

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung



Abschlussbericht

Erfolgreiches Ablenkungsmanöver

aus der gkf-Info 42 | Dezember 2015



Abschlussbericht

Erfolgreiches Ablenkungsmanöver

An der Ludwigs-Maximilians-Universität in München hat eine Arbeitsgruppe um Iris Wagner und Ralf Müller eine neue Methode zur Behandlung bestimmter Formen der allergischen Hautentzündung beim Hund erprobt. Die ersten Ergebnisse sind sehr vielversprechend und lassen darauf hoffen, dass man in Zukunft mehr allergischen Hunden und auch ihren Besitzern helfen kann.

Mit caniner atopischer Dermatitis (AD) bezeichnet man eine allergische Hautkrankheit bei Hunden. Bei einer AD reagiert das Abwehrsystem auf an sich harmlose Substanzen wie beispielsweise Pflanzenpollen oder die Rückstände von Milben als wären sie gefährliche Erreger. Diese scheinbar feindlichen Substanzen werden als Allergene bezeichnet. Im Gefecht gegen die Allergene löst das Abwehrsystem eine heftig juckende Entzündung der Haut aus, die allergische Reaktion. Schätzungen gehen davon aus, dass rund 10 Prozent der Tiere unter einer AD leiden, sie wäre damit die häufigste Hautkrankheit bei Hunden. Die Ursachen für diese Erkrankung sind weitgehend unbekannt, man weiß jedoch, dass eine erbliche Veranlagung eine wichtige Rolle bei der Entstehung der AD spielt. Allergien gelten als unheilbar. Der Tierarzt versucht daher, die Symptome zu lindern

oder zu unterdrücken. Bislang kommen bei der Therapie der AD zwei Strategien zum Einsatz. Zum einen versucht man das Abwehrsystem mit einer allergen-spezifischen Immuntherapie (ASIT) an die Allergene zu „gewöhnen“. Hierzu injiziert der Tierarzt die fraglichen Substanzen allmählich in steigender Dosis. Erfolgreich ist die ASIT, wenn das Abwehrsystem nicht mehr auf diese bestimmten Allergene reagiert. Die ASIT kann jedoch nur funktionieren, wenn die Allergene bekannt sind und auch für den medizinischen Gebrauch aufbereitet werden können. Leider ist das nicht immer möglich. Bei immerhin zwei Dritteln der Hunde lindert die ASIT die Symptome soweit, dass der Hund keine oder kaum mehr zusätzliche Medikamente braucht. Doch es kann bis zu einem Jahr dauern, bis sich die Wirkung der ASIT entfaltet. Diese lange Zeit der Ungewissheit ist für die Besitzer belastend, zumal bei einem Drittel der Hunde mit der ASIT keine zufriedenstellende Wirkung erzielt werden kann.

In Fällen, in denen keine ASIT durchgeführt werden kann oder sie nicht gewirkt hat, bleibt nur die symptomatische Therapie übrig. In der Regel erhalten die Hunde entzündungshemmende und juckreizlindernde Medikamente, um die Symptome der AD zu



Juckendes Gesicht bei Atopie: Die haarlosen Ringe um die Augen sind durch fortgesetztes Scheuern entstanden.

unterdrücken. Leider können die Medikamente bei längerer Anwendung Nebenwirkungen verursachen. Beide Therapien sind aufwendig und können teuer werden, darüber hinaus helfen sie nicht jedem Patienten. Daher hat die Münchner Arbeitsgruppe nun mit Unterstützung der gkf einen neuen Therapieansatz erstmals beim Hund erprobt.

