

Aft

Sommersymposium

„Allergien beim Kleintier“

07. Juli 2018

Tagungsort
Hörsaal der medizinischen Kleintierklinik,
Ludwig-Maximilians-Universität München
Königinstr. 16, 80539 München

Tagungsleitung
Prof. Dr. Katrin Hartmann

Symposium der Akademie für Tiergesundheit

„Allergien beim Kleintier“

PROGRAMM

Samstag, den 7. Juli 2018

10:00 Uhr

BEGRÜSSUNG UND EINFÜHRUNG

Karl-Heinz Waldmann, Hannover

Katrin Hartmann, München

Moderation: Ralf Müller, München

Nina Glos, Germering

Allergieaufarbeitung beim Hund – wie geht man vor?

Sonya Bettenay, Germering

Katzen sind keine kleinen Hunde – gibt es Unterschiede in der Allergieaufarbeitung?

Georg Lehner, Buch

Allergietests in der Kleintiermedizin – wie gut sind sie?

Stefan Unterer, München

Allergischer Durchfall – wie häufig ist er und wie geht man damit um?

Bianka Schulz, München

Allergisches Asthma – wie erkennt und therapiert man es?

12:40-13:30 Uhr

MITTAGSIMBISS

Moderation: Katrin Hartmann, München

Chiara Noli, Peveragno

Aktuelle Therapieansätze im Überblick – was ist neu, was ist alt und immer noch gut?

Monika Linek, Hamburg

Glukokortikoide zur Allergiebehandlung – gibt es etwas Neues?

Ana Rostaher, Zürich

Zyklosporin bei Allergien – obsolet oder immer noch aktuell?

Brett Wildermuth, Wiesbaden

Alternative Juckreiztherapien bei Hund und Katze – machen sie Sinn?

Ralf Müller, München

Allergen-Immuntherapie – das Beste für den Patienten?

PODIUMSDISKUSSION

Moderation: Ralf Müller, München

Diagnostik und Therapie von Allergien

ca. 17:00 Uhr Ende der Veranstaltung

Tagungsgebühr: 100 Euro (50% Ermäßigung für Studenten)

ATF-Anerkennung: 6 Stunden

Eine schriftliche Anmeldung ist erforderlich

Anmeldung und Information
Akademie für Tiergesundheit e.V.
PF 26 01 64, 53153 Bonn
Tel. 0228/318293, Fax 0228/318298
E-Mail: info@aft-online.net, Internet: www.aft-online.net

Allergieaufarbeitung beim Hund – wie geht man vor?

Nina Glos

Tierklinik, Germering

Allergien werden bei Hunden oft gesehen. Zu den häufigsten Auslösern zählen Futtermittel-, Umwelt- und Flohspeichelallergene.

Definitionen:

Canine atopische dermatitis (CAD): CAD ist eine genetisch prädisponierte entzündliche und juckende allergische Hauterkrankung mit charakteristischen klinischen Eigenschaften assoziiert mit IgE-Antikörpern, meistens gegen Umweltantigene gerichtet

Canine AD sensu lato: klinische Diagnose, evtl getriggert durch andere Faktoren (incl. Futter)

CAD sensu strictu: kein Ansprechen auf Eliminationsdiät

„**Atopic- like**“ **Dermatitis:** Entzündliche und juckende Hauterkrankung mit klinischem Bild identisch mit atopischer Dermatitis, bei der eine IgE- Antwort auf Umwelt- oder andere Allergene nicht nachgewiesen werden kann.

Futtermittelunverträglichkeit: Reaktionen eines bestimmten Individuums auf einen üblicherweise harmlosen Inhaltsstoff im Futter

Klinik

Juckreiz ist das Hauptsymptom bei allergischen Hunden. Zu Beginn ist häufig Juckreiz ohne Hautveränderungen (Pruritus sine materia) vorhanden und später kommt es durch Selbsttrauma zu Sekundärläsionen. Es gibt keine klinisch pathognomonische Präsentation für Allergien, weswegen die Diagnose immer auf dem Ausschluß von anderen juckenden Hauterkrankungen beruht. Nicht- dermatologische allergische Anzeichen beinhalten respiratorische Symptome, GIT- Symptome (14% weicher Kot, Diarrhoe, Vomit), Konjunktivitis (7%) und Otitis externe/media (16%).

Diagnose

• Ausschluß von Infektionen

Infektionen mit Bakterien, Hefepilzen, Dermatophyten und Parasiten (Flöhe, Sarcoptes Cheyletiella, Otodectes, Demodex, Läuse, Neotrombicula) sollten immer ausgeschlossen

werden. Hierfür ist eine sorgfältige klinische und dermatologische Untersuchung nötig. Weitere mögliche Tests sind Flohkamm, Zytologie, Hautgeschabsel (oberflächlich und tief), Trichogramme, Wood'sche Lampe und Pilzkultur. Häufig sind diagnostische Therapien gegen Ektoparasiten notwendig.

Für die weitere diagnostische Aufarbeitung ist eine Eliminationsdiät der nächste Schritt. Allergietests (Serumtest, Intrakutantest) dienen nicht der Diagnose einer Umweltallergie, sondern nur der Identifikation der Allergene für eine Desensibilisierung.

- **Eliminationsdiät**

Bei der Eliminationsdiät werden alle in der Vergangenheit gefütterten Eiweiße gemieden. Die Proteine der neuen Diät können daher keine klinischen Symptome auslösen. Die Auswahl der Eliminationsdiät sowie die strikte Einhaltung der Diät sind sehr wichtig. Ein einfacher Wechsel von einem Trocken- oder Nassfutter zum Nächsten ist häufig nicht von Erfolg gekrönt, weil viele kommerzielle Futtermittel gleiche Eiweiße (Proteine), Farb- und Konservierungsstoffe enthalten.

Generelle Probleme

Die Durchführung einer Eliminationsdiät kann sich oft schwieriger gestalten, als gedacht. In vielen Fällen ist die genaue Futterhistorie nicht (mehr) bekannt. Die Akzeptanz der neuen Diät ein großes Problem darstellen. Generell wissen wir so gut wie nichts über Kreuzreaktionen von Futterantigenen (z.B. bei Rind, Wild oder Ziege)

Hausgemacht versus Kommerziell

Prinzipiell wird eine Eiweiß- und eine Kohlenhydratquelle gesucht, die bisher nie gefüttert wurde. Die Verwendung von hydrolisierten Proteinen mit erniedrigter Allergenität ist ebenfalls eine Möglichkeit. Allerdings können bei Hunden trotzdem allergische Reaktionen auf das hydrolisierte Protein beobachtet werden und aus diesem Grund sollte auch eine hydrolisierte Diät keine Eiweiße beinhalten, die bereits vorher gefüttert wurden.

Sollen hausgemachte Diäten langfristig gefüttert werden, müssen sie unbedingt bedarfsgerecht balanciert werden. Besonderer Bedacht sollte bei jungen, wachsenden Tieren mit Eliminationsdiäten an den Tag gelegt werden.

Auswahl der Proteine/Kohlenhydrate

Mögliche Proteinquellen: Pferd, Känguru, Krokodil, Kaninchen, Hirsch, Elch, Ziege, Strauß

Mögliche Kohlenhydratquellen: Süßkartoffel, Pastinake, Tapioka, Kürbis

Dauer der Diät

Die Dauer der Diät steht unter anhaltender Debatte. Derzeit wird die Diät in der Regel 6-8 Wochen gefüttert.

Stolpersteine während der Diät

Wenn Besitzer es gewohnt sind Leckerli zu geben, sind Alternativen für eine erfolgreiche Diät nötig. Kleine Fleischstücken, die im Ofen getrocknet werden sind hilfreich (60-70° im Backofen für 4-6 Stunden). Viele Tabletten (z.B. Vitamine, Entwurmung, Antibiotika, NSAIDs) oder Zahnpasta sind mit Geschmacksstoffen und Proteine. Darauf sollte während einer Diät immer geachtet werden.

Provokationsprobe

Nach einer klinischen Besserung der Symptome während der Diät ist eine Verschlechterung durch eine Provokationsprobe nötig, um die Diagnose Futtermittelallergie zu stellen.

Besserung der Symptome während der Diät und eine Verschlechterung mit dem alten Futter innerhalb von 2 Wochen mit wieder anschließender Besserung durch die Eliminationsdiät bestätigen die Diagnose Futtermittelallergie. In dieser Phase ist es sehr wichtig, dass Sekundärinfektionen ausgeschlossen sind, damit diese das Ergebnis der Diät nicht maskieren können. Kommt es zu keiner und nur geringen Besserung der Symptome während der Diät und zu keiner Verschlechterung während der Provokation leidet das Tier nicht unter einer Futtermittelallergie, sondern einer Umweltallergie.

