

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Klinik für Interne Medizin Kleintiere – Klinische Abteilung für Dermatologie
(Leiter: Univ.Prof. Dr.med.vet. Iwan Burgener Dipl.ECVIM-CA Dipl.ACVIM)

Literaturübersicht zur Therapie der kaninen Demodikose: Ein Update 2021

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Claudia Czelecz

Wien, im April 2021

Betreuerinnen:

Dr.med.vet. Christa Horvath-Ungerböck, Dipl.ECVD

Klinische Abteilung für Dermatologie

Department für Kleintiere und Pferde

Veterinärmedizinische Universität Wien

Univ.Prof. Dr.med.vet. Anja Joachim, Dipl.EVPC

Institut für Parasitologie

Department für Pathobiologie

Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachter:

Priv.-Doz. Dr.med.vet. Akos Pakozdy, Dipl.ECVN

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	2
2.1.	ÄTIOLOGIE DER DEMODIKOSE	2
2.2.	LOKALISIERTE UND GENERALISIERTE FORM DER KANINEN DEMODIKOSE	2
2.3.	JUVENILE UND ADULTE FORM DER KANINEN DEMODIKOSE	6
2.4.	DIAGNOSE.....	6
2.4.1.	Tieferes Hautgeschabsel.....	6
2.4.2.	Trichogramm	7
2.4.3.	Abklatsch	8
2.4.4.	Hautbiopsie.....	8
2.5.	BEGLEITTHERAPIE	8
2.6.	HISTORISCHE THERAPIEANSÄTZE	9
2.6.1.	Lufenuron	9
2.6.2.	Amitraz.....	10
2.6.3.	Anthelminthika als Immunstimulanzen	10
2.6.4.	Vitamin E	11
2.6.5.	Muramyldipeptid	11
3.	MATERIAL UND METHODIK	13
4.	ERGEBNISSE	16
4.1.	AMIDINE	16
4.1.1.	Amitraz.....	16
4.2.	MAKROZYKLISCHE LAKTONE: AVERMECTINE	18
4.2.1.	Ivermectin	19
4.2.2.	Doramectin	20
4.2.3.	Eprinomectin.....	21
4.3.	MAKROZYKLISCHE LAKTONE: MILBEMYCINE	22

4.3.1.	Moxidectin	22
4.3.2.	Milbemycinoxim	23
4.4.	ISOXAZOLINE.....	23
4.4.1.	Afoxolaner	23
4.4.1.1.	NexGard®.....	24
4.4.1.2.	NexGard Spectra®.....	24
4.4.1.3.	Nebenwirkungen.....	25
4.4.2.	Fluralaner	26
4.4.2.1.	Bravecto®.....	26
4.4.2.2.	Nebenwirkungen.....	28
4.4.3.	Lotilaner	28
4.4.3.1.	Credelio®.....	29
4.4.3.2.	Nebenwirkungen.....	29
4.4.4.	Sarolaner	30
4.4.4.1.	Simparica®.....	30
4.4.4.2.	Nebenwirkungen.....	31
5.	DISKUSSION	32
6.	ZUSAMMENFASSUNG	38
7.	SUMMARY.....	39
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	40
9.	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNISFEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	

Widmung

Meinem Schatz *Dejan*.

Abkürzungen

GABA	Y- Aminobuttersäure
P-Gp	P-Glykoprotein
FDA	Food and Drug Administration
FAD	Flohspeichelallergie-Dermatitis

1. Einleitung und Fragestellung

Die kanine Demodikose ist eine Hauterkrankung, die durch eine erhöhte Anzahl parasitischer Milben der Gattung *Demodex* in der Haut ausgelöst wird. Diese Milben sind ein Teil der Hautflora des gesunden Hundes und werden zwei bis drei Tage nach der Geburt durch den engen Kontakt von der Hündin direkt auf ihre Welpen übertragen. Sie ernähren sich von Hautzellen, Talg und epidermalen Zelltrümmern und verbringen ihren gesamten Lebenszyklus auf ihrem Wirt, wobei die Milbenanzahl physiologischerweise niedrig gehalten wird. Dadurch gestaltet sich der Nachweis von *Demodex*-Milben in der Haut gesunder Hunde meistens als schwierig (Gortel 2006).