Antäuschen mit Bakterien-Erbgut

Die Hauptrolle bei der neuen Therapie spielen Moleküle, die Abschnitten des Erbguts von Bakterien nachempfunden sind: die Cytosin-Phosphat-Guanin-Oligodesoxynukleotide, kurz: die CpGs. Wenn Bakterien in den Körper eindringen, gelangen CpGs in die Zel-

len des Abwehrsystems. Dort reagiert ein besonderes Warnsystem, namens Toll-like Rezeptor 9, auf die Eindringlinge und schlägt Alarm. Der Toll-like Rezeptor 9 ist auf bakterielle Eindringlinge spezialisiert und leitet Abwehrstrategien ein, die zur Bekämpfung von Bakterien geeignet sind.

Die Bakterien-Abwehrtechniken konkurrieren mit den Maßnahmen, die das Abwehrsystem in Gang setzt, wenn es mit einem Allergen in Kontakt kommt. Im besten Falle bleibt die allergische Reaktion aus, weil das Abwehrsystem mit den CpGs zu sehr beschäftigt ist. Bei dieser Veränderung der Reaktion des Abwehrsystems spricht man von einer Immunmodulation.



Juckreiz und Hautentzündung treten bei vielen allergischen Hunden vor allem auch an den Pfoten auf.

Die immunmodulierende Eigenschaft der CpGs will man sich bei der neuen Therapie zunutze machen. Aus der Humanmedizin gibt es bereits vielversprechende Studien zum Einsatz von CpGs bei Allergien und Asthma. Die Münchner Arbeitsgruppe hat die Methode nun einer Pilotstudie erstmals beim Hund erprobt.

Studienablauf

An der Studie nahmen insgesamt 17 Hunde teil. Alle Tiere litten unter einer asaisonalen AD, d. h. die allergische Hautreaktion bestand ganzjährig und war nicht wie beispielsweise bei einer Pollenallergie („Heuschnupfen“) auf eine bestimmte Zeitspanne im Jahr

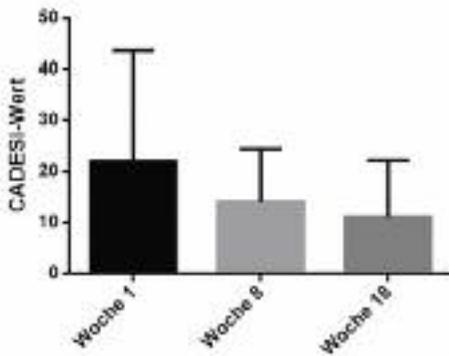
beschränkt. Zwei Hunde mussten die Studienteilnahme vorzeitig abbrechen. Ein Tier, weil es sich nach dem ersten Termin stark erbrach, das andere, weil die Symptome der AD so schwerwiegend waren, dass die Tierärzte ihm mit anderen erprobten Maßnahmen Linderung verschaffen mussten.

Zu Beginn und zum Ende der Testphasen bewerteten die Tierärzte das Erscheinungsbild der Haut nach einem international anerkannten Schema zur Beurteilung des AD-Schwergrads namens CADESI: Je höher der CADESI-Punktwert, desto schlechter das Hautbild und desto schwerer die Erkrankung.

Die Hundebesitzer hatten die Aufgabe, ihre Tiere zu beobachten. Besonderen Augenmerk sollten die Besitzer auf den Juckreiz ihres Tieres legen und ihn anhand einer Juckreizskala mit den Werten von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (extremer Juckreiz) einstufen. Die Juckreiz-Werte mussten in einem Juckreiztagebuch eingetragen werden.

Darüber hinaus wurden vor der ersten Spritze und nach der letzten Spritze Blutproben entnommen, die auf den Gehalt bestimmter Botenstoffe untersucht wurden. Diese Botenstoffe sind an der Regulierung des Abwehrsystems beteiligt. Daher wollte man an ihnen Veränderungen der Immunantwort ablesen. Mithilfe der durchgeführten Untersuchungen kamen die Forscher hier allerdings zu keinem Ergebnis. Weitere Untersuchungen mit anderer Methodik werden mit den gesammelten Proben später durchgeführt.