Literatur

A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis Favrot et al, Veterinary Dermatology 2009

Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis, Wihem et al, Veterinary Dermatology 2010

Revised nomenclature for veterinary allergy Halliwell, Veterinary Immunology and Immunopathology 2006

Adverse Food Reactions in Dogs and Cats , Gaschen et al, Veterinary Clinics Small Animals 2011

Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis , Olivry et al, Veterinary Dermatology 2010

Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA), Olivry et al, BMC Veterinary Research, 2015

Katzen sind keine kleinen Hunde – gibt es Unterschiede in der Allergieaufarbeitung beim Hund?

Sonya Bettenay

Tierdermatologie Deisenhofen

1. Allergieaufarbeitung bei Katzen: Minimaler praktischer Plan:

1. Routinedermatologie: Anamnese, dermatologische Untersuchung (inkl. Krallen, Ballen, Anus, Zähne, Konjunktiven und Gehörgänge)
2. +/- Tests auf Ektoparasiten / Infektionen
3. +/- Diagnostische Therapie / Ausschlussdiät
4. Wiederholungsuntersuchung oder Telefonat!

1. Anamnese:

Ähnlich wie beim Hund:

Der Grund der Vorstellung – sehr wichtig, denn er kann sich mit der Zeit und möglicherweise durch Therapieerfolg sich ändern! Der Juckreiz-Grad (Visuelle Analog Skala, VAS) und die genaue individuelle Charakterisierung die Symptomatik. Sind Kontakttiere oder -menschen betroffen (Dermatophytose oder Ektoparasiten), besteht eine Saisonalität? (Umweltallergie/ Flohallergie)? Frühere Tests / Therapien *und deren genaue Ergebnisse*? Derzeitige Diät, Lieblingsfutter.

Speziell bei Katzen:

Die Anzahl die Katzen (Zuhause und in der Nachbarschaft), Schlaf- und Futterplätze, Katzenklos, Kratzbäume und Platzierung, 100% Hauskatze oder Freigänger, Land oder Stadt? Ist Tablettengabe möglich? Und gibt es zeitrelevante Haushaltveränderungen?

2. Dermatologische Untersuchung:

Häufig gesehen bei allergische Katzen sind die so genannten kutanen Reaktionsmuster: Miliare Dermatitis, nicht-entzündliche Alopezie, eosinophiles Granulom und Kopf und Hals Juckreiz. **Miliare Dermatitis:** multiple, kleine Papeln und Krusten/krustige Papeln +/- Hypotrichose, am häufigsten mit Flohallergie assoziiert, aber auch Umweltallergie, Futtermittelintoleranz, andere Ektoparasiten oder Dermatophyten.

Nicht-entzündliche Alopezie: typischerweise symmetrisch, häufig am Bauch und innere/kaudale Hinterbeine, weniger oft an den Vorderbeinen und typischerweise mit allen drei Allergien assoziiert. Achtung! kann auch mit UTI-Schmerz auftreten.

Eosinophiles Granulom: Plaquetförmige, feuchte/erodierte Stellen am ventralen Abdomen und inneren/kaudalen Hinterbeinen; geschwollene Oberlippe auch ulzeriert, Papeln an den Ohrmuscheln / Kinn. Sehr oft mit Flohallergie assoziiert.

Kopf und Hals Juckreiz – selbst-traumatisierte Stellen präaurikulär, periokulär und am lateralen Hals- / Backen-Bereich.

Die letzten zwei klinischen Muster sind sehr oft sekundär infiziert und ein zytologischer Abklatsch ist hier immer zu empfehlen.

3. Praxistests, um Ektoparasiten / Infektionen ein/aus-zuschließen

Eine klinische Untersuchung auf Flohkot / Flöhe (auch mit Flohkamm) ist bei Katzen weniger oft erfolgreich. In eine Studie waren 33% der Flöhe innerhalb 72 Stunden selbst durch die Katze selbst entfernt. Trichogram – ob die Haarspitzen abgebrochen (Selbst-trauma) oder mit Dermatophytensporen oder Hyphen identifiziert sind? Eine Untersuchung mit der Wood'schen Lampe ist billig, Dermatophytose ist typischerweise nicht juckend. Infizierte Haarschäfte zeigen eine apfelgrüne Fluoreszenz entlang des Haarschafts. Eine Pilzkultur sollte bei Jungtieren oder Familien mit immunschwachen Menschen zuhause in Betracht gezogen werden – die McKenzie Zahnbürstentechnik wird hier verwendet – eine sterile Zahnbürste wird Haarwachstumsrichtung durch das Fell gebürstet und die Bürste leicht auf den Agar (Oberfläche) getupft (und täglich über 3 Wochen evaluiert). Achtung! Obwohl ein PCR-Test einen schnelleren Hinweis auf Infektion geben kann, ist er nicht diagnostisch für eine Dermatophyten-Infektion!

Tesa / Hautgeschabsel-Milben-Untersuchungen – abhängig vom klinischen Bild.

4. Therapeutische / diagnostische Behandlungen

Ektoparasitenbehandlungen: Obwohl Tabletten (Spinosad) die am schnellsten wirksamen Mittel gegen Flöhe sind, sind Spot-ons oft bei Katzen praktischer und z.B. Selamectin oder Moxidectin/Imidacloprid dreimal im Zweiwochen- Abstand sind auch gegen *Notoedres cati*, *Otodectes cynotis* and *Cheyletiella blakei* effektiv. Das Seresto[®] Halsband, sicher bei Katzen, dauert länger bis zur Wirksamkeit und ist deswegen eher eine langzeitige Behandlung. Alle Kontakttiere müssen behandelt werden. Bei einem Hund im Haushalt bitte Permethrin

enthaltende *Spot-Ons* vermeiden (die können den Katzen im Haus bei direktem Kontakt nach Anwendung schaden). Ausschlussdiät: Wie beim Hund ist eine "hausgekochte Diät" die beste Empfehlung. Allerdings sind Katzen obligate Karnivoren und kommen für 6 Wochen mit 100% Fleisch gut zu recht. Kaninchen, Pferd, Ente oder Strauss sind seltener gefütterte Eiweißquellen. Bei Katzen, die nur Trockenfutter fressen und mit einem sehr motivierten Besitzer/-in kann man selbst gemachte abgetrocknete Dörr-Fleischwürfel probieren.

5. Besitzer unterstützen!

Begleitende symptomatische Therapie mit essentiellen Fettsäuren, ein paar Tage Glukokortikoide und/oder Antihistaminika können gleichzeitig verwendet werden. Antihistaminika sind oft klinisch mehr erfolgreich bei Katzen als beim Hund (sind aber in der Regel Tabletten!) z.B. 2-4mg/**Katze** q12h Chlorpheniramin, und Zyroheptadin, 2mg/**kg** q8-12h Hydroxyzin (Atarax) und 5 mg/**Katze** q24h Cetirizin.

Und telefonische Follow-ups um den Therapie-Erfolg zu überprüfen oder diagnostische Therapie zu diskutieren, sind sehr wichtig, insbesondere bei Katzen, weil Besitzer eher weniger oft ihre Katzen-Lieblinge im Auto zum Tierarzt bringen und zu Tierarzt tragen wollen.

Allergietests in der Kleintiermedizin – wie gut sind sie?

Georg Lehner

Dermatologische Abteilung, Kleintierpraxis Lehner, Buch

Die Diagnostik allergischer Erkrankungen beruht in erster Linie auf der Einbeziehung vorberichtlich gewonnener Erkenntnisse, klinischer Präsentation und Entwicklung des Krankheitsverlaufs des Patienten. Allergieaufarbeitung besteht aus dem Ausschluss parasitärer und bakterieller Infektionserreger sowie Hefen und des Einflusses von Insekten (v.a. Flöhe) und Futtermittel auf allergisches Geschehen, bevor eine canine atopische Dermatitis (*sensu stricto*) oder ein felines Atopiesyndrom diagnostiziert werden kann. Zusätzliche Tests können helfen, den klinischen Verdacht zu bestätigen, sollten aber stets vorsichtig interpretiert werden und sind prinzipiell nicht als Screeningtests geeignet.

Die Diagnose Flohspeichelallergie beruht auf Vorbericht, klinischer Präsentation (Katze z.B. Miliare Dermatitis und Hund/Katze dorsolumbar Pruritus), der Vermeidung von Flohstichen und klinischer Entwicklung durch adäquate antiparasitäre Therapie. Allergietests sind zur Diagnosestellung nicht geeignet, sie können auf Grund ihrer variablen Sensitivität und Spezifität nur begleitend verwendet werden.