Bis vor Kurzem war die Anzahl der Arzneyspezialitäten, die zur Behandlung der kaninen Demodikose zugelassen sind, sehr beschränkt. Medikamente mussten größtenteils aus der Nutztierpraxis umgewidmet werden, und das Risiko von schwerwiegenden Nebenwirkungen war relativ hoch (Paradis 1999, Shaw und Foster 2000, Müller 2004, Gortel 2006).

Mit der Zulassung von Wirkstoffen aus einer neuen Klasse, den Isoxazolinen, wurden die Behandlungsmöglichkeiten erheblich erweitert (Weber und Selzer 2016).

Ziel dieser Arbeit war es, die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der kaninen Demodikose, insbesondere ihre Wirksamkeit, Applikationsformen und zu erwartende Nebenwirkungen vergleichend darzustellen.

2. Literaturübersicht

2.1. Ätiologie der Demodikose

Erreger der Demodikose sind Milben der Gattung *Demodex*. Diese Milben werden auch als Haarbalgmilben bezeichnet. In Hautgeschabseln können vier verschiedene Stadien aufgefunden werden, da der Lebenszyklus dieses vollständig stationären Parasiten auf dem Wirt stattfindet. Über Eier entwickeln sich sechsbeinige Larven, daraus entstehen achtbeinige Nymphen, welche sich zu den achtbeinigen adulten Milben entwickeln (Scott 1979). Beim Hund werden drei Arten von *Demodex*-Milben beschrieben, *Demodex canis*, *Demodex injai* und *Demodex cornei* (Chen 1995, Desch und Hillier 2003). *Demodex injai* ist eine Milbe mit längerem Körper, deren Adulte, Nymphen, Larven und Eier grösser sind als die entsprechenden Stadien von *Demodex canis*. Adulte männliche Milben von *Demodex injai* sind durchschnittlich 361 µm lang und damit doppelt so lang wie männliche *Demodex canis*, die eine Länge von 168 µm aufweisen. Adulte weibliche *Demodex injai* zeigen mit einer Länge von 334 µm einen längeren Körper als *Demodex canis*, die eine Körperlänge von 224 µm erreichen. *Demodex injai* befindet sich wie *Demodex canis* bevorzugt in den Haarfollikeln und Talgdrüsen, und wird vor allem in der Region des Rückens nachgewiesen (Desch und Hillier 2003). Von einer dritten *Demodex*-Spezies mit kleinerem Körper wurde in diversen Studien berichtet (Saridomichelakis et al. 1999, Sivajothi et al. 2015). Beschrieben wurde eine kleinere Milbe, die nur 50 % der Länge einer weiblichen adulten *Demodex canis* Milbe aufweist. Diese Milbe befindet sich eher im Stratum corneum als in den Haarfollikeln (Chesney 1999). In einer Studie aus dem Jahr 2012 wurde die phylogenetische Beziehung dieser drei Arten untersucht. Diese konnte genetische Unterschiede von 23,3 % zwischen *Demodex canis* und *Demodex injai* feststellen. Mitochondriale rRNA-Sequenzen von *Demodex cornei* zeigten jedoch eine Übereinstimmung zu 99,5 % mit *Demodex canis* (Sastre et al. 2012).

