgeschabsel durch Auszählen der Milben bewertet und an den verschiedenen Untersuchungstagen miteinander verglichen. Dies ermöglichte eine objektivere Interpretation der individuellen Behandlungserfolge der einzelnen Hunde. In einigen Studien wurde bereits die Anzahl oder das Verhältnis der verschiedenen Entwicklungsstadien der Demodexmilben evaluiert, doch es wurden keine

genauen Definitionen angegeben, ab wann man von einer Besserung oder Verschlechterung ausging (BURROWS 1997, MILLER *et al.* 1993).

Gingen die Studienpatienten in Remission, so wurde die Therapie erst beendet, wenn jeweils drei Hautgeschabsel im monatlichen Abstand negativ waren. Dies wird auch in der Literatur empfohlen, da durch die verlängerte Therapie die Rezidivraten sinken (HAMANN *et al.* 1997).

Hunde mit generalisierter Demodikose haben oft eine sekundäre bakterielle Infektion der Haut. Dabei handelt es sich in der Regel um eine tiefe Pyodermie. Wurden auf der Zytologie ausschließlich kokkenförmige Bakterien gefunden, so wurde Cefalexin in der Standarddosierung für die Haut von 20-30 mg/kg gewählt. Der häufigste Keim auf der Haut des Hundes ist *Staphylococcus intermedius*, welcher nur selten Resistenzen gegen Cefalexin aufweist. Wurden auf der Zytologie auch stäbchenförmige Bakterien gesehen, so wurde aufgrund häufiger Resistenzen zunächst ein Resistenztest eingeleitet und daraufhin ein geeignetes Antibiotikum verwendet. Da die Therapie von tiefen Pyodermien oftmals lange Behandlungszeiten erfordert und um eine zu kurze Gabe zu vermeiden, wurde die Antibiose zunächst über vier Wochen verabreicht. Bei den Nachkontrollen wurde dann anhand von Zytologien und klinischem Bild über die Notwendigkeit weiterer Antibiotikatherapie entschieden. In den meisten anderen Studien zur Behandlung der Demodikose wurde die Therapie der Pyodermien gleich gehandhabt. Es wurden meist die gleichen Wirkstoffe in der gleichen Dosierung gewählt. Die Dauer der initialen Antibiose war allerdings oft nur drei Wochen (HOLM 2004, PARADIS & PAGE 1998, WAGNER & WENDLBERGER 2000).

38 Hunde wurden zusätzlich mit einem Shampoo gebadet. Verwendung fanden vor allem benzoylperoxidhaltige Shampoos, welche eine follicelspülende Wirkung haben sollen (z.B. Peroxyderm<sup>®</sup>, Chassot GmbH, Ravensburg, Deutschland oder Paxcutol<sup>®</sup>, Virbac, Carros, Frankreich). Da die Demodexmilben in den Haarfollikeln leben, hilft Benzoylperoxid, die abgestorbenen Milben und den Detritus zu entfernen. Außerdem hat Benzoylperoxid auch eine gute antibakterielle Wirkung und unterstützt damit gut die Therapie und Prophylaxe möglicher Pyodermien (KWOCHKA 1993, MUELLER 2002). Da Benzoylperoxid eine stark austrocknende Wirkung hat, kann es bei Hunden mit trockener Haut nicht angewendet werden. Bei diesen Hunden wurden andere

antibakterielle Shampoos verwendet. Alternativ wurde bei einem Hund die austrocknende Wirkung von Benzoylperoxid durch die anschließende Anwendung eines feuchtigkeitsspendenden Shampoos (Allermyl<sup>®</sup>, Virbac, Bad Oldesloe, Deutschland) reduziert. Wurde auf der Zytologie auch eine Hefeninfektion festgestellt, so wurde ein Shampoo gewählt, das sowohl antibakterielle als auch antimykotische Wirkung aufweist (Malaseb<sup>®</sup>, Dermcare Vet, Australia). In der Literatur wird eine unterstützende Shampootherapie, außer bei der Verwendung von Amitraz, zwar empfohlen (SCOTT *et al.* 2001), in den Therapiestudien wurden jedoch nur selten Angaben zur Verwendung von Shampoos gemacht. In einer Studie zur Evaluierung der Therapie der generalisierten Demodikose mit täglichen oralen Ivermectingaben wurde bei 19 von 20 Hunden ein benzoylperoxidhaltiges Shampoo alle 2-3 Tage verwendet (GUAGUERE 1996). Alle Hunde gingen in Remission. Der Einfluss der Shampootherapie auf die Erfolgsquote war dadurch schwer abzuschätzen. Da es sich bei dem Testprodukt um ein Spot-on-Präparat handelt, welches durch zu häufiges Baden in seiner Wirkung gegen Demodexmilben eingeschränkt werden könnte, wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss der Shampootherapie auf den Erfolg untersucht. Es lag kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,3604$ ) im Behandlungserfolg bei Hunden mit oder ohne Shampootherapie vor. Bisher gibt es noch keine Studien zur topischen Therapie der Demodikose, welche von Abhängigkeiten zwischen Shampootherapie und Erfolgsraten berichten.

#### 4. **Behandlungserfolg**

Insgesamt 60 Hunde nahmen an der Studie teil, wovon 53 Hunde die Studie beendeten. Vier Hunde mussten aus persönlichen Gründen der Besitzer frühzeitig aus der Studie genommen werden. Zwei Hunde wurden auf Wunsch der Besitzer euthanasiert, davon einer aufgrund eines Lymphoms. Der andere Hund zeigte schlechtes Allgemeinbefinden (Depression, Inappetenz, keinerlei Hinweis auf neurologische Symptome), worauf die Besitzer den Hund bei einem unbekanntem Tierarzt ohne weitere Untersuchungen euthanasieren ließen. Ein Hund starb über Nacht. Zählt man einige Studien zur Therapie der Demodikose zusammen, so wurden 813 Hunde behandelt, wovon 15 % aus verschiedenen Gründen frühzeitig

aus der Studie genommen werden mussten, euthanasiert wurden oder nach Remission nicht mehr überwacht werden konnten (MUELLER 2004). Auch wenn man berücksichtigt, dass in der vorliegenden Studie einige Hunde noch keine zwölf Monate in Remission sind, so scheint die momentane Verlustrate von 12 % gut mit der Literatur zu korrelieren.

Von den 53 Hunden gingen 25 (47 %) Hunde in vollständige Remission. Dieses Ergebnis ist bei weitem schlechter als in anderen Studien angegeben und wird in den Kapiteln 6 und 7 im Detail diskutiert.

Von den zehn adulten Hunden gingen drei in Remission, von den 43 juvenilen Hunden 22. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Remissionsraten von juvenilen und adulten Hunden vor ( $p = 0,2036$ ). In der Literatur wird häufig davon ausgegangen, dass adulte Hunde schlechter therapierbar sind als juvenile (MUELLER 2004). So wurden z.B. die Daten zweier Studien mit Milbemycinoxim miteinander verglichen und juvenile Hunde hatten signifikant ( $p = 0,004$ ) höhere Heilungsraten als adulte (MILLER *et al.* 1993). Fasst man mehrere Amitraz-Studien zusammen, so stehen Heilungsraten von 69 % ( $n = 621$ ) bei juvenilen Hunden gegenüber 32 % ( $n = 72$ ) bei adulten Hunden (MUELLER 2004). Doch in Studien mit Ivermectin oder Moxidectin wie auch in der vorliegenden Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Dies lässt vermuten, dass diese beiden Wirkstoffe bei adulten Hunden eine bessere Wirkung erzielen. Aufgrund der geringen Anzahl adulter Hunde in der vorliegenden Studie sollte diese Vermutung jedoch noch durch eine Studie mit höherer Patientenzahl belegt werden.

Die Behandlungsdauer bis zum ersten negativen Hautgeschabsel variierte zwischen vier und 32 Wochen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer war 12,6 Wochen. In den in der Literatur angegebenen Studien zur Therapie der generalisierten Demodikose mit der täglichen Verabreichung von Ivermectin, Milbemycinoxim oder Moxidectin lag die durchschnittliche Behandlungsdauer bis zum ersten negativen Hautgeschabsel zwischen 6,5 und 28 Wochen (MUELLER 2004). Damit liegt das Ergebnis dieser Studie mit 12,6 Wochen im guten Mittelfeld.

Es lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Remissionsraten bei zweiwöchiger und vierwöchiger Therapie vor ( $p = 0.6295$ ). Da Advocate<sup>®</sup> nur in vier Packungsgrößen erhältlich ist, wurde über eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von der gewichtsabhängigen Dosis spekuliert. Doch es gab keinen Unterschied zwischen der durchschnittlichen Dosis, die geheilte Hunde erhielten und der Dosis bei den Hunden, welche auf die Therapie nicht ansprachen ( $p = 0,4408$ ). Damit scheinen Dosis und Häufigkeit der Applikation zunächst keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg zu haben. Laufende Studien zeigen jedoch bessere Erfolge bei wöchentlicher Gabe, konkrete Ergebnisse stehen allerdings noch nicht zur Verfügung. Es kann sein, dass ein gewisser Dosisschwellenwert überschritten werden muss, bevor die Erfolgsquote deutlich über die hier gesehene Quote von 30-50% ansteigt.

Die durchschnittliche Milbenzahl in den Hautgeschabseln zu Beginn der Studie lag bei 28,3. Hunde, welche in Remission gingen, hatten signifikant weniger Demodexmilben als Hunde, welche nicht auf die Therapie ansprachen ( $p = 0,0322$ ). Der durchschnittliche Score aller Hunde beim ersten Besuch war 99,9. Hunde, welche in Remission gingen, hatten deutlich niedrigere Scores als die Therapieversager. Statistisch ist das Ergebnis jedoch nicht signifikant ( $p = 0,0618$ ). Advocate<sup>®</sup> scheint damit bei Hunden mit einer milder ausgeprägten klinischen Symptomatik bessere Ergebnisse zu erzielen als bei Hunden mit schwerwiegenden Symptomen. Während die klinische Symptomatik bereits in einigen Studien als Parameter herangezogen wurde, ist diese Studie die erste, welche die exakten Milbenzahlen zum Zeitpunkt der Diagnose als prognostischen Faktor mit heranzieht. Hierbei wurde, im Vergleich zu anderen Studien, nicht nur zwischen positiven und negativen Hautgeschabseln unterschieden, sondern ein genau definiertes Auszählverfahren ein Durchschnittswert der Hautgeschabsel ermittelt.

Bei 31 Hunden konnte zu Beginn der Studie eine Pyodermie nachgewiesen werden. Hunde mit Pyodermie waren signifikant häufiger therapieresistent als Hunde ohne Pyodermie ( $p = 0,0131$ ). In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass die Immunsuppression bei Hunden mit generalisierter Demodikose durch Auftreten einer Pyodermie und steigende Milbenzahlen deutlich stärker wurde (BARRIGA *et al.* 1992, MOJZISOVA *et al.* 1998, PAULIK *et al.* 1996b).