Kutane Futtermittelreaktionen werden als immunologische und nicht-immunologische Reaktionen unterschieden. Immunologische Futtermittelreaktionen beinhalten u.a. IgE-vermittelte Überempfindlichkeiten. Der Ausschluss des Einflusses von Futtermittel auf allergisches Geschehen basiert bei Hund und Katze v.a. auf dem Prinzip der sog. Eliminationsdiät. Über einen definierten Zeitraum wird dem betroffenen Tier ausschließlich ein zur Diagnostik geeignetes Futter verabreicht. Nach Verbesserung mutmaßlich futterallergischer Symptome werden diese mittels einer oralen Provokation mit dem „alten“ Futter versucht, erneut auszulösen. Leider sind kommerzielle Hundefutter häufig mit Fremdproteinen kontaminiert, was neben möglichen Futtermittel-Kreuzreaktionen ein Grund dafür sein kann, dass Eliminationsdiäten wiederholt werden müssen. Serum-Allergietests zur Detektion von Allergen-spezifischem IgE und IgG, Intradermal- und Lymphozytenproliferationstests sind z.Zt. diagnostisch nicht wertvoll. Unlängst konnte gezeigt werden, dass unter Zuhilfenahme eines Western Blot Tests mit Hundeserum eine Futtermittelallergie zwar nicht diagnostiziert, jedoch eine geeignete Proteinquelle für eine Eliminationsdiät ermittelt werden kann. Hilfreich für diese Fragestellung können auch

Patchtestverfahren sein. Wie in diesem Haus gezeigt werden konnte, zeigt ein negatives Ergebnis im Test eine gute Eignung eines Futters zur Eliminationsdiät.

Sind allergische Symptome stark, lange anhaltend oder häufig rezidivierend und sind Patienten nur unbefriedigend oder nebenwirkungsbehaftet mit symptomatischer Therapie kontrollierbar, dann sind Allergietests, wenn sie in Allergenvermeidung oder Desensibilisierung münden, ein probater Weg zur Ermittlung mutmaßlich relevanter Umweltallergene. Sowohl serologische als auch intradermale Allergietests können inkorrekte Ergebnisse liefern, weswegen die Interpretation stets unter Einbeziehung von Vorbericht und bisherigem Allergieverlauf stattfinden sollte. Besteht der Verdacht des Einflusses saisonaler Allergene, dann ist es ratsam, gegen Ende der individuellen „Allergiesaison“ zu testen. Ist diese vorberichtlich nicht ermittelt, so ist in unseren Breiten der Spätsommer eine adäquate Zeit, da dann die meisten Pflanzen bereits polliniert haben. Serologische Tests messen zirkulierendes Allergen-spezifisches IgE mittels ELISA Verfahren. Diese Tests geben Aufschluss über die IgE Menge, nicht aber darüber, ob die gemessenen Antikörper im Tier tatsächlich eine allergische Reaktion hervorrufen. Der Vorteil von Serumallergietests ist die gute Verfügbarkeit, schnelle Gewinnung und der geringe Einfluss symptomatischer Therapie auf den Test. Intradermaltests werden von den meisten Spezialisten bevorzugt. Es existiert die Vorstellung, dass dieser Test einen Teil des Pathomechanismus von Umweltallergenen auf atopische Dermatitis darstellt. Nämlich, Allergene gelangen über einen „ungewöhnlichen“ Weg in die Haut. Dort binden sie an benachbarte Allergen-spezifische IgE Antikörper auf Mastzellen. Als Folge kommt es zur Degranulation der angeregten Mastzellen, was auf der Haut als Quaddel und Rötung sichtbar wird. Die Reaktionen werden zur Interpretation ins Verhältnis zu einer Positivkontrolle (Histamin) und Negativkontrolle (Kochsalzlösung) gesetzt. Für eine akkurate Interpretation werden subjektive und objektive Bewertungsparameter kombiniert. Mit der Ausnahme von Hausstaubmilbenreaktionen scheinen falsch positive Reaktionen selten. Aber unabhängig von der Art des Allergietests ist bei sorgfältiger Durchführung und Interpretation die Erfolgsrate der Desensibilisierung etwa gleich.

Allergischer Durchfall – wie häufig ist er und wie geht man damit um?

Stefan Unterer

Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Chronische gastrointestinale Symptome (GIS) sind ein häufiger Vorstellungsgrund von Hunden und Katzen beim Tierarzt. Auch wenn es viele extraintestinale und intestinale Ursachen für chronischen Durchfall gibt, nehmen Futtermittel-responsive Erkrankungen (FRE) eine sehr wichtige Rolle ein. Es gibt wenig Angaben zur Prävalenz von FRE bei Kleintieren, man schätzt jedoch, dass ca. 50% von Hunden mit chronischem Durchfall, welche einem Spezialisten zur Zweitmeinung vorgestellt werden, alleinig durch ein spezifisches Fütterungsmanagement asymptotisch werden. Dabei kann jedoch momentan nicht zwischen einer tatsächlichen Futtermittelallergie (immunologisch vermittelt) oder einer Futtermittelunverträglichkeit (nicht immunologisch vermittelt) unterschieden werden. Momentan gibt es keine geeigneten Tests, durch welche bereits bei Erstvorstellung eine FRE erkannt werden kann. Aus diesem Grund müssen Patienten mit chronischen GIS immer sehr strukturiert aufgearbeitet werden:

1. Einschätzung des Krankheitschweregrades
2. Ausschluss extraintestinaler Erkrankungen und von Magendarmparasiten
3. Diagnosestellung einer Magendarmerkrankung/Futtermittel-responsiven Durchfalls

ad 1: Einschätzung des Krankheitschweregrades

Klinische Krankheitsaktivitätsindexe, wie der „Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index“ (CCECAI), helfen den Schweregrad einer Erkrankung einzuschätzen und bereits bei Erstvorstellung des Patienten prognostische Aussagen zu treffen. Neben einem hohen Krankheitsaktivitätsindex, stellen eine Hypalbuminämie, eine Hypocobalaminämie, eine erhöhte canine spezifische Pankreaslipase und, bei Vorliegen einer Eiweißverlustenteropathie, eine Hypovitaminose D negative prognostische Faktoren dar. In der Regel weisen Patienten mit einer Futtermittel-responsiven chronischen Durchfallerkrankung eine leicht- bis mittelgradige Krankheitsaktivität auf. Eine Eiweißverlustenteropathie, infolge einer Futtermittelallergie oder -unverträglichkeit, stellt eher die Ausnahme dar.

ad 2: Ausschluss extraintestinaler Erkrankungen und von Magendarmparasiten

Um extraintestinale Ursachen, welche zu chronischen GIS führen können, auszuschließen, sollte man bei jedem Patienten spezifische Untersuchungen durchführen:

- Nierenerkrankung: Harnstoff/Kreatinin/SDMA plus Urin spezifisches Gewicht
- Lebererkrankung: Leberenzyme plus Serumgallensäuren
- Exokrine Pankreasinsuffizienz: Trypsin-like Immunoreactivity (TLI)
- Hypoadrenokortizismus: Basalkortisolmessung (wenn unter 2 µg/dl ACTH-Stimulationstest zur definitiven Diagnosestellung notwendig)
- Magendarmparasiten: Kotflotation/Antigentests auf Protozoen und Helminthen

ad 3a: Diagnosestellung einer Magendarmmerkrankung/Futtermittel-responsiven Durchfall

Eine lymphozytäre-plasmazelluläre Entzündung ist der klassische Entzündungstyp bei Patienten mit chronischem Durchfall. Histologische Untersuchungen einer Darmbiopsie helfen in der Regel nicht zwischen einer FRE und anderen Formen einer Enteropathie zu unterscheiden. Es wurden viele Studien durchgeführt (z. B. Serumuntersuchung auf Futtermittel-spezifische IgE; Intrakutantest mit Futtermittelantigenen, gastroscopische und kolonoskopische Beurteilung von Schleimhautreaktionen auf verschiedene Futtermittelallergene) um deren Nützlichkeit zur Diagnose einer FRE zu evaluieren. Momentan stellt jedoch einzig die Versuchstherapie mit einer Eliminationsdiät eine verlässliche Methode zur Diagnose einer FRE dar. Idealerweise führt man einen Fütterungsversuch mittels selbstgekochter Diät mit einer Protein- und Kohlenhydratquelle durch, welche der Patient vorher noch nie bekommen hat. Alternativ kann eine hydrolysierte Diät ausprobiert werden, bei der die Proteinbestandteile so klein sind (< 10 kDa), dass sie zu keiner immunologischen Reaktion führen. Einige kommerzielle hypoallergene Diäten sind mit kleinen Mengen an Fremdproteinen verunreinigt, die bei schweren Allergikern ausreichen immunologische Reaktionen hervor zu rufen. In der Regel sprechen Magendarmpatienten innerhalb von 2 – 3 Wochen auf einen erfolgreichen Fütterungsversuch an. Zur Bestätigung einer FRE sollte ein Provokationstest mit der ursprünglichen Diät durchgeführt werden. Zusätzlich kann durch Zufütterung von einzelnen Futterkomponenten zur Eliminationsdiät herausgefunden werden, auf welche Nahrungproteine der Patient reagiert.

Allergisches Asthma – wie erkennt und therapiert man es?