2.2. Lokalisierte und generalisierte Form der kaninen Demodikose

Die Demodikose manifestiert sich in zwei sehr unterschiedlichen Formen. Die lokalisierte Form der Demodikose wird vor allem bei Hunden beobachtet, die zwischen drei und sechs Monaten alt sind. Es handelt sich dabei um eine oder mehrere umschriebene, trockene, schuppige, teilweise haarlose Stellen, die besonders im Kopfbereich um die Augen und Lippen (Abb. 1) sowie an den Vorderbeinen zu finden sind (Abb. 2). Juckreiz ist am Beginn der Erkrankung meist nicht zu beobachten, kann sich aber im Zuge einer Pyodermie durch bakterielle

Sekundärinfektionen entwickeln. Die lokalisierte Form kann sich auch ohne Therapie spontan innerhalb von sechs bis acht Wochen zurückbilden (Scott 1979, Gortel 2006, Plant et al. 2010).



Abbildung 1: Hund mit lokalisierter Demodikose im Bereich des Kopfes (Quelle: Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD)



Abbildung 2: Hund mit lokalisierter Demodikose im Bereich der Vorderbeine (Quelle: Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD)

Von einer generalisierten Demodikose spricht man, wenn zahlreiche Läsionen am Körper oder mehreren Extremitäten auftreten oder eine ganze Körperregion betroffen ist (Abb.3). Die generalisierte Demodikose ist charakterisiert durch haarlose, erythematöse, und mit Komedonen, follikulären Papeln oder Pusteln versehenen Bereichen des Körpers (Abb. 4) (Scott 1979, Gortel 2006, Plant et al. 2010).



Abbildung 3: Generalisierte Demodikose mit einer superfiziellen Pyodermie bei einem Terrier (Quelle: Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD)



Abbildung 4: Generalisierte Demodikose bei einem 11-jährigen Rottweiler mit sekundärer Pyodermie (Quelle: Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD)

2.3. Juvenile und adulte Form der kaninen Demodikose

Die kanine Demodikose kann auch nach dem Alter der betroffenen Hunde kategorisiert werden. Man unterscheidet die juvenile Demodikose, die bevorzugt bei Junghunden auftritt und spontan innerhalb von sechs bis acht Wochen abheilt, von der adulten Form, die sich üblicherweise bei Hunden über vier Jahren entwickelt. (Gortel 2006, Plant et al. 2010).

2.4. Diagnose

Derzeit stehen für die Diagnose der kaninen Demodikose nur direkte Nachweisverfahren für die Detektion der Milben in der Haut zur Verfügung.

2.4.1. Tieferes Hautgeschabsel

Tiefe Hautgeschabsel gelten als die diagnostische Methode der Wahl beim Nachweis der Demodikose. Mehrfache Hautgeschabsel der betroffenen Hautregion sollten in

Haarwuchsrichtung durchgeführt werden. Das Quetschen der Haut während des Abstreifens kann dabei helfen, die Milben aus der Tiefe der Haarfollikel zu extrudieren (Abb. 5 und 6). Es hat sich gezeigt, dass durch das Zusammendrücken vorhandener Papeln und Pusteln die Anzahl der gefundenen Milben erhöht wird (Scott 1979).



Abbildung 5: *Demodex canis* (Quelle: Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD)

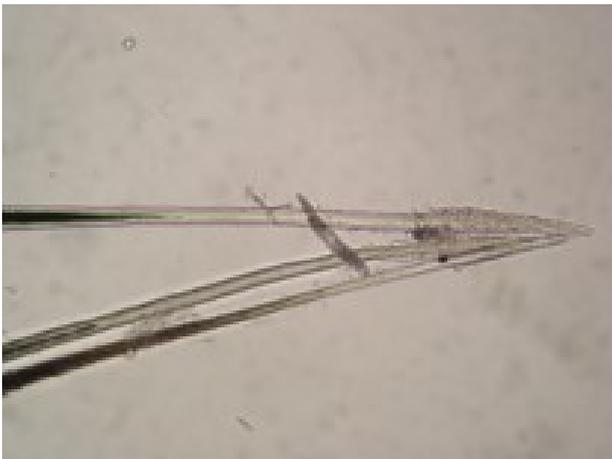


Abbildung 6: *Demodex canis* (Quelle: Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD)