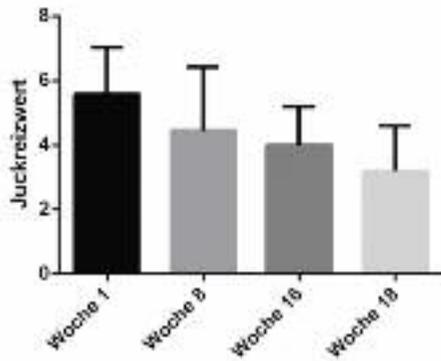
Die Dauer der Testphase war zunächst auf zwei Monate begrenzt. Die ersten sechs teil-



Entwicklung der mittleren CADESI-Werte im Verlauf der Studie: Das Hautbild hat sich mit der Therapie deutlich verbessert.

nehmenden Hunde (Versuchsgruppe 1) wurden über einen Zeitraum von knapp zwei Monaten alle zwei Wochen mit einem Medikament, das die CpGs gebunden an Gelatinepartikel enthielt, behandelt. Das Medikament wurde unter die Haut gespritzt. Da dies die erste Anwendung der CpGs beim Hund war, gab es noch keine Dosierungsempfehlungen. Das Team orientierte sich daher an Erfahrungen aus der Humanmedizin und entschied sich für eine sehr vorsichtige Dosierung von 75 µg CpGs pro Hund und Behandlung.

Da sich bereits nach dieser kurzen Behandlungsdauer eine deutliche Besserung zeigte, entschloss sich die Arbeitsgruppe die zweite Versuchsgruppe länger, nämlich insgesamt über 18 Wochen, zu behandeln, um zu den Therapieverlauf weiter zu beobachten. Die zweite Versuchsgruppe bestand aus weiteren neun Tieren. Diese Tiere erhielten ihre CpG-Spritze zunächst alle zwei Wochen,



Entwicklung der mittleren Juckreizwerten im Verlauf der Studie. Ein Juckreizwert von 0 bedeutet, dass kein Juckreiz feststellbar ist, ein Wert von 10 steht dagegen für extremen Juckreiz.

ab dem dritten Monat bzw. ab der achten Woche jedoch nur alle vier Wochen.

Deutliche Besserung aller Symptome

Insbesondere in den ersten acht Wochen der Behandlung kam es zu einer deutlichen Besserung aller Symptome. So sank der mittlere CADESI-Wert von 22 Punkten in Woche eins auf 14 Punkte in Woche acht. Bei den Hunden, die über zusätzliche zehn Wochen weiterbehandelt wurden, sank der mittlere CADESI-Wert noch auf elf Punkte.

Die Besitzer stellten eine deutliche Abmilderung des Juckreizes während der Behandlungszeit fest. Der mittlere Juckreizwert sank von 5,6 in Woche eins auf 4,5 in Woche acht. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung um 24 Prozent. Bei den länger behandelten Patienten fiel der Wert sogar auf 3,2 (Woche 18) und die

Forscher errechneten eine Verbesserung um 33 Prozent (Woche 16) und 44% (Woche 18) seit Beginn der Therapie.

Soweit zu den statistischen Mittelwerten: Beim einzelnen Patienten konnte die Behandlung sowohl eine stärkere als auch eine schwächere Besserung zur Folge haben. Die folgende Tabelle gibt darüber Aufschluss:

ren Hunden war das Erbrechen eher mild. Vier Hunde litten außerdem zeitweise unter Durchfall. Tatsächlich hatte man bereits beim Menschen nach der Gabe von CpGs Verdauungsstörungen beobachtet. Dennoch ist es bei einem Teil der Hunde unklar, ob tatsächlich die Medikamente die Verdauungsprobleme verursacht haben, denn wie die Besitzer berichteten, hatten sich einige

Tabelle 1: Anteile der Hunde an der Gesamtstudienpopulation, welche in bestimmten Zeiträumen mindestens 25% bzw. mindestens 50% Besserung zeigten (Wo = Woche)