In einigen Studien wurden Angaben zu Rezidiven innerhalb von zwölf Monaten nach Eintreten der Remission gemacht. Fasst man diese Daten zusammen, so erlitten 7 % von 485 Hunden, welche mit Amitraz in Remission gingen, einen Rückfall, mit täglichem systemischen Ivermectin 21 (21 %) von 102 Hunden, mit Milbemycinoxim sogar 41 (29 %) von 143 Hunden (MUELLER 2004). Zur täglichen systemischen Verabreichung von Moxidectin wurde nur in einer Studie eine Überwachungszeit von zwölf Monaten durchgeführt. Hier erlitt ein Hund (6 %) von 16 Hunden in Remission ein Rezidiv (BURROWS 1997). In der vorliegenden Studie traten bislang noch keine Rezidive auf. Doch da zum momentanen Zeitpunkt nur elf von 25 Hunden über mindestens zwölf Monate beobachtet werden konnten, kann zur echten Rezidivrate noch keine genaue Aussage getroffen werden. Doch die Ergebnisse deuten daraufhin, dass die Rezidivraten nach der Therapie mit Moxidectin und Amitraz niedriger sind, als solche mit systemisch verabreichtem Ivermectin oder Milbemycinoxim. Eine Beobachtungszeit von einem Jahr wird durchgeführt, da während dieser Zeit die Rezidivraten am höchsten sind. Dennoch können auch danach noch Rezidive auftreten (SCOTT *et al.* 2001). Fasst man die Daten von vier Studien zusammen, welche die Hunde über zwei Jahre oder länger auf Rezidive beobachtet haben, so erlitten sechs (19 %) von 32 Hunden einen Rückfall (MUELLER 2004).

Keiner von insgesamt 53 Hunden zeigte in dieser Studie durch Advocate<sup>®</sup> verursachte Nebenwirkungen. Aufgrund einer bereits veröffentlichten Studie zur Evaluierung von topischem Moxidectin, in welcher nur einer von 30 Hunden Nebenwirkungen in Form von Erbrechen zeigte, welche nicht eindeutig durch Advocate<sup>®</sup> hervorgerufen wurden, korreliert das Ergebnis dieser Studie mit der Literatur.

## 5. Vergleich mit einer weiteren Advocate<sup>®</sup>-Studie

Advocate<sup>®</sup> wurde bereits in einer weiteren Studie mit 73 Hunden mit generalisierter Demodikose zur Therapie verwendet (HEINE *et al.* 2005). 30 dieser Hunde wurden alle 4 Wochen mit Advocate<sup>®</sup> behandelt. Die Mindestdosis betrug 2,5 mg/kg Moxidectin. 32 Hunde wurden zum Vergleich täglich mit 0,5-1,0 mg/kg (Demodikose mit geringem Schweregrad) oder 1-2mg/kg (schwerwiegende Demodikose) Milbemycinoxim oral behandelt. Die Studie war



verblindet. Die Erfolgsrate der Advocate<sup>®</sup>-Gruppe war mit 87,9 % vergleichbar mit der der Milbemycinoxim-Gruppe mit 86,7 %. Nur ein Hund der Advocate<sup>®</sup>-Gruppe zeigte eine Nebenwirkung in Form von Erbrechen, wobei dieses Symptom auch andere Ursachen gehabt haben könnte. In der Milbemycinoxim-Gruppe zeigten hingegen sieben Hunde Nebenwirkungen in Form von Durchfall und/oder neurologischen Symptomen (HEINE *et al.* 2005).

Die Erfolgsrate der Advocate<sup>®</sup>-Gruppe von 87,9 % war deutlich höher als die der vorliegenden Studie (47 %). Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Behandlungserfolge könnte in den verschiedenen Behandlungsprotokollen liegen. In beiden Studien wurde dann von Remission gesprochen, wenn die tiefen Hautgeschabsel negativ waren. In der vorliegenden Studie galt ein Hautgeschabsel als negativ, wenn keine Demodexmilben mehr gefunden werden konnten. Dabei spielten Beinbewegungen keine Rolle. In der Vergleichsstudie hingegen wurde dann von negativen Hautgeschabseln ausgegangen, wenn keine Beinbewegungen mehr unter dem Mikroskop gesehen werden konnten. Es wurde jedoch nicht festgelegt, wie lange jede Milbe unter dem Mikroskop begutachtet werden sollte. Außerdem können Beinbewegungen bei adulten Milben, jedoch nur schwer bei Nymphenstadien beurteilt werden. Weitere mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Behandlungserfolge können in der Auswahl der Patienten liegen. In der vorliegenden Studie wurden Patienten aus dermatologischen Überweisungszentren eingeschlossen, deren Krankheitsgrad möglicherweise hochgradiger war als der typischerweise in einer Kleintierpraxis gesehene.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass schwere Fälle von Demodikose schwieriger zu therapieren sind, als geringgradige Fälle. In beiden Studien wurde ein Wert angegeben, welcher den Schweregrad der Läsionen der Haut der einzelnen Patienten wiedergab. In der Vergleichsstudie wurde jeweils ein Wert von null (nicht vorhanden) bis drei (hochgradig) für sieben Parameter (Erythem, Komedonen, Hyperkeratose, Seborrhoe, Schuppen, Alopezie, Läsionen tiefer oder oberflächlicher Pyodermie) angegeben. Die Werte wurden zum „demodex-induced skin lesions score“ (DSLS) addiert und ein Höchstwert von 21 war möglich. Der durchschnittliche Wert lag bei 8,83 (entspricht 42 % des Höchstwertes). Außerdem wurde das Ausmaß der Läsionen in Prozent der Körperoberfläche angegeben (DBSA). Der Durchschnittswert war 32,3 %. In der

vorliegenden Studie wurde der klinische Score angegeben. Im Gegensatz zu der Vergleichsstudie wurden Werte von null (nicht vorhanden) bis sechs (hochgradig) für fünf verschiedene Parameter und für insgesamt 36 Körperbereiche vergeben. Die Addition aller Werte brachte dann einen möglichen dermatologischen Score von null bis 864. Der durchschnittliche Score lag bei 110,7 (entspricht 13 % des Höchstwertes). Dabei erscheint der Schweregrad der Läsionen bei der Vergleichsstudie (42 %) zunächst höher als der der vorliegenden Studie (13 %). Doch da der DSLS jeweils für die gesamte Körperoberfläche angegeben wurde und in keinem Verhältnis zur Körperoberfläche stand, ist die Interpretation sehr schwer. Hat z.B. ein Hund ein sehr hochgradiges, aber lokal begrenztes Erythem, so ist die Angabe eines Gesamt-Erythem-Wertes von null bis drei sehr schwierig und wird von Betrachter zu Betrachter variieren. Da es sich bei der Studie um eine Multizentrumstudie mit 25 verschiedenen Zentren handelte und die Tierärzte überwiegend nicht ausschließlich dermatologisch tätig waren, ist der DSLS vorsichtig zu interpretieren. Je nach Erfahrung des jeweiligen Tierarztes im Bereich caniner dermatologischer Erkrankungen wird der Schweregrad der klinischen Symptomatik unterschiedlich eingeschätzt. Ein Vergleich der Ausprägung der Symptome der Patienten in den beiden Studien ist aus den genannten Gründen schwierig.

Der in der vorliegenden Studie verwendete Score ist an einen etablierten Score zur Beurteilung von atopischer Dermatitis angelehnt, der in vielen Veröffentlichungen verwendet und auch schon validiert wurde (OLIVRY 2007). Auch hierbei werden bestimmten Läsionen Schweregrade in Form von Zahlenwerten (von null bis sechs) zugeordnet. Der Unterschied zur Vergleichsstudie liegt darin, dass diese Werte für insgesamt 36 verschiedene Körperareale einzeln angegeben und anschließend summiert werden. Dadurch ist eine genauere Evaluierung möglich. Außerdem wurden zur Beurteilung in dieser Studie ausschließlich Tierärzte mit dermatologischer Zusatzausbildung herangezogen. Durch diese Vorgehensweisen sollte in der vorliegenden Studie eine nachvollziehbare Beurteilung der klinischen Symptomatik ermöglicht werden.

Das Durchschnittsalter der Advocate<sup>®</sup>-Gruppe der Vergleichsstudie lag mit drei Jahren über dem der Hunde der vorliegenden Studie mit 2,2 Jahren. Leider wurden keine Daten zur genauen Altersverteilung angegeben. Auch fehlen die Daten zur Anzahl von juvenilen und adulten Hunden. Mit einem

Durchschnittsalter von drei Jahren ist allerdings von einigen adulten Tieren auszugehen. Leider fehlen auch Angaben zu Diagnose und Therapie von Primärerkrankungen der adulten Tiere.

## 6. Vergleich von Advocate<sup>®</sup> mit anderen Therapien

Fasst man die zur Therapie der Demodikose durchgeführten Studien zusammen, so sind Behandlungen mit Amitraz (wöchentliche bis zweiwöchentliche Waschungen mit 0,025 – 0,05 % Amitraz), Ivermectin (300-600 µg/kg täglich oral), Milbemycinoxim (2mg/kg täglich oral) oder Moxidectin (400 µg/kg täglich oral) erfolgsversprechend. Auch Doramectin scheint in Form von Injektionen (wöchentlich 600 µg/kg subkutan) eine gute Wirkung zu zeigen. Zur Wirkung von Amitraz-Halsbändern, Muramyldipeptiden, Closantel, Deltamethrin, Vitamin E sowie pflanzlichen und homöopathischen Wirkstoffen kann anhand des heutigen Wissensstands noch keine fundierte Aussage getroffen werden. Die fehlende Wirksamkeit von Ivermectin in Form von topischer Lösung oder von wöchentlichen subkutanen Injektionen von Ivermectin oder Lufenuron wurde bereits anhand der Studien gezeigt. Aus diesem Grund wird auf die zuletzt genannten Präparate im Folgenden nicht weiter eingegangen (MUELLER 2004).

In Deutschland sind Amitraz und Advocate<sup>®</sup> die einzigen zur Therapie der caninen Demodikose zugelassenen Präparate. Amitraz erzielt mit Behandlungserfolgen bis zu 100 % sehr gute Ergebnisse. MUELLER fasste 2004 alle aussagekräftigen Studien zur Amitraztherapie zusammen. Von insgesamt 586 Hunde konnten 77 % mit verschiedenen Behandlungsprotokollen geheilt werden und blieben über mindestens zwölf Monate in Remission (MUELLER 2004). Dieser Behandlungserfolg ist bei weitem höher als der in der vorliegenden Studie. Auch wenn die Erfolgsraten in der vorliegenden Advocate<sup>®</sup>-Studie nicht so hoch waren wie die mit Amitraz, so stellt Advocate<sup>®</sup> eine gute Alternative dar, denn es ist weit weniger aufwändig in der Anwendung und ruft weniger Nebenwirkungen hervor. Außerdem sollten mittel- und langhaarige Hunde vor der Behandlung mit Amitraz geschoren werden (MUELLER 2004), wozu viele Besitzer nur ungern zustimmen. Amitraz sollte nicht auf die Schleimhäute gelangen, doch Hunde mit

Demodikose zeigen häufig Läsionen im Augen- und Mundbereich, so dass mit einer ausreichenden Therapie auch an diesen Stellen der Kontakt mit den Schleimhäuten kaum vermieden werden kann. Aus den genannten Gründen ist Amitraz zwar eine gut wirksame, aber sehr unangenehme und aufwändige Art der Therapie. Auch mit Amitraz ist die Behandlungsdauer oft sehr lang. So variierte die Behandlungsdauer in einer Studie mit einer Erfolgsrate von 35 % mit zweiwöchentlichen Waschungen zwischen acht und 40 Wochen (SCOTT & WALTON 1985). Der Behandlungserfolg wird stark beeinflusst durch die Bereitschaft des Besitzers, diese oft langwierige Therapie zuverlässig durchzuführen. Die geringe Belastung des Besitzers durch eine Therapie mit Advocate<sup>®</sup> gegenüber der mit Amitraz wird die Bereitschaft zur Therapie in einigen Fällen steigern. Zusammengefasst sollte in Deutschland in gering- bis mittelgradigen Demodikose-Fällen zunächst Advocate<sup>®</sup> zur Therapie verwendet werden. In schwerwiegenden Fällen sollte allerdings zwischen Amitraz und Advocate<sup>®</sup> abgewogen werden.