2.4.2. Trichogramm

Das Trichogramm ist eine Alternative zum Hautgeschabsel für periokuläre und interdigitale Hautbereiche, die für ein Hautgeschabsel schwer erreichbar sind. Es sollte eine ausreichende Anzahl von Haaren (mindestens 50–100 Stück) in Richtung des Haarwuchses mit einer Pinzette gezogen, in einem Tropfen Mineral- oder Paraffinöl auf einem Objektträger mit Deckglas verbracht und sorgfältig unter dem Mikroskop durchgemustert werden. Bei richtiger Durchführung haben Trichogramme eine hohe diagnostische Aussage (Saridomichelakis et al. 2007).

2.4.3. Abklatsch

Klebestreifen sind eine ausgezeichnete diagnostische Methode für die kanine Demodikose. Der Klebestreifen wird mit der klebrigen Seite nach unten auf die zusammengequetschte Haut aufgedrückt. Mit der klebenden Seite wird der Klebestreifen auf einen Objektträger aufgebracht und unter dem Mikroskop nach Milben untersucht (Pereira et al. 2012).

2.4.4. Hautbiopsie

Hautbiopsien mit histopathologischer Untersuchung können bei negativen Ergebnissen von tiefen Hautgeschabseln, Trichogrammen oder Klebestreifen sowie bei manchen Körperregionen zu eindeutigen Ergebnissen führen (Müller et al. 2012).

2.5. Begleittherapie

Bevor eine Therapie gestartet wird, sollte eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung des Patienten vorgenommen werden. BesitzerInnen von Hunden mit juveniler Demodikose sollten nach möglichen Stressoren, Ernährungsfehlern, Anzeichen von Schwäche und nach erfolgter Parasitenprophylaxe befragt werden. Bei älteren Patienten sollten Krankheiten wie Hypothyreose, Hyperadrenokortizismus, Tumore oder Chemotherapien als Ursache in Betracht gezogen werden. Diese Möglichkeiten fordern das Immunsystem und können das Milbenwachstum triggern, wodurch ein Fortschreiten der Krankheit erfolgt (Gortel 2006, Müller et al. 2012).

Ein wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Therapie der Demodikose ist die Compliance der Tierhalter weshalb eine Aufklärung über den Unterschied der klinischen und parasitologischen Heilung eine wichtige Rolle spielt. Die BesitzerInnen müssen bereit sein, die Therapie auch nach dem Abklingen der klinischen Anzeichen weiterzuführen, die abhängig von der Ausprägung und Dauer auch kostenintensiv sein kann (Gortel 2006, Müller et al. 2012).

Vor Beginn der Behandlung sollten Hunde mit langen oder dichten Haaren geschoren werden, um die Aufnahme der Wirkstoffe durch direkten Hautkontakt zu verbessern und die Therapie durch Entfernung aller Krusten zu erleichtern. Falls nötig kann dazu ein Eingriff unter kurzer Anästhesie durchgeführt werden, da die Vorbehandlung für den Hund schmerzhaft sein kann. Bei sekundärer Pyodermie, Seborrhöen oder verschmutzter Oberfläche ist das Baden des Hundes mit medizinischen Shampoos empfehlenswert. Je nach Ausmaß und Körpergröße können die betroffenen Körperregionen oder das gesamte Tier gebadet werden. Shampoos, die die Wirkstoffe Benzoylperoxid, Chlorhexidin oder Ethyllactat enthalten, sind geeignet.

Chlorhexidin ist ein Guanidin-Derivat, dessen Eigenschaft es ist, die bakterielle Zellmembran zu durchdringen und zu verändern. Es wirkt gegen gram-positive und gram-negative Bakterien. Antibiotika sollten, wenn nötig, nur nach einer Keimidentifizierung und anschließendem Antibiogramm verabreicht werden (Paradis 1999, Müller et al. 2012).