Zeitraum	Verbesserung um mind. 25%		Verbesserung um mind. 50%	
	CADESI	Juckreiz	CADESI	Juckreiz
Wo 1 bis Wo 8	8/15	7/15	5/15	3/15
Wo 1 bis Wo 16		7/9		2/9
Wo 1 bis Wo 18	6/9	4/6*	6/9	3/6*
Wo 8 bis Wo 16		2/9*		1/9*
Wo 8 bis Wo 18	6/9	3/6	5/9	1/6

**Aufgrund eines Missverständnisses führten leider nur 6/9 Patientenbesitzer aus Versuchsgruppe 2 das Juckreiztagebuch über die vollen 18 Studienwochen, bei 3/9 Hunden fehlen daher die Daten der letzten 2 Wochen.*

Da man die Wirkung von CpGs beim Hund zuvor noch nicht erprobt hatte, wusste die Arbeitsgruppe auch nicht, ob und welche Nebenwirkungen die neuen Medikamente haben könnten. Die Studien aus der Humanmedizin konnten hier allenfalls Hinweis liefern. Auffällig war, dass sich sechs der 17 ursprünglichen Teilnehmer erbrachen. Bei zwei Hunden war das Erbrechen stark ausgeprägt. Eines der Tiere schied deswegen vorzeitig aus der Studie aus. Bei den ande-

Tiere schon vor der Studie hin und wieder erbrochen oder Durchfall gezeigt.

Weitere Nebenwirkungen waren die Schwellung der Haut an der Injektionsstelle bei drei Hunden und die Schwellung des Lymphknotens in unmittelbarer Nachbarschaft zur Injektionsstelle bei einem Tier. Diese Nebenwirkungen sind als Zeichen für die Aktivität des Abwehrsystems zu werten. Sie verschwanden ohne jede Behandlung wieder von alleine.

Ausblick

Die Arbeitsgruppe an der Münchner LMU ist hochzufrieden mit den Ergebnissen dieser Pilotstudie. Sie hat deutliche Hinweise erbracht, dass die Therapie mit CpGs bei Hunden mit asaisonaler AD wirksam ist und nur wenige und zum größten Teil milde und gut beherrschbare Nebenwirkungen verursacht. Im Vergleich mit der ASIT scheint die Therapie mit den CpGs sogar schneller zu wirken. Ein weiterer Vorteil gegenüber der spezifischen Immuntherapie ist, dass nicht nur Allergien gegen ganz bestimmte und bekannte Allergene behandelt werden können, sondern das Ablenkungsmanöver mit dem Bakterien-Erbgut wahrscheinlich bei einer große Bandbreite verschiedenster allergieauslösender Stoffe erfolgreich ist. Um das Medikament jedoch in der Praxis einzusetzen, müssen folgende Studien die Ergebnisse bei mehr Patienten in Doppelblind-

studien bestätigen. Darüber hinaus sind weitere Untersuchungen zur Findung der optimalen Dosierung und des besten Verabreichungsschemas nötig.

Barbara Welsch

Titel der Studie

Immuntherapie der caninen atopischen Dermatitis mit an Gelatinenanoartikel gebundenen CpG Oligodesoxynukleotiden

Kontakt

Prof. Dr. Ralf S. Mueller
Iris Wagner
Medizinische Kleintierklinik
Ludwig-Maximilians Universität
München
Veterinärstrasse 13
80539 München
Ralf.Mueller@med.vetmed.uni-muenchen.de

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung e. V.



Forschung
für den Hund

Postfach 14 03 53
53058 Bonn
Service-Telefon (0180) 334 74 94
www.gkf-bonn.de

Volksbank Bonn - BLZ 380 601 86 - KTO 100 10 10 014



UNTERSTÜTZEN
SIE DIE GKF!

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung



Forschung
für den Hund

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung e.V.

Postfach 14 03 53

53058 Bonn

Service-Telefon 0180/3 34 74 94

info@gkf-bonn.de

www.gkf-bonn.de