In drei Studien wurde bereits die orale Verabreichung von Moxidectin in einer täglichen Dosierung von 200-400 µg/kg getestet (BENSIGNOR & CARLOTTI 1998, BURROWS 1997, WAGNER & WENDLBERGER 2000). Insgesamt gingen 77 % (n = 52) in Remission. Drei (6 %) von 52 Hunden zeigten Nebenwirkungen, davon zwei Hunde Ataxie und ein Hund Lethargie, Inappetenz und Erbrechen. Die Therapie wurde bei diesen Hunden abgebrochen. Damit traten mit der systemischen Therapie mehr Nebenwirkungen auf, als mit der topischen Applikation in der vorliegenden Studie (keine Nebenwirkungen) und in der Vergleichsstudie (3 %) (HEINE *et al.* 2005). Zusammengefasst erzielt die orale Gabe von Moxidectin zwar bessere Erfolge, es besteht aber eine höhere Gefahr von Nebenwirkungen. Aufgrund der Zulassungsbestimmungen muss in Deutschland in jedem Fall zunächst Advocate<sup>®</sup> angewendet werden (Arzneimittelgesetz §56a, Abs. 1). Laufende Studien mit wöchentlicher Gabe des Moxidectin Spot-ons zeigen eine höhere Erfolgsquote, genaue Ergebnisse stehen allerdings noch nicht zur Verfügung.

Wie Moxidectin ist auch Ivermectin ein makrozyklisches Lakton. In Deutschland ist Ivermectin nicht zur Anwendung beim Hund zugelassen. Erst nach erfolgloser Behandlung mit Amitraz, Moxidectin und Milbemycinoxim ist eine Umwidmung

möglich (Arzneimittelgesetz §56a, Abs. 2). Ivermectin ist in seiner Wirkungsweise dem Moxidectin sehr ähnlich. Es ist allerdings weniger lipophil, so dass es sich weniger im Fettgewebe anreichern kann und kürzere Persistenz im Körper aufweist, als das Moxidectin (ALVINERIE *et al.* 1998, VANAPALLI *et al.* 2002). So untersuchte eine Studie die Wirksamkeit von Ivermectin-Lösung zum topischen Auftragen für Rinder zur Behandlung der caninen Demodikose. 1,5 mg/kg in Form einer 0,5 %igen Lösung wurde über drei bis sechs Monate dreimal wöchentlich Hunden mit chronischer generalisierter Demodikose aufgetragen. Nur zwei von zwölf Hunden hatten nach drei bzw. fünf Monaten negative Hautgeschabsel, hiervon erlitt einer der Hunde zwei Monate nach Therapieabbruch einen Rückfall (PARADIS & PAGE 1998). Die schlechten Erfolgsergebnisse dieser Studie können durch die geringere Lipophilie des Ivermectins und der damit verbundenen kürzeren Persistenz im Körper bedingt sein. Andere mögliche Erklärungen wären eine zu geringe systemische Verfügbarkeit der topischen Lösung, eine zu niedrige Dosis oder eine Kombination dieser Möglichkeiten. Aufgrund der besseren Lipophilie des Moxidectins ist die topische Verabreichung möglich. Die Therapie generalisierter Demodikose mit täglicher oraler Verabreichung von Ivermectin in Dosen von 300-600 µg wurde in sieben Studien evaluiert. Von 103 Hunden erlangten 79 % für mindestens zwölf Monate Remission (MUELLER 2004). Auch diese Erfolgsrate ist besser als die der vorliegenden Studie (47 %). Bei der Anwendung gegenüber Ivermectin bei Hunden sollte aber das neurotoxische Potential von Ivermectin bedacht werden. So wurde bei Collies und verwandten Rassen eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation am MDR1-Gen nachgewiesen, welche zu einer Überempfindlichkeit auf Ivermectin führt. Diese nt230 (del4) MDR1-Mutation führt zum Verlust eines P-Glycoproteins (P-gp). Seine Funktion liegt in einer protektiven Aktivität, indem es einige Medikamente, unter anderem Ivermectin und Moxidectin, vom Hirngewebe zurück in das Kapillarlumen befördert (CHAUDHARY & RONINSON 1991, CORDON-CARDO *et al.* 1989, THIEBAUT *et al.* 1987). In Deutschland ist ein auf PCR basierender Test verfügbar, welcher anhand von EDTA-Blut eine Mutation am MDR1-Gen nachweisen kann (GEYER *et al.* 2005b). Dieser Test sollte bei den genannten Rassen stets vor Therapiebeginn durchgeführt werden.

Moxidectin und Ivermectin gehören beide den makrozyklischen Laktonen an und führen im Falle einer Toxikose zu ähnlichen zentralnervösen Symptomen wie Depression, Ataxie, Somnolenz, Mydriasis, Salivation, Tremor, Hyperthermie bis hin zu Koma oder Tod (FASSLER *et al.* 1991, HADRICK *et al.* 1995, HOPKINS *et al.* 1990, HOPPER *et al.* 2002, TRANQUILLI *et al.* 1991). Allerdings ist Moxidectin sicherer als Ivermectin. Dies ist dadurch zu erklären, dass Ivermectin ein starkes P-gp-Substrat ist, Moxidectin hingegen ein schwächeres (DUPUY *et al.* 2001, GRIFFIN *et al.* 2005). Eine Blindstudie an Ivermectin-empfindlichen Collies berichtet bereits über die bessere Verträglichkeit von Moxidectin gegenüber Ivermectin. 21 Collies wurden mit einem Spot-on-Präparat mit gleicher Wirkstoff-Zusammensetzung wie Advocate<sup>®</sup> in einer erhöhten Dosierung von 4-6,5 mg/kg Moxidectin behandelt. Keiner der Hunde zeigte Anzeichen einer Toxikose (PAUL *et al.* 2004). In einer weiteren Blindstudie zur Sicherheit von Moxidectin wurde Ivermectin-empfindlichen Collies Moxidectin oral verabreicht. 24 Hunde wurden in 4 Gruppen aufgeteilt und erhielten 30 µg/kg, 60 µg/kg, 120 µg/kg Moxidectin oder Placebo. Keiner der Hunde zeigte Symptome (PAUL *et al.* 2000). Aufgrund der höheren Sicherheit sollte Advocate<sup>®</sup> auch unabhängig der Zulassungsbestimmungen in Deutschland stets dem Ivermectin zur Therapie der Demodikose vorgezogen werden.

Sollte mit den zugelassenen Medikamenten keine Heilung der Hunde erreicht werden, so kann aufgrund der hohen Erfolgsaussichten auf Ivermectin *per os* umgestellt werden. Vor der Therapie sollte zur Sicherheit ein Test auf das Vorliegen eines MDR1-Gendefektes durchgeführt werden und die Dosis in den ersten Behandlungstagen langsam gesteigert werden.

Die Wirksamkeit von Milbemycinoxim gegen Demodexmilben wurde bereits in mehreren klinischen Studien mit aussagekräftigen Studienprotokollen belegt. Dosierungen von > 1,5 mg/kg erzielten bei 43 (61 %) von 71 Hunden Remission über mindestens zwölf Monate (MUELLER 2004). Erst nach erfolgloser Therapie mit Amitraz und Advocate<sup>®</sup> darf zur Behandlung der Demodikose auf Milbemycinoxim umgestellt werden. In Deutschland ist der Wirkstoff nicht als Monotherapie verfügbar. Er muss aus Italien bezogen werden (Interceptor<sup>®</sup>, Novartis Consumer Health Inc, Lincoln, USA). Dieses Medikament ist sehr teuer und die oft monatelange Therapie ist für viele Besitzer, besonders von großen Hunden, nicht bezahlbar.

Die Wirksamkeit von Doramectin zur Therapie der caninen Demodikose wurde bislang in einer Studie getestet (JOHNSTONE 2002). Auch der Behandlungserfolg in dieser Studie ist bei weitem höher als der in der vorliegenden Studie. Doch es müssen zunächst weitere Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Doramectin in der Behandlung der caninen Demodikose durchgeführt werden, bevor dieser Wirkstoff als Routinebehandlung in der täglichen Praxis empfohlen werden kann.

## 7. Zusammenfassung

Die Heilungsraten von Amitraz-Waschungen (77 %) sind mit denen von täglichen oralen Gaben von Milbemycinoxim hoher Dosierung (61 %), Ivermectin (79 %) und Moxidectin (77 %) vergleichbar. In der vorliegenden Studie konnten mit dem Moxidectin Spot-on Erfolge von 33 % bei vierwöchigen Therapieintervallen und 36 % bei zweiwöchigen Therapieintervallen erzielt werden. Insgesamt gingen 47 % von 53 Hunden in Remission. Aufgrund der Zulassungsbestimmungen müssen in Deutschland zur Behandlung der caninen Demodikose zunächst Amitraz und Advocate<sup>®</sup> angewendet werden. Der Schweregrad der Erkrankung kann durch den dermatologischen Score und durch die Milbenzahl gut eingeschätzt werden und sollte bei der Entscheidung zwischen diesen beiden Medikamenten mit einbezogen werden. Bis die Erfolgsquoten der wöchentlichen Therapie mit Advocate<sup>®</sup> bekannt sind, sollte in sehr schweren Fällen aufgrund der geringeren Wirkung von Advocate<sup>®</sup> alle 2-4 Wochen zunächst Amitraz gewählt werden. Erst nach erfolgloser Therapie mit beiden Medikamenten kann auf systemische und nicht zugelassene Medikation, wie z.B. Ivermectin oder Milbemycinoxim, umgestellt werden.

## VI. Zusammenfassung

Die Demodikose ist eine häufige Hauterkrankung des Hundes. Sie ist gekennzeichnet durch eine übermäßige Vermehrung von Demodexmilben. Man unterscheidet die lokalisierte und die generalisierte Form der Demodikose. Während die lokalisierte Form der Demodikose nur an wenigen Hautstellen auftritt und meist spontan in Remission geht, ist die generalisierte Form eine ernst zu nehmende Erkrankung und erfordert eine intensive Therapie. Bei der generalisierten Demodikose unterscheidet man abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens zwischen juveniler und adulter Demodikose. Die juvenile Form ist meistens genetisch bedingt, die adulte Form bricht meist aufgrund einer immunsupprimierenden Primärursache aus.

Symptome der Demodikose sind Alopezie, Erythem, Komedone, folliculäre Hyperkeratose, Follikulitis und Seborrhoe mit Schuppen- und Krustenbildung. Außerdem kann eine periphere Lymphadenopathie gesehen werden. Die Demodikose kann sehr leicht anhand von tiefen Hautgeschabseln, Trichogrammen und/oder Biopsien diagnostiziert werden.