2.6. Historische Therapieansätze

In den letzten Jahrzehnten kamen viele Wirkstoffe in der Therapie der kaninen Demodikose zum Einsatz. Viele konnten aufgrund geringer Milbenreduktion und schwerwiegender Nebenwirkungen nicht als Therapeutika der Wahl überzeugen (Scott 1979, Paradis 1999, Müller 2004).

2.6.1. Lufenuron

Lufenuron ist ein Benzoylphenyl-Harnstoffderivat und wird als Insekten-Entwicklungshemmer eingesetzt. Der Wirkstoff wird für Katzen unter dem Handelsnamen Program® (Elanco GmbH Deutschland) als Tabletten (30 mg/kg) oder als Injektionslösung (10 mg/kg), und für Hunde als Tabletten unter dem Namen Program Plus® (0,5 mg/kg Milbemycinoxim und 10 mg/kg Lufenuron) vermarktet. Program Plus® wirkt gegen Flöhe, Herzwürmer und gastrointestinale Nematoden. Lufenuron wird mit dem Blut aufgenommen und gelangt so in die Eier, wodurch die Chitin Bildung gehemmt wird. Chitin findet man auch in den Eischalen von *Demodex*-Milben, sowie in den Larven, Nymphen und Adulten. Eine Studie aus dem Jahr 1997 untersuchte die Wirksamkeit von Lufenuron bei elf Hunden mit einer generalisierten Demodikose. Die erste Gruppe der Hunde bekam Lufenuron in einer täglichen oralen Dosierung von 13,3 mg/kg an den ersten fünf Tagen eines Monats. Die zweite Gruppe bekam dreimal pro Woche eine höhere orale Dosierung von 15,8 mg/kg für zwei oder drei Monate. Keiner der Hunde konnte nach tiefen Hautgeschabseln eine Milbenreduktion vorweisen. Drei Hunde wurden im zweiten Teil der Studie mit einer höheren Dosis von 19,3 mg/kg behandelt um den Gehalt des oral verabreichten Wirkstoffes in der Haut (Epidermis und Dermis) mittels Blut- und Hautproben zu untersuchen. Der Medikamentenspiegel war in der Haut zehnfach höher als im Blut. Obwohl die Medikamentenkonzentration von Lufenuron in der Haut erhöht war, konnte keine wirksame Behandlung gegen die kanine Demodikose erzielt werden (Schwassmann et al. 1997).

2.6.2. Amitraz

Amitraz (Mitaban[®], 0,025%ige Lösung, Pfizer) ist seit 1982 in den USA von der FDA (Food and Drug Administration) zur Behandlung der kaninen Demodikose zugelassen. Ein in Österreich inzwischen nicht mehr zugelassenes Ektoparasitikum für Rinder, Ziegen, Schafe und Schweine mit dem Handelsnamen Tactic[®] (Amitraz, 12,5 %, Intervet International, Schweiz), ein Konzentrat zur Sprüh- und Badebehandlung, wurde auch erfolgreich in der Therapie der kaninen Demodikose angewendet. Allerdings sollten bei der Anwendung Vorsichtsmaßnahmen wie das Tragen von Handschuhen, eines wasserdichten Schutzanzuges und einer Schutzmaske eingehalten werden, um den Sprühnebel nicht einzuatmen und den Hautkontakt zu vermeiden. Die Behandlung sollte an einem gut belüfteten Ort oder im Freien stattfinden und Berührungen von noch nicht abgetrockneten Tieren vermieden werden. Auf eine gute Reinigung der verwendeten Gegenstände sollte geachtet werden. Hände und exponierte Haut sollten im Anschluss gut mit Wasser und Seife gereinigt werden. Da das Produkt für Fische und andere Wasserorganismen giftig ist, darf es nicht über Abflüsse, Straßengräben, Gewässer oder Drainagen in die Umwelt geleitet werden (Hugnet et al. 1996, Paradis 1999, Bhartiya et al. 2019). In Österreich gibt es derzeit keine Waschlotion für Hunde (Ectodex[®], MSD Tiergesundheit).