Bianka Schulz

Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Entzündliche Bronchialerkrankungen treten bei Katzen häufig auf. Basierend auf der Art der zugrundeliegenden Entzündung, unterscheidet man zwischen chronischer Bronchitis und felinem Asthma. Während die chronische Bronchitis als sterile neutrophilie Entzündung der unteren Atemwege definiert ist, welche durch Ödem und Hypertrophie der Schleimhaut und übermäßige Schleimproduktion charakterisiert ist, versteht man unter felinem Asthma eine T-Zell-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion, die durch eosinophile Entzündung, Bronchokonstriktion, Überempfindlichkeit der Atemwege und Umbauvorgänge des Gewebes definiert ist. In Anlehnung an bekannte Auslöser von Asthma beim Menschen, wurden auch für felines Asthma verschiedene Auslöser diskutiert. Diese umfassen Medikamente, Umwelteinflüsse, Toxine, Anstrengung, Stress, Allergene und Infektionen.

Beim ersten Auftreten klinischer Symptome sind die meisten Katzen jung bis mittelalt; Siamkatzen waren in manchen Studien überrepräsentiert.

Klinische Symptome

Typische klinische Symptome für felines Asthma und auch chronische Bronchitis sind Husten, Giemen, Dyspnoe, Zyanose und Leistungsschwäche. Häufig treten die Symptome nur intermittierend auf und wechseln sich mit asymptomatischen Phasen ab.

Diagnostik

Labordiagnostisch zeigen viele Katzen mit Asthma eine Bluteosinophilie, auch Polyzythämie aufgrund der chronischen Hypoxämie wird beobachtet. Eine Hyperglobulinämie wurde bei ca. 30 % der Katzen beschrieben.

Typische röntgenologische Veränderungen sind ein bronchiales oder bronchointerstitielles Lungenmuster, Erweiterung („Überblähung“) des Lungenfeldes und Kollaps vor allem des rechten Mittellappens, aber auch unauffällige Röntgenbilder können vorkommen.

Um differentialdiagnostisch Lungenwürmer auszuschließen, sollte die Diagnostik bei freilaufenden Katzen auch die Untersuchung einer Sammelkotprobe (3 unterschiedliche Proben) mittels Baermann-Wetzel-Auswanderungsverfahren und Flotation umfassen. Bei

Katzen aus endemischen Gebieten sollte eine Herzwurm-assoziierte Lungenerkrankung mittels Antigen- und/oder Antikörpertest ausgeschlossen werden.

Mittels Bronchoalveolarlavage (BAL) können Spülproben aus den unteren Atemwegen entnommen und so eine eindeutige Diagnose gestellt werden. Typisch für das Vorliegen eines feline Asthmas ist ein erhöhter Anteil von eosinophilen Granulozyten in der zytologischen Untersuchung der Spülflüssigkeit (> 17-20 %), während bei Katzen mit chronischer Bronchitis ein erhöhter Anteil an nicht-degenerierten neutrophilen Granulozyten vorliegt. Mittels bakteriologischer Untersuchung und ggf. Mykoplasmen-PCR muss eine bakterielle Ätiologie ausgeschlossen werden.

Therapie

Glukokortikoide stellen die Basis der Therapie von chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen bei der Katze dar. Systemisch angewandte und inhalative Glukokortikoide können für diese Indikation eingesetzt werden, wobei inhalative Präparate mit weniger Nebenwirkungen verbunden und damit für die Langzeittherapie nach Möglichkeit vorzuziehen sind. Kurzwirksame Kortisonpräparate wie Prednisolon (1–2 mg/kg/Tag initial, dann Reduktion) sollten bei systemischer Anwendung vor Depotpräparaten bevorzugt werden. Zur inhalativen Anwendung können beispielsweise Fluticasone Propionat oder Budesonid eingesetzt werden. Das Spray wird über eine Inhalationskammer verabreicht (beispielsweise Aerokat®, RC-Animal chamber®).

Bronchodilatoren sind bei Katzen mit Dyspnoe und erschwelter Atmung indiziert, um der Bronchokonstriktion entgegenzuwirken. Außerdem können sie bei Katzen eingesetzt werden, deren klinische Symptome mit einem Kortisonpräparat alleine nicht ausreichend kontrolliert erscheinen, sind jedoch nicht für eine Monotherapie geeignet. Hier können Beta-Agonisten wie Terbutalin, Salbutamol/Albuterol (kurzwirksam), Salmeterol (langwirksam), Methylxantine (Theophyllin, Aminophyllin, Propentophyllin) oder auch inhalative Kombinationspräparate mit Kortikosteroiden eingesetzt werden. Ein alternatives entzündungshemmendes Medikament statt Kortison kann Cyclosporin darstellen, falls eine Kontraindikation für Glukokortikoide besteht (Diabetes mellitus, Herzerkrankung).

Der Einsatz von allergenspezifischer Immuntherapie bei Katzen mit feline Asthma wird momentan noch erforscht. Bei Katzen mit experimentell induziertem Asthma konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität eines Intrakutantests höher war als der Nachweis von allergenspezifischen IgE-Antikörpern zur Detektion von Asthma-induzierenden Allergenen. Experimentell konnte durch Rush-Immuntherapie die Entzündungsreaktion in den

Atemwegen bei Katzen mit induziertem Asthma signifikant reduziert werden. Bisher gibt es jedoch kaum Daten zur Testung relevanter Umweltallergene noch zum Einsatz von Hyposensibilisierung bei Katzen mit natürlich auftretendem Asthma.

Aktuelle Therapieansätze im Überblick – was ist neu, was ist alt und immer noch gut?

Chiara Noli,

Servizi Dermatologici Veterinari, Peveragno, Italien

Introduction

Treatment of atopic dermatitis usually requires a multimodal approach, which will be different and tailored for every patient and owner. Factors like severity and seasonality of the allergic disease, presence of secondary infections, temper of the dog, sensitivity and willingness to spend money and time by the owner will play a role in the decision on which therapeutic strategy is best for each particular case. Furthermore allergies rarely can be definitively cured, and will thus need a life-long treatment, which should be practically and economically sustainable for long periods of time.

A variety of treatment options are available for allergic dermatitis in cats and dogs, spanning from allergen-specific immunotherapy - the only intervention educating the immune system and potentially able to cure the patients - to topical or systemic antipruritic, antimicrobial and barrier restoring products. While "older" molecules like glucocorticoids and ciclosporin still have a place in the treatment protocol of canine and feline atopic dermatitis, new drugs recently came on the market, and among these oclacitinib and lokivetmab appear to be the most effective ones.

Oclacitinib (Apoquel)

Oclacitinib is a JAK inhibitor which was released on the market three years ago, able to block intracellular metabolic pathways leading to the allergic activation of inflammatory cells and keratinocytes and to the elicitation of pruritus in neural fibers. If given by mouth at the dose of 0,4-0,6 mg/kg once or twice daily it is able to block pruritus within 2 hours and for about one day (Cosgrove et al, 2013). Long term use of oclacitinib seems to be safe (Cosgrove et al, 2015), although a CBC and basic enzymatic profile should be conducted every 6-12 months in dogs treated with it.

Recently the use of oclacitinib in cats has been investigated in a pilot (Ortalda et al, 2015) and in a yet unpublished methylprednisolone controlled study (Noli et al, 2017). Oclacitinib given at 1mg/kg every 12 hours has a similar efficacy as methylprednisolone give at the same dose, however long-term safety in cats of oclacitinib is not known.

Lokivetmab (Cytoint)

Lokivetmab (Cytoint®, Zoetis) is an injectable anti-IL31 caninised monoclonal antibody (mAb) and is classified as a biological therapy. Examples of biological therapies available in veterinary medicine are vaccines, allergen-specific immunotherapy, recombinant interferons and mAbs, like lokivetmab. The advantage of using antibodies are numerous: they can act on drug targets that small molecules cannot reach, and are more target-selective and have less side effects than small molecules, because they often they mimic cellular interactions in the body. Overdose toxicity is usually not a problem as once the target is saturated, excess antibody has no biologic effect. IL-31 is a key cytokine for pruritus and allergic reaction in dogs (Marsella 2018). Binding of lokivetmab to IL-31 sterically hinders binding of this cytokine to its receptor, blocking pruritus signal on skin nerve endings, activation of monocytes and keratinocytes and the IL-31-mediated nerve growth effect on cutaneous sensory fibers.

A blinded randomised, placebo-controlled field study involved 211 dogs with atopic dermatitis and determined the efficacy of injectable lokivetmab at 0.5 and 2mg/kg, with a treatment success rate of 57% of patients, an onset of efficacy after 8 hours and a duration of over 28 days (Michels et al, 2016). Efficacy was clearly dose related, both in magnitude and duration of action. A subsequent blinded randomised ciclosporin-controlled field study involving 274 dogs with atopic dermatitis determined its non-inferiority to ciclosporin, when given at the dose of 1-3.3mg/kg (Moyaert et al. 2017). In this study injections were repeated monthly and increasing efficacy was observed over time, with about 70% of dogs reaching pruritus scores typical of normal dogs (VAS <2cm) by the 4th month of administration. A similar effect was observed on lesion scores (CADESI-03) with 50-60% of dogs reaching normal values (<15) by the 4th month of therapy.