Die generalisierte Demodikose erfordert oft monatelange Therapie. In Deutschland ist neben Amitraz seit 2005 mit Advocate<sup>®</sup> ein weiteres Präparat auf dem Markt, welches zur Behandlung der caninen Demodikose zugelassen ist. Advocate<sup>®</sup> ist ein Kombinationspräparat aus Moxidectin und Imidacloprid, welches topisch auf den Nacken des Hundes aufgetragen wird.

Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Advocate<sup>®</sup> in der Behandlung von Hunden mit generalisierter Demodikose.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 60 Hunde mit generalisierter Demodikose mit Advocate<sup>®</sup> in zwei- oder vierwöchentlichen Abständen behandelt. Bakterielle Sekundärinfektionen wurden anhand von Hautzytologien und klinischem Bild diagnostiziert und mit einem geeigneten Antibiotikum behandelt. Zusätzlich wurden bei einigen Hunden unterstützende Shampootherapien durchgeführt. Den Besitzern von adulten Hunden wurde zur



Abklärung möglicher Primärursachen geraten. Die Hunde wurden in Abständen von je 4 Wochen bei den Dermatologen vorgestellt. Anhand des klinischen Scores und der durchschnittlichen Milbenanzahl wurde der Behandlungserfolg überprüft. Eine Veränderung beider Werte um bis zu 10 % wurde als unverändert definiert. Eine Erhöhung von einem oder beiden Werten um mehr als 10 % galt als Verschlechterung, eine Erniedrigung um mehr als 10 % als Verbesserung. Sollte ein Wert erniedrigt und der andere erhöht sein, so galt das Ergebnis als Verschlechterung. Bei Verschlechterung oder zwei Monaten Behandlungsdauer ohne Veränderung wurde die Behandlung mit Advocate® im Falle von vierwöchiger Therapie auf alle zwei Wochen erhöht oder im Falle von zweiwöchentlicher Therapie beendet. Ging der Hund in Remission, so wurde die Therapie erst beendet, wenn drei monatliche Hautgeschabsel hintereinander negativ waren.

Insgesamt 60 Hunde mit generalisierter Demodikose wurden mit dem Testprodukt in zwei- oder vierwöchentlichen Abständen behandelt. 53 Hunde beendeten die Studie, darunter waren zehn adulte und 43 juvenile Hunde. Vier Hunde mussten aus Zeitmangel der Besitzer frühzeitig aus der Studie genommen werden, zwei Hunde wurden euthanasiert und ein Hund starb aus studienunabhängigen Gründen über Nacht.

Von den 53 Hunden, welche die Studie beendeten, gingen 25 (47 %) Hunde in vollständige Remission, davon waren drei Hunde adult und 22 juvenil. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen der Remissionsrate von juvenilen und adulten Hunden vor ( $p = 0,2036$ ).

Die Behandlungsdauer bis zum ersten negativen Hautgeschabsel variierte zwischen vier und 32 Wochen. Die mittlere Behandlungsdauer war 12,6 Wochen. Die Hunde wurden mit zwei verschiedenen Behandlungsprotokollen behandelt. 27 Hunde (Gruppe A) wurden zunächst in vierwöchigen Abständen mit Advocate® behandelt. Neun (33 %) dieser Hunde gingen mit dieser Therapie in Remission, sieben (26 %) erst nach Umstellung auf die zweiwöchentliche Therapie. 26 Hunde (Gruppe B) wurden von Beginn an in zweiwöchentlichen Abständen mit Advocate® behandelt. Neun (35 %) dieser Hunde gingen in Remission.

Alter, Dosis, Häufigkeit der Applikation und Shampootherapie hatten keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg. Bei Hunden mit niedrigerem Score ( $p =$

0,0618) und geringeren Milbenzahlen ( $p = 0,0191$ ) zu Beginn der Studie sowie bei Hunden ohne einer sekundären Pyodermie ( $p = 0,0131$ ) wurden bessere Behandlungserfolge erzielt.

Diese Studie zeigt, dass das Testprodukt Advocate<sup>®</sup> schlechtere Erfolge erzielt als einige andere Therapien. Doch bei Hunden mit mild ausgeprägter Symptomatik stellt es aufgrund der einfachen Anwendung und der geringen Nebenwirkungen eine gute Alternative dar.

## VII. Summary

Demodicosis is a common skin disease of the dog. It is characterized by abnormal proliferation of demodectic mites. Two forms are recognized, a localized form and a generalized form. The localized form occurs as one to several small, circumscribed areas and resolves spontaneously while the generalized form is a severe skin disease in need of aggressive treatment. Dependant on the age of onset, there is a differentiation between juvenile and adult onset demodicosis. The juvenile form is caused by a genetic defect, adult onset demodicosis frequently occurs secondary to immunosuppression.

Typical lesions of demodicosis are alopecia, erythema, comedones, follicular hyperkeratosis, folliculitis and seborrhea with scaling and crusting. A peripheral lymphadenopathy may also be seen. Demodicosis can be easily diagnosed by deep skin scrapings, trichograms and/or biopsies.

Generalized demodicosis often requires treatment over several months. Since 2005 a new treatment modality (Advocate<sup>®</sup>) has been licensed for the treatment of canine demodicosis. Advocate<sup>®</sup> is a spot-on-combination of moxidectin and imidacloprid.

The aim of this study was the evaluation of Advocate<sup>®</sup> in the treatment of canine generalized demodicosis.

In this study 60 dogs with generalized demodicosis were treated every two or four weeks with Advocate<sup>®</sup>. Secondary bacterial infections were diagnosed by cytologies and clinical examination and treated with suitable antibiotics. Some dogs were also treated with shampoo therapy. Search for primary diseases was recommended to the owners of adult dogs. The dogs were examined by clinicians every four weeks. Improvement or deterioration was determined by clinical scores and mite numbers. Improvement of both parameters up to 10 % was defined as no change. Increase of one or both parameters over 10 % was defined as deterioration, decrease as improvement. If one parameter was increased, the other decreased, it was considered a deterioration. Deterioration or lack of improvement

within two months in case of monthly treatment led to fortnightly application. Dogs that were treated fortnightly already were excluded from the study and considered treatment failures. If a dog went into remission, treatment was discontinued after three negative skin scrapings on two subsequent visits.

60 Dogs entered this study and were treated every two or four weeks with Advocate<sup>®</sup>. 53 dogs concluded the study, ten of those were adults, 43 were juveniles. Four dogs were lost to follow up, two were euthanized, one dog died. Of the 53 dogs concluding this study 25 (47 %) went into remission, three of those were adults, 22 juveniles. There was no statistical significant difference between remission rates of juveniles and adults ( $p = 0,2036$ ).

Time until remission varied from four to 32 weeks, the average time was 12.6 weeks. The dogs were treated with two different protocols. 27 dogs (group A) were first treated every four weeks with Advocate<sup>®</sup>. Nine (33 %) of these dogs went into remission, seven (26 %) after changing therapy to fortnightly treatments. 26 dogs (group B) were treated every two weeks from the beginning. Nine (35 %) of these dogs went into remission.

Age, dose, frequency of application and shampootherapy had no influence on the remissionrate. A better response to treatment was seen in dogs with low clinical scores ( $p = 0,0618$ ), low mite numbers ( $p = 0,0191$ ) and no pyoderma ( $p = 0,0131$ ) at the beginning of the study.

This study shows lower success rates with Advocate<sup>®</sup> compared to some other treatments. But because of the easy way of application and the rare occurrence of adverse effects it might be a good treatment for dogs with mild clinical symptoms.

### VIII. Literaturverzeichnis

1. Alvinerie M, Escudero E, Sutra JF, Eeckhoutte C, Galtier P. The pharmacokinetics of moxidectin after oral and subcutaneous administration to sheep. *Veterinary Research* 1998;29(2):113-118.
2. Ard JW. Successful treatment of generalized demodicosis. *Modern Veterinary Practice* 1975;56(7):482.
3. Baker BB, Stannard AA, Yaskulski SG, Hirsh DC. Evaluation of topical application of ronnel solution for generalized demodicosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1976;168(12):1105-1107.
4. Barriga OO, Al Khalidi NW, Martin S, Wyman M. Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1992;32(1-2):37-46.
5. Barta O, Waltman C, Oyekan PP, McGrath RK, Hribernik TN. Lymphocyte transformation suppression caused by pyoderma--failure to demonstrate it in uncomplicated demodectic mange. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 1983;6(1):9-18.
6. Beal MW, Poppenga RH, Birdsall WJ, Hughes D. Respiratory failure attributable to moxidectin intoxication in a dog. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1999;215(12):1813-1817, 1806.
7. Bennett DG. Clinical pharmacology of ivermectin. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1986;189(1):100-104.
8. Bensignor E, Carlotti D. Moxidectin in the treatment of generalized demodicosis in dogs: a pilot study: 8 cases. In: Kwochka KW, Willemsse T, Von Tscharner C, editors. *Advances in Veterinary Dermatology*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998. p. 554-555.
9. Bettenay SV, Mueller RS. Skin scrapings and skin biopsies. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 388-391.
10. Bloomquist JR. Chloride channels as tools for developing selective insecticides. *Archive of Insect Biochemical Physiology* 2003;54(4):145-156.
11. Burg RW, Miller BM, Baker EE, Birnbaum J, Currie SA, Hartman R, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1979;15(3):361-367.

12. Burkett G, Frank LA, Bailey EM, Schmeitzel LP, Kania SA. Immunology of dogs with juvenile-onset generalized demodicosis as determined by lymphoblastogenesis and CD4:CD8 analysis. *Journal of Veterinary Allergy and Clinical Immunology* 1996;4(2):46-52.
13. Burrows A. Evaluation of the clinical efficacy of two different doses of moxidectin in the treatment of generalized demodicosis in the dog. In: Science Meeting of the Australian College of Veterinary Scientists; 1997; Sydney; 1997.
14. Bussieras J, Chermette R. Amitraz and canine demodicosis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1986;22(6):779-782.
15. Carlotti DN, Bourdeau P, Guaguere E, Fougeron J, Fontaine J, Fauvel E, et al. Therapy of generalized demodicosis with variable oral doses of milbemycin oxime in 88 dogs. In: Kwochka KW, Willemse T, Von Tscherner C, editors. *Advances in Veterinary Dermatology*. Oxford: Butterworth Heinemann; 1998. p. 583-584.
16. Caswell JL, Yager JA, Parker WM, Moore PF. A prospective study of the immunophenotype and temporal changes in the histologic lesions of canine demodicosis. *Veterinary Pathology* 1997;34(4):279-287.
17. Chaudhary PM, Roninson IB. Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell* 1991;66(1):85-94.
18. Chen C. A short-tailed demodectic mite and *Demodex canis* infestation in a Chihuahua dog. *Veterinary Dermatology* 1995;6(4):227-229.
19. Chesney CJ. Short form of *Demodex* species mite in the dog: occurrence and measurements. *Journal of Small Animal Practice* 1999;40(2):58-61.
20. Corbett R, Banks K, Hinrichs D, Bell T. Cellular immune responsiveness in dogs with demodectic mange. *Transplantation Proceedings* 1975;7(4):557-559.
21. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* 1989;86(2):695-698.
22. Cullen LK, Reynoldson JA. Effects of amitraz on nerve conduction and neuromuscular transmission in anaesthetised dogs. *Research in veterinary science* 1990;48(2):162-164.