2.6.3. Anthelminthika als Immunstimulanzen

Da die Demodikose mit einer nachgewiesenen T-Zell-Suppression einhergeht, wurden in zahlreichen Studien Immunstimulanzen wie Thiabendazol und Levamisol, entweder einzeln oder als Kombination mit anderen Wirkstoffen, in der Therapie der kaninen Demodikose auf ihre Wirksamkeit untersucht (Scott 1979). Levamisol gehört zur Gruppe der Imidazothiazole und wird als Immunmodulator und Anthelminthikum eingesetzt. Die immunmodulierende Wirkung zeigt sich durch die Stimulierung der zellulären Abwehr, wodurch es zu einer Potenzierung der T-Lymphozyten, Leukozyten und Makrophagen kommt (Sampson et al. 1976, Faanes et al. 1977). Eine Studie aus dem Jahr 1978 untersuchte die Wirkung von oral verabreichtem Levamisol an 56 Hunde. Bei 46 Tieren konnten nach einer histologischen Untersuchung Läsionen im Zentralnervensystem nachgewiesen werden, die laut der Studie mit den immunmodulierenden Eigenschaften von Levamisol in Zusammenhang gebracht werden konnten (Vandevelde et al. 1978). In zahlreichen Studien wurde von Nebenwirkungen wie vermehrtem Speicheln, Hypermotilität des Verdauungstraktes, erhöhter Kotabsatz, Bronchokonstriktion, Muskeltremor, Exzitation, Erbrechen, Koliken, Exophthalmus und

Todesfällen nach der Anwendung von Levamisol berichtet (Watson et al. 1988). Im Jahr 2004 wurde dazu eine Studie veröffentlicht, die sich mit einer experimentellen Levamisol-Vergiftung von 12 Hunden beschäftigte. Die Tiere wurden in zwei Gruppen mit jeweils sechs Hunden aufgeteilt. Gruppe A wurde mit Levamisol in einer oralen Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht behandelt. Gruppe B bekam zusätzlich eine Stunde nach der Levamisol Gabe Atropinsulfat (0,04 mg/kg) subkutan injiziert. Levamisol löste bei den sechs Hunden der Gruppe A schwere neurologische Symptome, Magenblutungen, blutiges Erbrechen, Kolik und Anämie aus, und vier Tiere verstarben. In der Gruppe B waren die Symptome milder und es gab einen Todesfall. Die Levamisol-Vergiftung hatte Auswirkungen auf das Blutbild der Tiere. Es kam unter anderem zu einer signifikanten Verminderung der Gesamtzahl der roten Blutzellen, der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwertes. In der Gruppe B konnte durch das injizierte Atropin eine Verringerung der Todesfälle und mildere Symptome erzielt werden (Gokce et al. 2004). Levamisol wurde auch bei der Behandlung der kaninen Demodikose eingesetzt. Mit Dosierungen von 3–10 mg/kg konnte ein Anstieg der T-Lymphozyten nachgewiesen werden, aber kein Erfolg in der Therapie der Demodikose erzielt werden (Scott 1979, Mojzisova et al. 1997).

2.6.4. Vitamin E

Eine Studie aus Brasilien untersuchte die Wirkung von Vitamin E bei 36 Hunden mit generalisierter Demodikose. Die Hunde wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bekam täglich 1 g Vitamin E und benötigte 8,5 Wochen bis zur klinischen Remission. Die zweite Gruppe wurde mit Amitraz (0,05 %) gebadet und benötigte mit 7,3 Wochen etwas mehr Zeit zum Genesen als die dritte Gruppe. Diese Tiere wurden mit einer Kombinationstherapie behandelt und hatten die kürzeste Zeitspanne bis zur klinischen Remission mit 7,1 Wochen (Figueiredo et al. 1993).