A recent yet unpublished independent study retrospectively evaluated 138 dogs treated with Cytoint: of these 101 were responders and the remaining did not improve (Vincent et al. 2017). No particular parameter, such as age, weight, breed, sex or disease severity could be associated with treatment success. Mean time between injections in responders was 34 days and no decrease in efficacy was observed over time in dogs that received 6 or more injections.

Cytoint versus Apoquel

Even if they share efficacy on pruritus and lesion in dogs with atopic dermatitis oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) and lokivetmab show several differences regarding mechanism of action,

contraindications, restrictions of use, drug interactions and potential side effects. Oclacitinib blocks JAK1 and JAK3 enzymes bound to the intracellular portion of some cytokine receptors. By inhibiting the intercellular activity of the Janus kinase 1 (and JAK 3) enzymes, it blocks all of the pathways that are triggered by the pruritogenic and proinflammatory cytokines responsible for the clinical signs seen with atopic dermatitis. On the contrary, anti-IL-31 monoclonal antibody won't diffuse into a cell to bind, like oclacitinib, but will bind the cytokine so that it won't engage the receptor. Why some oclacitinib responders will not improve with lokivetmab or vice versa is still unknown. Oclacitinib is indicated whenever a quick response is needed or a quick relapse of pruritus after drug withdrawal is desirable (e.g. at the end of a diet trial in order to be able to assess its efficacy). Oclacitinib is also indicated in case of non-atopic pruritus, such as scabies, food or flea allergy. On the other hand lokivetmab is indicated in dogs that are younger than 12 months of age, or affected by concurrent conditions, such as liver or kidney disease, infections, malignancies and in animals which are already taking many medications.

References

- Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013; 24:479-e114.
- Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL et al. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol* 2015; 26:171-e35.
- Marsella R, Ahrens K, Sanford R. Investigation of the correlation of serum IL-31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs. *Vet Dermatol*. 2018; 29:69-e28.
- Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF et al. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289) a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2016; 27:478-e129.
- Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S et al. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2017; 28:593-e145.
- Noli C, Matricoti I, Schiavano C. Efficacy of oclacitinib in allergic cats: a multicentre randomised, blinded, methylprednisolone-controlled study (abstract). *Vet Dermatol* 2017; 28:548.
- Vincent AL, Lam ATH, Marcucci CS et al. A retrospective study to assess antipruritic efficacy of lokivetmab in dogs with canine atopic dermatitis (Abstract). *Vet Dermatol* 2017; 28:452.

Glukokortikoide zur Allergiebehandlung – gibt es etwas Neues?

Monika Linek

AniCura, Hamburg

Glukokortikoid (GK) wurden über Jahrzehnte als hochwirksame Standardtherapie mit Alleinstellungsmerkmal bei juckenden und allergischen Erkrankungen eingesetzt. Vor etwas mehr als 15 Jahren stand dann mit Cyclosporin ein ähnlich potentes Arzneimittel zur Behandlung der atopischen Dermatitis der Veterinärmedizin zunächst nur für den Hund später auch für die Katze zur Verfügung, konnte jedoch die Glukokortikoide nicht ersetzen auf Grund von Magen- und Darmunverträglichkeiten oder finanziellen Limitationen. Zuletzt kamen in den letzten 5 Jahren in rascher Folge Oclacitinib, ein JAK 1 Rezeptorblocker, und Lokivetmab, ein monoklonaler caninisierte Antikörper gegen das Juckreiz auslösende Zytokin IL 31, auf den Markt; beide lizenziert zur Behandlung der atopischen Dermatitis und von Juckreiz bei allergischen Erkrankungen beim Hund. Es stellt sich daher die berechtigte Frage ob GK weiterhin eine Rolle in der Allergiebehandlung spielen, und ob sich bei ihrem Einsatz etwas Neues entwickelt hat.

Um diese Frage zu beantworten muss man sich die neuen Erkenntnisse in der Pathogenese von Juckreiz und atopischer Dermatitis ansehen und die daraus geforderte zielgerichtete Therapie, die individualisiert zu unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene Therapieoptionen einschließt (im englischen pathogenesis identification and targeted therapy). Entzündungszellen und die von ihnen sezernierten Zytokine sind maßgeblich an der Entstehung von Läsionen und am Juckreiz beteiligt. Hierzu zählen zu Beginn epidermale $\gamma\delta$ T Zellen, Langerhanszellen und Eosinophile, später überwiegen je nach Alter der Läsionen und Chronizität neben Eosinophilen, Neutrophilen und CD4 positive Th2/Th22 Lymphozyten und deren Zytokine und Pruritogene, sowie später zunehmend auch Th1 Lymphozyten, dendritische Zellen und Makrophagen, was zu einem sehr gemischten und variablen Zytokinbild führt. Mastzellen schütten vermehrt Histamin aus nach Allergenkontakt, Allergen spezifisches IgE wird an Langerhans Zellen und Mastzellen gebunden. Dabei ist es besonders von Bedeutung, dass auch normal aussehende (sog. non-lesional) Haut beim atopischen Patienten eine deutlich erhöhte Anzahl an Entzündungszellen aufweist.

Auch wenn nicht letztendlich geklärt ist, ob das Haut-Mikrobiom und die normale Barrierefunktion ursächlich gestört sind bei der caninen atopischen Dermatitis, so ist doch ein Zusammenhang zwischen erhöhten Entzündungszellen/faktoren und nachfolgender Störung

der Barrierefunktion, erhöhtem Transepidermalen Wasserverlust (TEWL), geringerer bakterieller Diversität und höherer Dichte von *Staphylokokkus pseudintermedius* nachweisbar. All diese Faktoren führen zu einer endlosen Spirale der Entzündung.

Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich ein individuelles, zielgerichtetes Behandlungskonzept, das entweder breit – und/oder engwirksame Therapien je nach Zustand der Haut, akutem Schub der CAD oder als proaktive Erhaltungstherapie eingesetzt werden sollte. Vermutlich wird eine Therapie, die nur ein Zytokin, einen Botenstoff oder eine beteiligte Zelle als Ziel hat, in der aktiven Entzündungsphase sehr viel schlechter und langsamer zur Normalisierung der Haut führen als ein breitwirksames Therapeutikum, während engwirksame Medikamente in der Remission einen erneuten Schub verhindern.

Betrachtet man die Glukokortikoide (GK) und ihre Ziele bei der allergischen Dermatitis so hemmen sie alle genannten Zellen, die am Entzündungsgeschehen beteiligt sind (Langerhanszellen, dendritische Zellen, Eosinophile, Mastzellen, Monozyten und Makrophagen). Sie hemmen die inflammatorischen Botenstoffe (TNF α , IL6, 1 α β , IL 4,13,22,31, TSLP, IL 2.12 und INF γ ...) sowie Chemokine, Leukotrine und Prostaglandine. Durch diesen breiten Wirkungsansatz und den schnellen Wirkungseintritt wird die Entzündungsreaktion schnell und effektiv gestoppt. Mehrere Studien belegen, dass die Verabreichung von oralen Glukokortikoiden ((Methyl)prednisolon in einer Dosierung von 0.5 bis 1.0 mg/kg/Tag) zu einer etwa 75%igen Reduktion des Juckreizes bei 60–75 % der Tiere innerhalb der ersten 24-48 Stunden führt und nach 2 Wochen bei mehr als 60% der Tiere die klinischen Läsionen um mehr als 50% verbessert sind. Durch die Reduktion der Entzündung kommt es zu einer Normalisierung der epidermalen Proliferation und Keratinozytendifferenzierung sowie zu einer Reduktion der dermalen Fibrose (Collagen Sekretion), so dass eine normale Barrierefunktion einsetzt. Die bekannten Nebenwirkungen in Form eines iatrogenen Hyperadrenokortizismus treten am häufigsten bei wiederholter Verabreichung von Depotpräparaten oder täglicher Gabe von GK selbst in niedrigen Dosierungen auf. Kurzfristig auftretende Nebenwirkungen sind Polyurie/Polydipsie, Polyphagie und Lethargie, langfristige je nach individueller Sensitivität Muskelatrophie mit hängendem Bauch, Hecheln, Steroidhepatopathie, Diabetes mellitus, kardiovaskulären Veränderungen sowie Calcinosis cutis, verzögerter Wundheilung, reduzierter Abwehr von bakteriellen Sekundärinfektionen und Demodikose. Aus diesem Grund ist es wichtig eine längerfristige Therapie mit systemischen GK auf die individuellen Nebenwirkungen zu überprüfen, die geringste Dosis zu finden und GK nach einem individuellen Therapieschema evt nur in sehr akuten Schüben einzusetzen um eine schnelle Remission zu erreichen.