23. Das SS. Efficacy of Pestoban aerosol spray in treatment of canine demodocosis. *Journal of Veterinary Parasitology* 1993;7(1):67-69.
24. Das SS. Efficacy of 'Maggacite', an indigenous preparation against demodocosis in dogs and its comparison with deltamethrin. *Indian Veterinary Journal* 1998;75(2):157-158.
25. Day MJ. An immunohistochemical study of the lesions of demodicosis in the dog. *Journal of Comparative Pathology* 1997;116(2):203-216.
26. Desch CE, Hillier A. *Demodex injai*: A new species of hair follicle mite (Acari: Demodecidae) from the domestic dog (Canidae). *Journal of Medical Entomology* 2003;40(2):146-149.
27. Duclos DD, Jeffers JG, Shanley KJ. Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1994;204(4):616-619.
28. Dupuy J, Larrieu G, Sutra JF, Eeckhoutte C, Alvinerie M. Influence of verapamil on the efflux and metabolism of <sup>14</sup>C moxidectin in cultured rat hepatocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2001;24(3):171-177.
29. Egerton JR, Ostlind DA, Blair LS, Eary CH, Suhayda D, Cifelli S, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B1a component. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1979;15(3):372-378.
30. Farmer H, Seawright AA. The use of amitraz (N1-(2,4-dimethylphenyl)-N-[(2,4-dimethylphenyl)imino]-methyl]-N-methylmethanimidamide) in demodocosis in dogs. *Australian Veterinary Journal* 1980;56(11):537-541.
31. Fassler PE, Tranquilli WJ, Paul AJ, Soll MD, DiPietro JA, Todd KS. Evaluation of the safety of ivermectin administered in a beef-based formulation to ivermectin-sensitive Collies. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1991;199(4):457-460.
32. Figueiredo C, Viana JA, Curi PR. Clinical evaluation of the effect of vitamin E in the treatment of generalized canine demodicosis. In: Ihrke PJ, Mason IS, White SD, editors. *Advances in Veterinary Dermatology*. Oxford: Pergamon Press; 1993. p. 247-261.
33. Folz SD, Henke CL, Kakuk TJ, Rector DL, Conder GA. Long-term use of amitraz in treating chronic generalized demodicosis. *Modern Veterinary Practice* 1985;66(4):241-243.

34. Fondati A. Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis in adult dogs. *Veterinary Dermatology* 1996;7(2):99-104.
35. Franc M, Soubeyroux H. Le traitement de la démodécie du chien par un collier à 9% d'amitraz. *Revue de Médecine Vétérinaire* 1986;137(8-9):583-586.
36. Gaafer S, Greeve J. Natural transmission of *Demodex canis* in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1966;148:1043.
37. Garfield RA, Reedy LM. The use of oral milbemycin oxime (Interceptor) in the treatment of chronic generalized canine demodicosis. *Veterinary Dermatology* 1992;3(6):231-235.
38. Geyer J, Doring B, Godoy JR, Leidolf R, Moritz A, Petzinger E. Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2005a;28(6):545-551.
39. Geyer J, Doring B, Godoy JR, Moritz A, Petzinger E. Development of a PCR-based diagnostic test detecting a nt230(del4) MDR1 mutation in dogs: verification in a moxidectin-sensitive Australian Shepherd. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2005b;28(1):95-99.
40. Gilbert PA, Griffin CE, Rosenkrantz WS. Serum vitamin E levels in dogs with pyoderma and generalized demodicosis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1992;28(5):407-410.
41. Griffin J, Fletcher N, Clemence R, Blanchflower S, Brayden DJ. Selamectin is a potent substrate and inhibitor of human and canine P-glycoprotein. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2005;28(3):257-265.
42. Guaguere E. La démodécie du chien adulte - A propos de 22 cas. *Pratique Médicale and Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 1991;26(5):411-419.
43. Guaguere E. Démodécie féline: étude rétrospective de 9 cas. *Pratique Médicale and Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 1993;28(1):31-36.
44. Guaguere E. Traitement de la démodécie généralisée du chien par l'ivermectine: à propos de 20 cas. *Pratique Médicale and Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 1996;31(1):33-40.
45. Guaguere E. Efficacy of daily oral ivermectin treatment in 38 dogs with generalized demodicosis: a study of relapse rates. In: Kwochka KW,



- Willemse T, Von Tscharnner C, editors. *Advances in Veterinary Dermatology*. Oxford: Butterworth Heinemann; 1998. p. 453-454.
46. Hadrick MK, Bunch SE, Kornegay JN. Ivermectin toxicosis in two Australian shepherds. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1995;206(8):1147-1150; discussion 1150-152.
  47. Hamann F, Wedell H, Bauer J. Zur Demodikose des Hundes. *Kleintierpraxis* 1997;42:745-754.
  48. Healey MC, Gaafar SM. Demonstration of reaginic antibody (IgE) in canine demodectic mange: an immunofluorescent study. *Veterinary Parasitology* 1977a;3(2):107-119.
  49. Healey MC, Gaafar SM. Immunodeficiency in canine demodectic mange. I. Experimental production of lesions using antilymphocyte serum. *Veterinary Parasitology* 1977b;3(2):121-140.
  50. Heine J, Krieger K, Dumont P, Hellmann K. Evaluation of the efficacy and safety of imidacloprid 10% plus moxidectin 2.5% spot-on in the treatment of generalized demodicosis in dogs: results of a European field study. *Parasitology Research* 2005;97 Suppl 1:89-96.
  51. Henpf Olschewski C, Olschewski CH. *Hat jeder hautgesunde Hund Demodexmilben? Histologische Untersuchung von Hautproben*. Berlin: Freie Universitaet Berlin; 1988.
  52. Hillier A. A new species of Demodex mite in the dog: a case report. In: *Annual Members`Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and the American College of Veterinary Dermatology*; 1997; Nashville, Tennessee; 1997. p. 118-119.
  53. Hillier A, Desch CE. Large-bodied Demodex mite infestation in 4 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2002;220(5):623-627.
  54. Hirsh DC, Baker BB, Wiger N, Yaskulski SG, Osburn BI. Suppression of in vitro lymphocyte transformation by serum from dogs with generalized demodicosis. *American Journal of Veterinary Research* 1975;36(11):1591-1595.
  55. Holm B. Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis in the dog: a retrospective study of 40 cases (1993-1995). In: Kwochka KW, Willemse T, Von Tscharnner C, editors. *Advances*

- in Veterinary Dermatology. Oxford: Butterworth Heinemann; 1998. p. 582-583.
56. Holm B. Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995-2000). *Veterinary Dermatology* 2004;15:369-376.
  57. Holm BR, Rest JR, Seewald W. A prospective study of the clinical findings, treatment and histopathology of 44 cases of pyotraumatic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2004;15(6):369-376.
  58. Hopkins KD, Marcella KL, Strecker AE. Ivermectin toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1990;197(1):93-94.
  59. Hopper K, Aldrich J, Haskins SC. Ivermectin toxicity in 17 collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2002;16(1):89-94.
  60. Houston DM, Parent J, Matushek KJ. Ivermectin toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1987;191(1):78-80.
  61. Hsu WH, Schaffer DD. Effects of topical application of amitraz on plasma glucose and insulin concentrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1988;49(1):130-131.
  62. Hugnet C, Bruchon-Hugnet C, Royer H, Bourdoiseau G. Efficacy of 1.25% amitraz solution in the treatment of generalized demodicosis (eight cases) and sarcoptic mange (five cases) in dogs. *Veterinary Dermatology* 2001;12:89-92.
  63. Hugnet C, Buronfosse F, Pineau X, Cadore JL, Lorgue G, Berny PJ. Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1996;57(10):1506-1510.
  64. Johnstone IP. Doramectin as a treatment for canine and feline demodicosis. *Australian Veterinary Practitioner* 2002;32(3):98-103.
  65. Kamboj DS, Singh KB, Avtar S, Rajesh M, Nauriyal DC. Studies on the therapeutic efficacy of amitraz, deltamethrin and ivermectin on canine demodicosis. *Indian Veterinary Journal* 1993;70(1):61-64.
  66. Kennel OC, Prince R, Garnier R. Four cases of amitraz poisoning in humans. *Veterinary and Human Toxicology* 1996;38:28-30.
  67. Knottenbelt MK. Chronic otitis externa due to *Demodex canis* in a Tibetan Spaniel. *Veterinary Record* 1994;135:409-410.

68. Kraiss A. Zur Proliferationsfähigkeit von Lymphozyten demodikosekranker Hunde bei immunzellstimulierender Therapie. Tierärztliche Praxis 1987;15(1):63-66.
69. Kraiss A, Gothe R. Demodikosetherapie mit Muramyl dipeptide und Amitraz. Kleintierpraxis 1983;28(8):425-426, 429-430.
70. Krawiec DR, Gaafar SM. Studies on the immunology of canine demodicosis. Journal of the American Animal Hospital Association 1980;16(5):669-676.
71. Kwochka KW. Mites and related disease. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice 1987;17(6):1263-1284.
72. Kwochka KW. Demodicosis. In: Griffin CE, Kwochka KW, McDonald KM, editors. Current Veterinary Dermatology. St. Louis: Mosby Year Book; 1993. p. 72-84.
73. Kwochka KW, Kunkle GA, Foil CO. The efficacy of amitraz for generalized demodicosis in dogs: a study of two concentrations and frequencies of application. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 1985;7(1):8-17.
74. Lemarie SL, Horohov DW. Evaluation of interleukin-2 production and interleukin-2 receptor expression in dogs with generalized demodicosis. Veterinary Dermatology 1996;7(4):213-219.
75. Lemarie SL, Hosgood G, Foil CS. A retrospective study of juvenile- and adult-onset generalized demodicosis in dogs (1986-91). Veterinary Dermatology 1996;7(1):3-10.
76. Lewis DT, Merchant SR, Neer M. Ivermectin toxicosis in a kitten. Journal of the American Veterinary Medical Association 1994;205(4):584-586.
77. Leydig F. Über Haarsackmilben und Krätzmilben; 1859.
78. Losson B, Benakhla A. Efficacité du closantel dans le traitement de la gale demodectique du chien. Annales de Medecine Veterinaire 1980;124(7):521-526.
79. Martin RJ. Modes of action of anthelmintic drugs. Veterinary Journal 1997;154(1):11-34.
80. Mason KV. A new species of demodex mite with *D. canis* causing canine demodecosis: a case report. Veterinary Dermatology 1993;4(1):37.

81. Mealy KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001;11:727-733.
82. Mealy KL, Bentjen SA, Waiting DK. Frequency of the mutant *MDR1* allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of Collies from the northwestern United States. *American Journal of Veterinary Research* 2002;63:479-481.
83. Medleau L, Ristic Z, McElveen DR. Daily ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology* 1996;7(4):209-212.
84. Medleau L, Willemse T. Efficacy of daily amitraz therapy for refractory, generalized demodicosis in dogs: two independent studies. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1995;31(3):246-249.
85. Miller WH, Scott DW, Cayatte SM, Buerger RG, Bagladi MS. Clinical efficacy of increased dosages of milbemycin oxime for treatment of generalized demodicosis in adult dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995;207:1581-1584.
86. Miller WH, Scott DW, Wellington JR, Panic R. Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of generalized demodicosis in adult dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1993;203:1426-1429.
87. Mojzisojva J, Paulik S, Bajova V, Baranova D. The immunomodulatory effect of levamisole with the use of amitraz in dogs with uncomplicated generalized demodicosis. *Veterinary Medicine- Czech* 1997;42(10):307-311.
88. Mojzisojva J, Paulik S, Bajova V, Baranova D, Hipikova V. Studies on the immunology of canine demodicosis. In: Kwochka KW, Willemse T, Von Tscharner C, editors. *Advances in Veterinary Dermatology*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998.
89. Mueller RS. *Dermatologie Made Easy - Das Handbuch für die Kleintierpraxis*. Babenhausen: Beate Egnor Vet Verlag; 2000.
90. Mueller RS. Topical dermatological therapy. In: Maddison JE, Page SW, Church D, editors. *Small Animal Clinical Pharmacology*. London: W.B. Saunders; 2002. p. 535-545.
91. Mueller RS. Treatment protocols for demodicosis: An evidence-based review. *Veterinary Dermatology* 2004;15:75-89.

92. Mueller RS, Bettenay SV. Milbemycin oxime in the treatment of canine demodicosis. *Australian Veterinary Practitioner* 1995;25(3):122-126.
93. Mueller RS, Bettenay SV. A proposed new therapeutic protocol for the treatment of canine mange with ivermectin. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1999a;35(1):77-80.
94. Mueller RS, Bettenay SV. An unusual presentation of canine demodicosis caused by a long-bodied *Demodex* mite in a Lakeland Terrier. *Australian Veterinary Practitioner* 1999b;29:128-131.
95. Mueller RS, Hastie K, Bettenay SV. Daily oral ivermectin for the treatment of generalised demodicosis in 23 dogs. *Australian Veterinary Practitioner* 1999;29:132-136.
96. Muller GH. Amitraz treatment of demodicosis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1983;19:435-441.
97. Nayak DC, Tripathy SB, Dey PC, Biswal S, Parida GS. Therapeutic efficacy of some homeopathic preparations against experimentally produced demodicosis in canines. *Indian Veterinary Journal* 1998;75(4):342-344.
98. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, Safra N, Broman KW, Slatkin M, et al. Breed distribution and history of canine *mdr1-1Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 2004 Aug 10; 2004. p. 11725-11730.
99. Nutting WB. Host-parasite relations: Demodicidae. *Acarologie* 1965;7:301-317.
100. Nutting WB, Desch CE. *Demodex canis*: redescription and reevaluation. *The Cornell veterinarian* 1978;68(2):139-149.
101. O'Callaghan M, Moore E, Ford GE. Helminth and arthropod parasites from dogs and cats in South Australia. *Australian Veterinary Practitioner*;14(4):159-161.
102. Olivry T., Marsella R, Iwasaki T, Mueller RS Validation of CADESI-03, a Severity Scale for Clinical Trials Enrolling Dogs with Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2007; 18:78-86.
103. Olivry T, Mueller RS, Nuttall T, Favrot C, Prelaud P, Determination of CADESI 03 thresholds for increasing severity levels of canine atopic dermatitis, *Veterinary Dermatology* 2008, 19:115-119

104. Ostlind DA, Cifelli S, Lang R. Insecticidal activity of the anti-parasitic avermectins. *Veterinary Record* 1979;105(8):168.
103. Owen LN. Transplantation of canine osteosarcoma. *European Journal of Cancer* 1969;5(6):615-620.
106. Owen R. Lectures on the comparative anatomy and physiology of the intervertebrate animals. London Bd. 1843:251-252.
107. Paradis M. New approaches to the treatment of canine demodicosis. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* 1999;29(6):1425-1436.
108. Paradis M, Laperriere E. Efficacy of daily ivermectin treatment in a dog with amitraz-resistant, generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology* 1992;3(2):85-88.
109. Paradis M, Page N. Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of chronic generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology* 1998;9(1):55-59.
110. Paul AJ, Hutchens DE, Firkins LD, Borgstrom M. Dermal safety study with imidacloprid/moxidectin topical solution in the ivermectin-sensitive collie. *Veterinary Parasitology* 2004;121(3-4):285-291.
111. Paul AJ, Tranquilli WJ, Hutchens DE. Safety of moxidectin in avermectin-sensitive collies. *American Journal of Veterinary Research* 2000;61(5):482-483.
113. Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, Todd KS, Jr., DiPietro JA. Clinical observations in Collies given ivermectin orally. *American Journal of Veterinary Research* 1987;48(4):684-685.
113. Paulik S, Mojzisojva J, Bajova V, Baranova D, Paulikova I. Evaluation of canine lymphocyte blastogenesis prior and after in vitro suppression by dog demodicosis serum using ethidium bromide fluorescence assay. *Veterinary Medicine (Praha)* 1996a;41(1):7-12.
114. Paulik S, Mojzisojva J, Bajova V, Baranova D, Paulikova I. Lymphocyte blastogenesis to concanavalin A in dogs with localized demodicosis according to duration of clinical disease. *Veterinary Medicine (Praha)* 1996b;41(8):245-249.
115. Pulliam JD, Seward RL, Henry RT et al. . Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Veterinary Medicine* 1985;80:33-40.

116. Reddy NRJ, Rao PM. Epidemiological investigation of localised demodicosis in dogs: a possibility of spontaneous recovery. *Livestock Adviser* 1992;17(8):28-33.
117. Ristic Z, Medleau L, Paradis M, White Weithers NE. Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995;207(10):1308-1310.
118. Rock DW, DeLay RL, Gliddon MJ. Chemistry, Pharmacology and Safety: moxidectin. In Vercruyse J, Rew RS: *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. CABI Publishing, Wallingford, UK, 2002;75-96.
119. Roulet A, Puel O, Gesta S, Lepage JF, Drag M, Soll M, et al. *MDR1*-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *European Journal of Pharmacology* 2003;460(2-3):85-91.
120. Roy S, Ghosh RC, Sen SK. Therapeutic evaluation of amitraz against canine demodicosis. *Indian Veterinary Journal* 1992;69(8):750-751.
121. Sako S. Studies on canine demodicosis: Examination of the oral-internal infection, intrauterine infection and infection through the respiratory tract. *Japanese Journal of Parasitology* 1964;11:499.
122. Saridomichelakis M, Koutinas A, Papadogiannakis E, Papazachariadou M, Liapi M, Trakas D. Adult-onset demodicosis in two dogs due to *Demodex canis* and a short-tailed demodectic mite. *Journal of Small Animal Practice* 1999;40(11):529-532.
123. Sasaki Y, Kitagawa H, Murase S, Ishihara K. Susceptibility of rough-coated Collies to milbemycin oxime. *Japanese Journal of Veterinary Science* 1990;52(6):1269-1271.
124. Schnieder T. *Veterinärmedizinische Parasitologie*. Parey Verlag, Stuttgart; 2006: 51.
125. Schwassmann M, Kunkle GA, Hepler DI, Lewis DT. Use of lufenuron for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology* 1997;8(1):11-18.
126. Scott DW, Farrow BRH, Schultz RD. Studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1974;10(3):233-244.
127. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. *Small animal dermatology*. 6th ed. Philadelphia: W B Saunders; 2001.

128. Scott DW, Schultz RD, Baker EB. Further studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1976;12(2):203-213.
129. Scott DW, Walton DK. Experiences with the use of amitraz and ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1985;21:535-541.
130. Shipstone M. Generalised demodicosis in dogs, clinical perspective. *Australian Veterinary Journal* 2000;78(4):240-242.
131. Shirk ME. The efficacy of amitraz in treatment for demodectic mange: a field study. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician* 1983;78(7):1059-1062.
132. Shoop WL, Mrozik H, Fisher MH. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Veterinary Parasitology* 1995;59(2):139-156.
133. Sikovec J. Demodicosis and sarcoptic mange in the dog; therapy trials with phoxim (Sebacil). *Veterinary Medical Review* 1983;2:172-177.
134. Simon G. Über eine in den den Kranzen und normalen Haarsäcken des Menschen lebende Milbe. *Mullers Archive* 1842:218-237.
135. Snowden NJ, Helyar CV, Platt SR, Penderis J. Clinical presentation and management of moxidectin toxicity in two dogs. *Journal of Small Animal Practice* 2006;47(10):620-624.
136. Sushma C, Khahra SS, Nauriyal DC, Chhabra S. Efficacy of ivermectin and moxidectin in treatment of ectoparasitic infestation in dogs. *Indian Journal of Veterinary Medicine* 2001;21(2):91-92.
137. Takiguchi Y, Mishima H, Okuda M, Terao M, Aoki A, Fukuda R. Milbemycins, a new family of macrolide antibiotics: fermentation, isolation and physico-chemical properties. *The Journal of antibiotics (Tokyo)* 1980;33(10):1120-1127.
138. Tamura Y, Kawamura Y, Inoue I, Ishino S. Scanning electron microscopy description of a new species of *Demodex canis* spp. *Veterinary Dermatology* 2001;12(5):275-278.
139. Tanigawara Y. Role of P-glycoprotein in drug disposition. *Therapeutic drug monitoring* 2000;22(1):137-140.
140. Tapp T, Muse R, Rosenkrantz WS. Efficacy of alternate day oral ivermectin in the treatment of generalized demodicosis. In: Annual Meeting of the



- American Academy of Veterinary Dermatology/American College of Veterinary Dermatology; 1998; San Antonio; 1998. p. 25.
141. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1987;84(21):7735-7738.
  142. Tranquilli WJ, Paul AJ, Todd KS, Jr. Assessment of toxicosis induced by high-dose administration of milbemycin oxime in Collies. *American Journal of Veterinary Research* 1991;52:1170-1172.
  143. Tulk A. *Demodex folliculorum*. *Annals and Magazine of Natural History* 1844;13:75-76.
  144. Vanapalli SR, Hung YP, Fleckenstein L, Dzimianski MT, McCall JW. Pharmacokinetics and dose proportionality of oral moxidectin in beagle dogs. *Biopharmaceutics & drug disposition* 2002;23(7):263-272.
  145. Wagner R, Wendlberger U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes* spp., *Demodex* spp. and *Psoroptes* spp. mites. *Veterinary Parasitology* 2000;93:149-158.
  146. Wilkie BN, Markham RJF, Hazlett C. Deficient cutaneous response to PHA-P in healthy puppies from a kennel with a high prevalence of demodicosis. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 1979;43(4):415-419.
  147. Yathiraj S, Rai MT, Reddy NRJ, Muralidhar A, Upendra HA. Treatment of demodicosis in canines with ivermectin. *Indian Veterinary Journal* 1991;68(8):784-786.

## **IX. Anhang**

### **Anhang 1:**

#### **STUDY PROTOCOL**

Treatment of canine generalised demodicosis with imidacloprid 10 % + moxidectin 2.5 % spot-on (ADVOCATE®) –  
a multi-centered clinical study

#### **OBJECTIVES**

To evaluate the efficacy of ADVOCATE® (imidacloprid 10%/Moxidectin 2.5%) Spot-on in the treatment of canine generalized demodicosis in a long-term multi-center study.

#### **BACKGROUND**

ADVOCATE® is approved in EU countries for the treatment of Demodicosis in dogs. Efficacy studies conducted prior to approval demonstrated ADVOCATE® to be efficient in the treatment of demodicosis under field and laboratory study conditions when applied on a monthly basis for 2 to 4 treatments. These studies monitored patients for a period of four months. Demodicosis is known as a complex disease involving both parasitologic and immunologic components. For this reason, relapses are frequent and can be observed in clinically cured dogs long after the end of the treatment.