Neben den oralen Glukokortikoiden stehen auch hochwirksame „moderne“ topische Diester Glukokortikoide wie das 17,21-Hydrocortisonaceponat (Cortavance[®]-Spray, Virbac Schweiz AG, CH) zur Verfügung. Dieses wird in der tieferen Dermis zu unwirksamen Metaboliten abgebaut und hat keine systemische Wirkung auf die Nebennierenrinde wie ältere topische Nicht-Diester Produkte. Eine Atrophie der Haut ist zwar deutlich geringer/seltener als bei älteren Produkten, kann jedoch bei längerer täglicher Anwendung auftreten. Der individuelle Einsatz erfolgt täglich ca 2-4 Wochen bis zur Remission und dann als proaktive Therapie 2-3 x pro Woche. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie konnte eine signifikante Reduktion der klinischen Symptome nach 14 Tagen erreicht werden und diese konnte bis zum 28. Tag noch gesteigert werden. Zudem normalisierte Hydrocortison aceponat den TEWL, ein Biomarker der CAD. Studien zur Langzeitkontrolle zeigen, dass die Zeit bis zum nächsten Schub deutlich verlängert werden konnte. Topische Glukokortikoide haben zudem den Vorteil, dass sie nur in betroffenen Hautbezirken eingesetzt werden und in einer Studie ähnliche Effekte wie Cyclosporin hervorgebracht. Hier scheint es nach klinischer Erfahrung der Autorin starke Unterschiede in der Lokalisation und deren Empfindlichkeit für Nebenwirkungen zu geben, so reagieren Achseln und Inguinalraum deutlich häufiger mit Nebenwirkungen als palmar/plantar Bereiche der Pfoten oder Lefzen. Neu ist daher, dass GK nicht mehr nur der als der „böse Bube“ angesehen werden sollten, sondern ihr gezielter Einsatz in der individualisierten Therapie von großem Nutzen sein kann.

Es kann bei starken entzündlichen Reaktionen sinnvoll sein, kurzwirksame GK wie Prednisolon oder Methylprednisolon oral zu Beginn mit 0,5 bis 1mg/kg 1x täglich (oder aufgeteilt auf 2 Gaben) oder bei lokalisierten Läsionen topisches GK einzusetzen bis zum gewünschten Effekt und dann die Dosis bis zur kleinsten Dosis, bei oraler Therapie auf jeden Fall auf jeden 2.Tag, bei topischer Therapie auf 2-3x pro Woche zu reduzieren. Wenn dies nicht möglich ist oder nicht gewünscht wird, kann man in der Remission der Entzündung auf eines der enger wirksames Medikament wie Oclacitinib, Lokivetmab, Antihistaminika oder Leukotrininhibitoren umsteigen. Zudem können engwirksame Medikamente in der Remission ihre proaktive Wirkung zur Verhinderung eines erneuten Aufflammens besser entfalten.

Auf jeden Fall sollte zudem der Dosis reduzierende Effekt von essentiellen Fettsäuren auf Glukokortikoiden genutzt werden (Saevik et al Vet Dermatol 2004).

Alternativ kann man über den Einsatz von Cyclosporin als Langzeittherapie diskutieren und Prednisolon als Einleitungstherapie nutzen um einen schnelleren Wirkungseffekt zu erreichen.

Sinn jeder Therapie der allergischen Dermatitis ist eine schnelle Reduktion von Entzündung und Juckreiz, sowie ein maßgeschneidertes Konzept zur Verhinderung von neuen Schüben.

Literatur

Bizikova P, Linder KE, Paps J, Olivry T (2010): Effect of a novel topical diester glucocorticoid spray on immediate- and late-phase cutaneous allergic reactions in Maltese-beagle atopic dogs: a placebo-controlled study. *Vet Dermatol* 21: 70-79.

Brazzini B, Pimpinelli N (2002): New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 3: 47-58.

Lourenço AM, Schmidt V, São Braz B, Nóbrega D, Nunes T, Duarte-Correia JH, Matias D, Maruhashi E, Rème CA, Nuttall T. Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0.0584% hydrocortisone aceponate spray: a double-blind placebo controlled pilot study. *Vet Dermatol*. 2016 Apr;27(2):88-92e25

Nam EH¹, Park SH, Jung JY, Han SH, Youn HY, Chae JS, Hwang CY.

Evaluation of the effect of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis. *J Vet Sci*. 2012 Jun;13(2):187-91

Nuttall T, Mueller R, Bensignor E, Verde M, Noli C, Schmidt V, Reme C (2009): Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Vet Dermatol* 20: 191-198.

Nuttall TJ, McEwan NA, Bensignor E, Cornegliani L, Löwenstein C, Rème CA. Comparable efficacy of a topical 0.0584% hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2012 Feb;23(1):4-10, e1-2.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prelaud P (2010a): Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 21: 233-248.

Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC (2010b): Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol* 21: 4-22.

Olivry T, Bizikova P (2013): A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008-2011 update. *Vet Dermatol* 24: 97-117.

Olivry T, Mayhew D, Paps JS, Linder KE, Peredo C, Rajpal D, Hofland H, Cote-Sierra J . Early Activation of Th2/Th22 Inflammatory and Pruritogenic Pathways in Acute Canine Atopic Dermatitis Skin Lesions. *J Invest Dermatol.* 2016 Oct;136(10):1961-1969

Saevik BK, Bergvall K, Holm BR, Saijonmaa-Koulumies LE, Hedhammar A, Larsen S, Kristensen F (2004): A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 15: 137-145.

Shimada K, Yoon JS, Yoshihara T, Iwasaki T, Nishifuji K.

Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis *Vet Dermatol.* 2009 Oct;20(5-6):541-6

Zyklosporin bei Allergien – obsolet oder immer noch aktuell?

Ana Rostaher

Klinik für Kleintiermedizin – Abteilung für Dermatologie, Universität Zürich, Schweiz

Einführung

Die canine atopische Dermatitis (AD) ist eine chronische Erkrankung, mit typischen wiederkehrenden Schüben. Deshalb ist eine lebenslange, individuell angepasste Therapie in den meisten Fällen unumgänglich. Leider sind die ursächlichen Behandlungen, wie zBs. die Allergenmeidung nicht immer möglich und die Erfolgsrate der Immuntherapie liegt bei ca. 60%.¹ Die meisten Tiere brauchen doch noch zusätzliche immunmodulatorische Therapieformen. Zum Zeitpunkt dieses Schreibens gibt es „neuere“ Therapieansätze (z.B. Januskinase-Inhibitoren).² Im Vergleich zu denen, ist das Zyklosporin ein „Oldie“, da es schon seit 2002 lizenziert ist. Es ist ein Kalzineurin Inhibitor, welches sich intrazellulär an das Protein Zyklophilin-1 bindet und somit die Aktivierung des NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) inhibiert. NFAT reguliert die Produktion von verschiedenen pro-inflammatorischen Zytokinen (IL-2, IL-4, IFN-g, TNF). Neben den Lymphozyten, werden auch andere, für die Pathogenese der AD wichtigen Zellen beeinflusst (Langerhans- und Mastzellen, Eosinophile).

Vorteile

Eine in 2006 publizierte Meta-Analyse zeigte, dass Zyklosporin eine effiziente Therapieoption der kaninen AD darstellt und der Therapieerfolg mit dem der Glukokortikoide einhergeht.³ Auch Vergleiche mit Januskinasen-Inhibitoren zeigten, dass nach Langzeitgabe die klinischen Effekte vergleichbar sind.² Die Herausforderungen des klinischen Alltags zeigen, dass das Zyklosporin noch immer eine sehr wichtige Rolle als Langzeittherapeutikum der caninen AD spielt.⁴ Einerseits reduziert es neben dem Juckreiz signifikant auch die Hautläsionen, was essentiell für das Wohlbefinden der Patienten ist.^{5,6} Zweitens, weiß das Zyklosporin durch die jahrelange Pharmakovigilanz einen gut charakterisierten Sicherheitsprofil auf. Die am häufigsten vorkommenden Langzeit-Nebenwirkungen sind: Erbrechen und Durchfall. Diese treten meistens früh auf und erfordern keine therapeutischen Maßnahmen. Selten wurden auch Anorexie, Hyperplasie des Zahnfleisches, kutane Papillomatose, Hypertrichose, Konvulsionen, Infektionen des Urintrakts, Polyurie/Polydipsie

etc. beschrieben.⁷ Drittens ist bei Zyklosporin eine Dosisreduktion möglich, wobei indirekt die Kosten und Nebenwirkungen vermindert werden können.⁸ Zusätzlich zeigten Studien dass das Zyklosporin, wenn verabreicht für einige Wochen, die Resultate von Allergietest (Intrakutan und Serologie) nicht beeinträchtigt.⁹ Klinische Erfahrungen zeigen, dass es auch mit der Immuntherapie kombiniert werden kann, obwohl wissenschaftliche Studie dazu fehlen.⁸

Nachteile

Ein „verspäteter“ Wirkungseintritt (einige Tage bzw. Wochen) ist der Nachteil von Zyklosporin, und deshalb sein Gabe bei akuten Allergieschüben nicht empfohlen wird.⁴ Falls eine Langzeitbehandlung angestrebt wird, kann in solchen Situationen das Zyklosporin Anfangs „elegant“ mit einem Januskinasen-Inhibitoren¹⁰ oder wie schon früher mit Glukokortikoiden kombiniert werden. Da seine Pharmakokinetik stark von der P-Glycoproteinpumpe und vom Zytochrom P450 Enzymsystem abhängt, sollte bei der gleichzeitigen Gabe von Medikamenten die auf dem „selben Weg“ metabolisiert werden, auf eine entsprechende Dosisadaption geachtet werden.