#### **STUDY PARTICIPANTS**

Study Sponsor  
Bayer Health Care, Animal Health  
51368 Leverkusen

Sponsor Representative  
Josef Heine

Principal Investigator  
Ralf Müller  
Medizinische Kleintierklinik  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Veterinärstr. 13  
80539 München

*Investigators Belgium*  
Dr. Luc Beco Dip ECVD, Avenue reine Astrid 104, Spa 4900, Belgium  
Jacques Fontaine DMV Dip ECVD, 425 av Brugmann, B1180 Bruxelles, Belgium

*Investigators Canada*  
Manon Paradis DVM, MVSc, Dipl. ACVD  
Department of Clinical Sciences, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal, C.P. 5000, St-Hyacinthe, Québec, Canada J2S 7C6

*Investigators France*  
Dr. Emmanuel Bensignor Dip ECVD, Rue Mare Pavee 6, Cesson Sevigne 35510, France,  
Dr. Eric Guaguere, DipECVD, Avenue de Dunkerque 598, Lomme 59160, France

*Investigators Germany*

Dr. Monika Linek, Tierärztliche Spezialisten, Brunnenkoppel 1, 22041 Hamburg  
Dr. Christine Löwenstein, Tierärztliche Klinik für Kleintiere  
- Bereich Dermatologie - Im Langgewann 9, 65719 Hofheim

*Investigators Switzerland*

Dr. Petra Roosje Dip ECVD, Universität Bern, Länggasstr. 122, 3001 Bern, Schweiz

*Investigators Italy*

Dr. Chiara Noli, DipECVD, Starda Madonna 58, Peveragno (CN) 12016, Italien

## STUDY DESIGN

The study will be a non-controlled field study with dermatology practices in Austria, Belgium, France, Germany, Switzerland and North America (Canada). Patients included in the study will be treated at a 4 week intervals with ADVOCATE<sup>®</sup> until 4 weeks after parasitological and clinical remission is achieved, based on monthly skin scrapings and dermatological examinations. Patients will be followed for 12 months following clinical and parasitological remission.

One hundred dogs with generalised demodicosis will be included in the study. Prior to inclusion, owners will be educated about the study and sign a consent form if they are interested in participating (Appendix 1).

### Inclusion Criteria

Dogs of any breed, bodyweight and either sex demonstrating parasitic and clinical evidence of generalised demodicosis.

Diagnosis must be confirmed with three positive deep skin scrapings from the worst affected sites showing at least 3 *Demodex canis* mites on a total of three skin scrapings or a biopsy revealing multiple *Demodex* mites in at least two follicles. Generalised demodicosis will be defined as affecting more than 4 small areas (< 100 cm<sup>2</sup>) on the body, affecting more than 100 cm<sup>2</sup> in at least one area, or affecting at least one paw (pododemodicosis).

### Exclusion Criteria

Puppies less than 7 weeks old, dogs weighing less than 1 kg, pregnant or lactating females, dogs with leishmaniasis or dogs treated with anti-ectoparasitic or glucocorticoid therapy during the study period are excluded from the study. Glucocorticoids must be discontinued at the beginning of the study, if the patient received a short course of anti-inflammatory doses of prednisolone (<0.5mg/kg/day for less than 4 weeks) in the month prior to the study. If higher doses or longer courses were administered, corticosteroids must be discontinued 4 weeks prior to the inclusion in the study.

### Post-Inclusion Removal Criteria

Dogs showing a worsening of the demodicosis may be removed from the study on the judgement of the investigator in order to allow alternative treatment. These dogs will be assessed as treatment failures.

Worsening of the underlying systemic disorder.  
Serious deviations from the protocol.

### Diagnostics

A complete history form (Appendix 2) will be completed at the first visit.

Three skin scrapings will be obtained from the worst affected sites scraping an area of 1 cm<sup>2</sup> with an oily scalpel blade in direction of hair growth until capillary bleeding is observed. The skin is squeezed during the procedure to assist in surfacing of the mites. Scrapings are evaluated microscopically, and adults, larvae, nymphs and eggs counted up to a maximum of 30 each, thereafter the number ">30" will be recorded.

Three impression smears are also taken from the worst affected sites by pressing a slide firmly onto the skin, heat fixation and staining with DiffQuik. If significant amounts of cocci and/or inflammatory cells are observed, routine antimicrobial therapy will be dispensed as described below under Treatment. If rods are predominating, a swab will be obtained for culture and sensitivity and antibiotics dispensed as per results of sensitivity testing.

The results of the physical examination, skin scrapings, and cytology are recorded (Appendix 3) and a lesion score is determined according to a standardized index (Appendix 4).

Dogs with adult-onset demodicosis (older than 2 years at onset of disease) will undergo a work-up for underlying diseases consisting of a general blood screen, urinalysis and radiographs of the thorax and abdomen at the initial visit and a urine cortisol-creatinine ratio and a T4/TSH assay at the first or second revisit as appropriate. Treatment will be as indicated in the individual patient.

### Treatment

All dogs will receive a spot-on containing 10 % imidacloprid and 2.5 % moxidectin (ADVOCATE<sup>®</sup>) once every 4 weeks (+/- 2 days) applied between the shoulder blades according to package insert.

Based on cytological examination described above, dogs will receive appropriate antibacterial therapy with cefalexin at 20-30 mg/kg twice daily.

Immunosuppressive drugs and additional ectoparasitocidal drugs are not permitted during the study. Antipruritic drugs such as fatty acid therapy and antihistamines are only permitted if they have been administered regularly prior to the trial, and will be given at the same dose and frequency for the duration of the trial. Topical glucocorticoids will not be permitted. Drugs with no known ectoparasitic or immunosuppressive activity (such as medications for cardiac diseases, neurologic disorders, i.e. epilepsy, or anti-diabetic medications) are permitted.

Dogs may be shampooed prior to the monthly administration of the ADVOCATE<sup>®</sup> treatment and thereafter as needed during treatment period. However, shampooing is not permitted in the 48 hours following ADVOCATE<sup>®</sup> administration. In the follow-up period, there are no limitations on shampoo therapy.

If there is .....

- a parasitological and clinical remission at two consecutive 4 week intervals the dog will be judged "cured". Subsequently the dog owner will be contacted monthly by telephone for another 12 months and relapses will be recorded and treated similarly with ADVOCATE<sup>®</sup>.
- a relapse within the 12 months follow up period the dog will be treated again similarly with ADVOCATE<sup>®</sup>.
- a second relapse the dog will be judged as treatment failure and the study will end for this particular dog.
- no improvement in clinical skin affections and/or the number of mites seen on skin scrapings at two subsequent visits or deterioration occurs, the dog will receive

ADVOCATE<sup>®</sup> every two weeks. If again there is no improvement in clinical skin affections and the number of mites seen on skin scrapings at two subsequent visits, the dog will be classified as treatment failure and the study will end for this particular dog.

- no remission of mites and clinical skin affection after 12 months of treatment, the dog will be classified as treatment failure and the study will end for this particular dog

### Clinical Evaluation & Observation

Every month, dogs will be reevaluated. In addition to parasitological, clinical, physical and cytological examination, photographic documentation will be made at each visit. Digital pictures of the worst affected areas will be obtained with a file size of 3-4 mB in a jpeg format, labeled: lastname\_dogname\_day\_month\_year.

At least three skin scrapings will be taken from the sites previously sampled, if other sites are affected worse, up to three additional skin scrapings will be obtained from these sites. Impression smears from the three worst affected sites will be evaluated for bacteria and inflammatory cells.

If skin scrapings are mite positive, ADVOCATE will be applied and further antibiotics will be dispensed if appropriate. Recheck will be scheduled for approximately four weeks later.

If skin scrapings are mite negative and physical examination reveals no evidence of demodicosis (comedones, papules, pustules, scales, crusts, alopecia), the spot on will be discontinued after a further two treatments.

After 2 consecutive mite negative skin scrapings and no evidence of clinical demodicosis the dog will be judged "cured". Subsequently the dog owner will be contacted monthly by telephone for another 12 months and any relapses will be recorded and treated similarly.

If clinical signs and the number of mites and immature stages do not improve for 2 subsequent visits or if the dog deteriorates, the dog will receive ADVOCATE<sup>®</sup> fortnightly. If again there is no improvement in clinical skin affections and the number of mites seen on skin scrapings at two subsequent visits, the dog will be classified as treatment failure and the study will end for this particular dog. If either mite numbers decrease or if clinical signs improve without concurrent other change, treatment will be continued for that patient. If clinical signs and the number of mites and immature stages do not improve for 2 subsequent visits or if the dog deteriorates on treatments every two weeks, the patient will be classified as treatment failure and the study will end for this particular dog. Antiparasitical therapy for Demodex will be changed accordingly.

If there are no inflammatory cells or insignificant numbers of bacteria seen on impression smears, antimicrobial therapy will be discontinued. If there is still evidence of active infection but less inflammatory cells and/or bacteria compared to the first visit, the antibiotic used originally will be continued for another 4 weeks. If clinical and cytological deterioration is detected on the revisit, a culture and sensitivity will be taken and the antibacterial therapy changed as per results of the sensitivity testing.

Results of the examinations will be recorded on the examination sheet (Appendix 3) and the sheet will be faxed (or emailed) to the study centre in Munich.

Study endpoints are complete clinical and microscopic remission for 12 months after last application of ADVOCATE<sup>®</sup> for dogs responding to treatment without a relapse during the follow-up. If a relapse occurs in the follow-up period, dogs will be treated again with ADVOCATE<sup>®</sup> and end point for these patients is a second 12 months follow-up or a second recurrence of mites and of clinical signs due to demodicosis.

Owners will be contacted by telephone on a monthly basis during the follow up period.

#### Efficacy Criteria & Evaluation

The percentage of dogs achieving remission, mean times to parasitological and clinical remission, recurrence rate during the first 12 months after last application of the drugs and recurrence rate after second treatment (if applicable) will be determined separately in juvenile and adult-onset demodicosis patients and compared with data obtained for previous therapies by a recent evidence-based review.

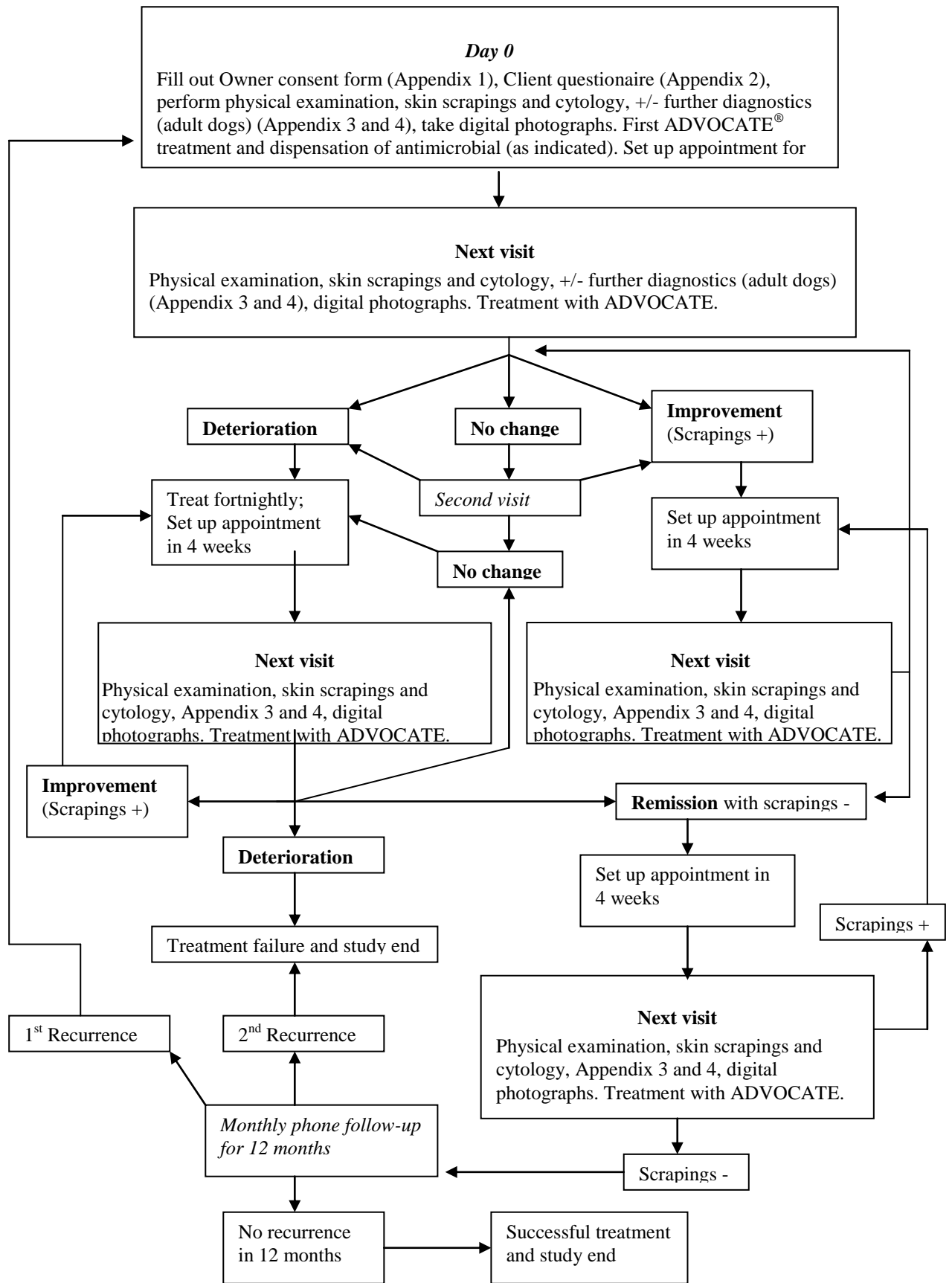
#### STUDY SCHEDULE

Each dog will receive a monthly ADVOCATE® Spot-on application until 4 weeks after cure (i.e. parasitological and clinical remission), as evidenced by physical examination and two consecutive series of negative skin scrapings obtained at 4-week intervals.

For each dog in parasitological remission, a phone call to the dog's owner will be performed every month up to one year after the last treatment, in order to check if relapse has occurred.

In case of any clinical suspicion mentioned by the owner, an examination will be performed.

**Anhang2:** Flow chart for handling of dogs



**Anhang 3:****Appendix 1 – Consensus Form for Inclusion in the Study to Evaluate  
ADVOCATE<sup>®</sup> for Generalized Demodicosis****OWNER CONSENT AGREEMENT**

I agree to enter my animal into the study to evaluate ADVOCATE<sup>®</sup> for the treatment of canine generalised demodicosis. I understand that my animal will be entered into a clinical trial. The treatment regimen my pet will receive consists of a daily antibiotic usually effective against the secondary bacterial infection and a spot-on monthly registered for the treatment of demodicosis.

I have been informed and understand the potential risks (local irritation at the site of application of the spot on and diarrhoea or vomition with the antibiotics) and benefits of the treatment (improvement of clinical signs up to complete remission) and agree to cooperate to the best of my ability with specific requirements. I agree to administer the antibiotics as prescribed and the spot-on monthly and to present my animal for reexamination every month until remission as required. I also am aware, that I will be called once monthly for one year after treatment has ended.

The costs for the repeated examinations, skin scrapings, initial antibiotics and antiparasiticial treatment will be covered by a research grant and all owners and patients that complied for the duration of the study will receive a reimbursement for these moneys. If there is no improvement with therapy within 2 months, my dog will be receiving other drugs as required, but these will not be covered by the study. In addition, the grant does not cover work-up for underlying diseases in adult dogs or their treatment.

---

Signed

Date

---

Witnessed

Date



**Anhang 4:**

## Appendix 2 - Client Questionnaire

Name of owner: \_\_\_\_\_

Name of dog: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_

Breed: \_\_\_\_\_ o M o MC o F o FS

At what age was this condition first noticed? \_\_\_\_\_

Has there ever been any previous dermatitis?  Yes  NoWhat (if anything) causes a worsening of symptoms?  
\_\_\_\_\_What helps?  
\_\_\_\_\_**Home details:**

Do you have any other pets - and if so how many? \_\_cats \_\_dogs \_\_birds \_\_other

Do you know of any relative of this pet that has skin problems?  Yes  NoHave there been any other illnesses?  
\_\_\_\_\_**Bathing and fleas:**

Does bathing: \_\_\_\_\_ help \_\_\_\_\_ worsen \_\_\_\_\_ make no difference

How often do you prefer to bath your pet?  weekly  monthly  rarelyWhat is the current flea treatment on this pet?  
\_\_\_\_\_Is flea treatment used on other pets?  
\_\_\_\_\_**Medication:**

If previous medications have been used, do you know what they were? \_\_Yes \_\_No

If yes, were they:  shampoos  rinses  injections  tablets  ointmentsLast tablet given (date): \_\_\_\_\_ Response:  none  some  goodLast injection given: (date): \_\_\_\_\_ Response:  none  some  good

Have any of the following been observed?

**Symptoms?** sores  scabs  dandruff  hair loss  odour  hives  redness sweating  ear problems  watery eyes  "heat"  weight loss weight gain  vomiting  diarrhoea  tiredness  depression increased appetite  increased thirst**Does your pet:** rub at the face  lick or chew the paws  scratch at the sides  roll on the back bite at the tail  lick the stomach area  sneeze  snort  wheeze other?

**Anhang 5:**

**Appendix 3 – Evaluation Form for Dogs in the Demodicosis Study**

Clinician's evaluation  at first visit

after 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 months

Owner's name: ..... Dog's name: .....

Clinic number: ..... Dog's weight: .....

Clinician: ..... Date: .....

Dog's condition compared to last visit:  remission  greatly improved

slightly improved  no change  deteriorated

Number of mites/immature stages on each scraping (please circle site of scrapings

below): m=mites, n=nymphs, l=larvae, e=eggs  *Demodex canis*  other 1.

..... 2. .... 3. ....

Additional skin scraping results (if needed):

1. .... 2. .... 3. ....

Cytology results (grade from 0 to 4): Cocci ..... Neutrophils/macrophages .....

Medication used in addition to spot-on:

antibiotics (please specify) .....

shampoos/rinses Type: .....  
 every  3-4 days  week  2 weeks  3 weeks  4 weeks

other medications (please specify) .....

Lesions score: .....

alopecia

papules

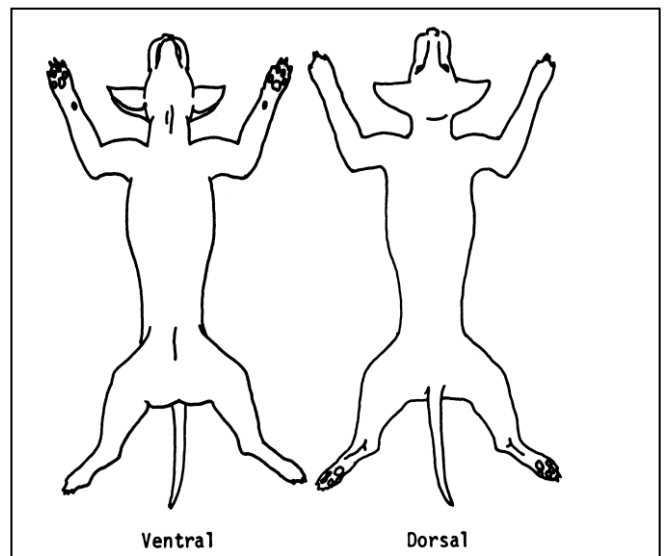
pustules

comedones

crusts

scales

Checked dated and empty Advocate® tube from treatments within visits  N/A



Comments (Adverse effects, date): .....

**Anhang 6:** Appendix 4: Scoring sheet for skin lesions

SITE \\ CLINICAL SIGNS		Erythema	Comedones/ Papules/Pustules	Follicular Casts/ Scales/ Crusts	Alopecia	TOTAL
<b>Face</b>	Periocular					
	Muzzle					
	Chin					
<b>Head</b>	Dorsal					
<b>Neck</b>	Dorsal					
	Ventral					
	Lateral	Left				
		Right				
<b>Sternum</b>						
<b>Thorax</b>	Dorsal					
	Lateral	Left				
		Right				
<b>Inguinal</b>	Left					
	Right					
<b>Abdomen</b>						
<b>Lumbar</b>	Dorsal					
<b>Flank</b>	Left					
	Right					
<b>Front Limb</b>	Left	Medial Thigh				
		Lateral Thigh				
		Carpus				
		Paw				
	Right	Medial Thigh				
		Lateral Thigh				
		Carpus				
		Paw				
<b>Hind Limb</b>	Left	Medial Thigh				
		Lateral Thigh				
		Tarsus				
		Paw				
	Right	Medial Thigh				
		Lateral Thigh				
		Tarsus				
		Paw				
<b>Perianal/Perigenital</b>						
<b>Tail</b>						
						<b>TOTAL Score</b> (864 maximum)

grade each sign at each location as follows:  
0 (none), 1 (mild), 3 (moderate), 6 (severe)

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Ralf Müller, welcher mir die Möglichkeit gab, diese Dissertation zu schreiben. Durch seine mitreißende Freude an der Arbeit wurde mein großes Interesse an der Dermatologie geweckt. Vielen Dank für die ständige Motivation und Hilfsbereitschaft! Die Arbeit hat sehr viel Spaß gemacht!

Ich danke auch Frau Professor Katrin Hartmann, welche mir ermöglichte, diese Dissertation in der Medizinischen Kleintierklinik zu erstellen.

Außerdem danke ich auch Dr. Kathrin Jaeger und Dr. Ursula Mayer, welche stets ein offenes Ohr für alle Fragen hatten.

Vielen Dank auch meinen Kollegen Kerstin Henneveld, Melanie Stehle, Nina Glos und Amelie von Voigts Rhetz. Wir waren ein tolles Team und die Zeit mit Euch in der Klinik war super!

Ich möchte auch Drs. Luc Beco, Emmanuel Bensignor, Jacques Fontaine, Eric Guaguere, Monika Linek, Christine Löwenstein, Chiara Noli, Manon Paradis und Petra Roosje danken, welche mir durch ihre Mitarbeit die große Anzahl von Patienten ermöglicht haben.

Der Firma Bayer, insbesondere Drs. Joy Olsen und Josef Heine, danke ich für die finanzielle Unterstützung des Projektes und für die freundliche Hilfestellung durch die Organisation der Treffen in Köln.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre liebevolle, ausdauernde und großzügige Unterstützung während der Zeit des gesamten Studiums und der Zeit der Anfertigung dieser Dissertation bedanken!