Literatur

1. Schnabl B et al. *Vet Rec* 2006; 158:81-85.
2. Little PR et al. *Vet Dermatol* 2015; 26:23-30.
3. Steffan J et al. *Vet Dermatol* 2006; 17:3-16.
4. Saridomichelakis MN, Olivry T. *Vet J* 2016; 207:29-37.
5. Olivry T et al. *Vet Dermatol* 2002; 13:77-87.
6. Steffan J et al. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226:1855-1863.
7. Nuttall T et al. *Vet Rec* 2014; 174 Suppl 2:3-12.
8. Palmeiro BS. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* 2013; 43:153-171.
9. Goldman C et al. *Vet Dermatol* 2010; 21:393-399.
10. Panteri A et al. *Vet Dermatol* 2016; 27:22-27.

Alternative Juckreiztherapien bei Hund und Katze-machen sie Sinn?

Brett Wildermuth

Tierdermatologie, Wiesbaden

Für dieses Thema werde ich Medikamente und Therapien diskutieren, welche nicht zu den bekannten wirksamsten (Glukokortikoide, Ciclosporin, Oclacitinib, Lokivetmab und allergen spezifisch Immuntherapie) gehören. Einige der Alternativen sind seit einer längeren Zeit gegen allergischen Juckreiz im Einsatz: Antihistaminika, essentielle Fettsäuren (oral und lokal) z.B. und andere sind neu: Cholecalciferol für atopische Dermatitis (AD) beim Hund sowie Maropitant citrate bei der nicht-Floh und nicht-futter-induzierten feline Hypersensibilität (NFNFH). Es gibt viele Faktoren die man abwägen muss um zu entscheiden ob eine der Therapien Sinn macht oder nicht; vor allem Wirksamkeit, potentielle Neben- oder Wechselwirkungen, Kosten und ob die Therapie praktisch ist oder nicht.

Es gibt einige Studien mit Antihistaminika als Therapie für AD für den Hund, weniger für Katzen mit NFNFH. Alle frühere Studien sind nicht geblindet oder Plazebo-kontrolliert. Das hat sich in den letzten Jahren etwas geändert. Eine Studie mit Cetirizin für Hunde (Hsiao 2016) und eine für Katzen (Wildermuth, 2013) zeigten, dass dieser Wirkstoff nicht besser als Plazebo wirkte. Eine Studie mit Dimetinden and Hydroxyzine/Chlorpheniramine konnte jedoch eine Wirkung bei Hunden mit milder AD aufzeigen. Eine generelle Empfehlung besteht darin, Antihistaminika nicht bei Fällen mit akuter AD eher bei chronischer, milden AD einzusetzen (Olivry 2010). Insbesondere für Katzen sind hierzu allerdings noch mehrere Studien notwendig.

Orale essentielle Fettsäuren, besonders die mit omega-6 können oberflächlich Hautlipide beeinflussen und die Fellqualität verbessern, aber als Mono-therapie für atopischen Juckreiz sind nicht sehr wirksam (Olivry 2010). Ultra-micronized palmi- toylethanolamide (PEA-um; Redonyl® Kapseln) ist ein bioaktives Lipid, welcher bei Hunden mit AD in einer Studie zu einer deutlichen Juckreizreduktion führte (Noli 2015). Eine klinische Studie mit allergischen Hunden zeigte eine milde Wirkung für lokale essentielle Fettsäuren (Blaskovic 2010), ein zweites Produkt war jedoch als Mono-therapie nicht ausreichend (Marsella 2013).

Das Baden kann Juckreiz kurzfristig reduzieren, besonders bei ggr. AD. Das Prinzip ist die Hautbarriere zu stärken, gleichzeitig aber problematische Allergene von der Haut und aus dem Fell zu entfernen. Juckreiz konnte z.B mit Allermyl® Shampoo und Douxo Calm® Shampoo in der Kombination mit Schaum reduziert (Bensignor 2013). Juckreiz durch Malassezien-Dermatitis und rezidivierender Pyodermie kann auch durch antimikrobielle Shampoos deutlich reduziert werden.

In einer neuen Plazebo-kontrollierten, doppel-geblindeten, randomisierten Studie, wurde Hunden Cholecalciferol (Vitamin D3) verabreicht. Eine deutliche Verminderung des Juckreizes bei sowohl akuter als auch chronischen AD Läsionen konnte gezeigt werden. Zusätzlich wird momentan die Wirksamkeit von Maropitant bei Katzen mit allergischem Juckreiz untersucht (Chiara Noli, personal communication) und verspricht einen relativ positiven Erfolg.

Die oben besprochenen Therapien können insbesondere bei chronischem mildem Juckreiz eingesetzt werden. Eine Wirksamkeit ist zwar nicht immer gegeben, aber Nebenwirkungen sind sehr gering im gegensatz zu anderen, immunmodulierenden Medikamenten. Für Hunde mit mgr. oder hgr. AD, welche eine komplexe, multifaktorielle Krankheit ist, ist eine multi-modale Therapie oft notwendig. Von dieser Perspektiv kann es sinnvoll sein alternative Juckreiztherapien als unterstützende Therapie einzusetzen mit dem Ziel Wirkstoffe wie Glucocorticoide, Ciclosporin oder Oclacitinib langfristig etwas einzusparen.

Literatur

1. Bensignor E, Pin D, Bourdeau P. A multicentric randomised controlled single blinded study to evaluate the value of a new protocol with a shampoo and a foam to treat canine allergic dermatitis (in French). *Prat Méd Chir Anim Comp.* 2013; 48:49–55.
2. Blaskovic M, Rosenkrantz W, Neuber A, Sauter-Louis C, Mueller RS. The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatitis. *Vet J.* 2014; 199:39–43.
3. Klinger C, Hobi S, Johansen C, Koch H, Weber K, Mueller R. Vitamin D shows in vivo efficacy in a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial on canine atopic dermatitis. *Vet Rec.* 2018 Feb 1. [Epub ahead of print].
4. Marsella R, Genovese D, Gilmer L, Ahrens K, Gatto H, Navarro C. Investigations on the effects of a topical ceramides-containing emulsion (Allerderm Spot on) on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis: a double-blinded randomized controlled study. *Intern J Appl Res Vet Med.* 2013;11:110–6.

5. Noli C, Federica della Valle M, Miolo A, Medori C, Schievano C, Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: an open-label multi-centre study. *Vet Dermatol* 2015; 26: 432–e101.
6. Hsiao Y, Chen C, Willemse T. Effects of cetirizine in dogs with chronic atopic dermatitis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Vet Sci.* 2016 Dec; 17(4): 549–554.
7. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P; International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2010 Jun; 21(3):233-48.
8. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P; International Committee on Allergic Diseases of Animals. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res.* 2015 Aug 16;11:210.
9. Wildermuth K, Zabel S, Rosychuk RA. The efficacy of cetirizine hydrochloride on the pruritus of cats with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Vet Dermatol.* 2013 Dec; 24(6):576-81

Allergen-Immuntherapie – das Beste für den Patienten?

Ralf S. Mueller

Zentrum für klinische Tiermedizin, Tiermedizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Die klassische Immuntherapie oder allergen-spezifische Desensibilisierung besteht aus subkutanen Injektionen von für den jeweiligen atopischen Patienten relevanten Allergenen. Die Konzentration ist anfänglich sehr gering, wird dann graduell erhöht und erreicht je nach Protokoll die Endkonzentration nach 1-4 Monaten.¹ Erhaltungsdosen werden je nach Patient alle 1-8 Wochen verabreicht, das Ziel ist die völlige Remission des allergischen Geschehens. Die Erfolgsquote schwankt in den ernstzunehmenden einzelnen Studien zwischen 50-80%,²⁻⁵ das Protokoll sowie die Bewertungsmaßstäbe und die Beobachtungsdauer ebenfalls, ein Vergleich ist daher schwierig. Ich persönlich halte eine Erfolgsquote von 60-70% für realistisch, wenn die Immuntherapie von einem qualifizierten Tierarzt durchgeführt oder zumindest beaufsichtigt wird. Ich erachte es für sehr schwierig, die zitierten Erfolgsquoten zu erhalten, wenn Sie Immuntherapien nur in vereinzelten Fällen und ohne qualifizierte Betreuung durchführen. Daher empfehle ich in den geeigneten Fällen die Heranziehung eines Veterinärdermatologen oder -allergologen oder zumindest eines humanmedizinischen Allergologen in Ihrer Gegend, der mit den örtlichen Begebenheiten hinsichtlich der Pflanzenvorkommen, Blütezeit, Pollenanzahl und ihrer Bedeutung für das allergische Geschehen sowie der ständigen Überwachung des Patienten und individueller Anpassung des Immuntherapie-Protokolls vertraut ist.

“Rush“-Immuntherapie (bei der die Induktionsphase auf einen Tag abgekürzt ist) wird jetzt mehr und mehr in der Veterinärdermatologie erforscht.⁵⁻⁷ Dabei verabreicht man die Injektionen nach dem gleichen Schema wie im normalen Protokoll, allerdings liegen zwischen den Injektionen nicht Tage oder Wochen sondern nur 30-60 Minuten. Damit ist die Erhaltungsdosis dann in ein paar Stunden erreicht. Wir haben in München mittlerweile einige hundert Patienten so behandelt und hatten außer bei einigen wenigen Tieren mit erhöhtem Juckreiz am Ende des Tages keine Nebenwirkungen. In einer randomisierten Doppelblindstudie war die Zeit zur maximalen Besserung etwas über 6 Monate, verglichen mit etwas über 9 Monaten mit der klassischen Immuntherapie.

In den USA werden seit einigen Jahren auch sublinguale Applikationsformen verwendet, dabei wird eine kleine Menge des Extrakts ein- bis zweimal täglich zwischen Lippe und Gaumen verabreicht. Leider gibt es für diese Art der Therapie noch keine guten Studien und die Firmen geben die genauen Konzentrationen und Inhaltsstoffe bisher noch nicht bekannt, damit ist trotz einiger guter Eindrücke diese Therapie noch etwas vorsichtig zu beurteilen.

Intralymphatische Injektionen sind bei Mensch und Hund sind die neueste Art der Verabreichung von Immuntherapie.^{8,9} Dabei wird alle 3-4 Wochen 0.1 ml Extrakt in den Mandibular- oder Popliteallymphknoten gespritzt. Beim Menschen halten drei monatliche Injektionen nicht selten 1-2 Jahre vor und die Erfolgsquote ist höher als mit subkutanen Injektionen, während die Nebenwirkungen weniger häufig und ausgeprägt sind. Beim Hund ist dies leider nicht zutreffend, die meisten Hunde benötigen regelmässige Injektionen. Nebenwirkungen sind allerdings auch beim Hund selten (wie auch bei den anderen Applikationsformen).

Vor Durchführung von Allergietests sollte man grundsätzlich mit den Besitzern folgendes besprochen haben:

- Ein Test macht nur Sinn, wenn danach auch eine Desensibilisierung durchgeführt wird.
- Die Allergene für die Desensibilisierung müssen auf Grund der Testresultate UND der Anamnese ausgewählt werden.
- Die Kosten für den Test und für zwei Bestellungen des Extrakts ergeben die Gesamtkosten im ersten Jahr (und da bis zur Besserung ein Jahr vergehen kann, führen wir die Desensibilisierung immer mindestens ein Jahr durch, bevor wir aufgeben!), das zweite Jahr ist in der Regel erheblich günstiger, weil kein Test und oft auch weniger Extrakt gebraucht wird.
- Die Erfolgsquote liegt bei 60-70%, d.h. 60-70% der Besitzer würden die Behandlung jederzeit wieder durchführen. Bei 30-40% ist die Therapie nicht oder wenig erfolgreich.

Studien in der Human- und Tiermedizin sind im Gange, um die Verwendung von immunstimulierenden bakteriellen DNS Sequenzen oder LPS/Endotoxin in Verbindung mit Immuntherapie zu erforschen und zeigen viel versprechende Ansätze.¹⁰⁻¹² Die nächsten 5-10 Jahre werden mit dramatischen Veränderungen in der Verwendung von Adjuvantien, Applikationsarten und Allergenen für diese Allergenextrakte verbunden sein.

Literatur

1. Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol* 2009; 20: 84-98.
2. Schnabl B, Bettenay SV, Dow K, *et al.* Results of allergen-specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis. *Vet Rec* 2006; 158: 81-85.
3. Nuttall TJ, Thoday KL, van den Broek AH, *et al.* Retrospective survey of allergen immunotherapy in canine atopy. *Vet Rec* 1998; 143: 139-142.
4. Mueller RS, Bettenay SV. Long-term immunotherapy of 146 dogs with atopic dermatitis - a retrospective study. *Australian Veterinary Practitioner* 1996; 26: 128.
5. Hobi S, Mueller RS. Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum-precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2014; 42: 167-173.
6. Mueller RS, Fieseler KV, Zabel S, *et al.* Conventional and rush immunotherapy in canine atopic dermatitis In: Hillier A, Foster AP, Kwochka KW, eds. *Advances in Veterinary Dermatology V*. Oxford: Blackwell Publishing, 2005: 60-69.
7. Mueller RS, Bettenay SV. Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2001; 62: 307-310.
8. Timm K, Mueller RS, Nett-Mettler CS. Evaluation of the long term effect of intralymphatic immunotherapy in the management of canine atopic dermatitis. *8th World Congress of Veterinary Dermatology* 2016;56.
9. Fischer N, Rostaher A, Zwickl L, *et al.* Intralymphatic immunotherapy: an effective and safe alternative route for canine atopic dermatitis. *8th World Congress of Veterinary Dermatology* 2016;56-57.
10. Wagner I, Geh KJ, Hubert M, *et al.* Preliminary evaluation of cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotides bound to gelatine nanoparticles as immunotherapy for canine atopic dermatitis. *Vet Rec* 2017.
11. Rostaher A, Fuchs S, Weber K, *et al.* Immunomodulatory effects of CPG oligodeoxynucleotides delivered by gelatine nanoparticles in the treatment of canine atopic dermatitis – an in-vitro study. *Vet Dermatol* 2010; 21: 534-535.
12. Mueller RS, Veir J, Fieseler KV, *et al.* Use of immunostimulatory liposome-nucleic acid complexes in allergen-specific immunotherapy of dogs with refractory atopic dermatitis - a pilot study. *Vet Dermatol* 2005; 16: 61-68.

**AfT – Sommersymposium
am 07.07.2018 in München**

„Allergien beim Kleintier“

Referenten und Moderatoren

Dr. Nina Glos, Germering

Dip ECVD

Fachtierärztin für Dermatologie der Kleintiere

dermatologie@tierklinik-germering.de

Dr. Sonya Bettenay, Oberhaching

Dip ECVD

Tierdermatologie Deisenhofen

s-bettena@t-online.de

Dr. Georg Lehner, Buch

Dip ECVD

Dermatologische Abteilung

Kleintierpraxis Lehner

kleintierpraxis-lehner@posteo.de

Priv. Doz. Dr. Stefan Unterer, München

Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. habil.

Dip ECVIM-CA (Internal Medicine)

Leiter des Gastroenterologieservice

S.Unterer@medizinische-kleintierklinik.de

Dr. Bianka Schulz, München

Priv.-Doz., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil.

Dip ECVIM-CA (Internal Medicine)

Oberärztin Innere Medizin

Bianka.Schulz@LMU.de

Dr. Chiara Noli, Peveragno, Italien

DVM, Dip ECVD

Servizi Dermatologici Veterinari Peveragno

info@dermatologiaveterinaria.it

Dr. Monika Linek, Hamburg

Dip ECVD

AniCura

monika@linex.de

Dr. Ana Rostaher, Zürich, Schweiz
Dip ECVD,
Vetsuisse Faculty University of Zurich
Oberärztin Dermatologie
arostaher@vetclinics.uzh.ch

Dr. Brett Wildermuth, Wiesbaden
Dip ACVD, Dip ECVD
Tierdermatologie
Bewilderdvm@aol.com

Prof. Dr. Ralf S. Mueller, München
Dip ACVD, Dip ECVD
Zentrum für klinische Tiermedizin
Tiermedizinische Fakultät
Ludwig-Maximilians-Universität München
Dermatologie@medizinische-kleintierklinik.de

Prof. Dr. Katrin Hartmann
Dr. habil., Dip ECVIM-CA (Internal Medicine)
Klinikvorstand der Medizinischen Kleintierklinik
Zentrum für Klinische Tiermedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
hartmann@uni-muenchen.de

Prof. Dr. Karl-Heinz Waldmann
Dip ECPHM
Klinikdirektor Klinik für Kleine Klautiere
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Karl-heinz.waldmann@tiho-hannover.de