2.6.5. Muramyldipeptid

Muramyldipeptid, ein Teil der Zellwand von Mykobakterien, wurde in einer Studie zur Therapie der Demodikose eingesetzt. Die Hunde bekamen Muramyldipeptid in einer Dosierung von 0,2 mg/kg subkutan injiziert. In dieser Studie wurden weitere Tiere entweder mit Amitraz (0,025 %) zweimal pro Woche behandelt, oder bekamen eine Kombinationstherapie aus zweimal wöchentlich Amitraz (0,025–0,5 %) und einmal wöchentlich Muramyldipeptid. Alle Tiere der Studie erreichten eine klinische Remission. Da nur zwei Tiere pro Gruppe behandelt

wurden, war es schwierig, eine Aussage zur Effektivität des Wirkstoffes zu treffen (Müller et al. 2004).

3. Material und Methodik

Für die Erstellung dieser Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche mit diversen Suchmaschinen und Internetseiten nach den neuesten Therapiemöglichkeiten zur kaninen Demodikose durchgeführt (Tabelle 1: Suchmaschinen und Webseiten).

Für die Recherche des Krankheitsbildes der Demodikose wurden folgende Schlagwörter verwendet „demodicosis, canine demodicosis, demodex mites“. In Bezug vor allem auf die aktuelle Therapie der Demodikose wurden folgende Schlagwörter verwendet „demodicosis treatment, isoxazoline, fluralaner, Bravecto®, afoxolaner, NexGard®, lotilaner, Credelio®, sarolaner, Simparica®“.

Zum Vergleich neuerer Studien mit früheren Behandlungsmöglichkeiten wurden folgende Schlagwörter verwendet „macrocyclic lactone, avermectine, ivermectin, doramectin, Dectomax®, moxidectin, Advocate®, Cydectin®, Equest®, milbemycine, milbemycin oxime, Interceptor®, NexGard Spectra®, amidine, amitraz, Ectodex®, Certifect®, ProMeris Duo®“.

Mit den gesammelten Informationen aus Publikationen und Webseiten wurde eine Tabelle erstellt, um die aktuell zugelassenen Präparate zur Therapie der kaninen Demodikose mit ihren Wirkstoffen und Dosen aufzuzeigen (Tabelle 2: Derzeit verfügbare Therapiemöglichkeiten).

Tabelle 1: Suchmaschinen und Webseiten

Titel	Adresse
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
VIN	https://www.vin.com/VIN
ESCCAP Guidelines	https://www.esccap.org/guidelines/
European Medicines Agency	https://www.ema.europa.eu/en
Arzneispezialitätenregister	https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx?_afLoop=3523036877964924&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=uw4e2mjfj_14

Public Health – Union Register of Medicinal Products	https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/
CliniPharm CliniTox	https://www.vetpharm.uzh.ch/perldocs/kompend3.htm
Vetmed Seeker	https://search-uvw.obvsg.at/primo-explore/search?sortby=rank&vid=UVW&lang=de_DE
NexGard Fachinformation	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexgard-epar-product-information_en.pdf
NexGard Spectra Fachinformation	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexgard-spectra-epar-product-information_en.pdf
Simparica Fachinformation	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simparica-epar-product-information_en.pdf
Credelio Fachinformation	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/credelio-epar-product-information_en.pdf
Bravecto Fachinformation	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bravecto-epar-product-information_en.pdf

Tabelle 2: Derzeit verfügbare Therapiemöglichkeiten

Handelsname	Applikationsform	Wirkstoff	Dosierung
Advocate®	Spot-on	Imidacloprid und Moxidectin	10 mg/kg Imidacloprid und 2,5 mg/kg Moxidectin
NexGard Spectra®	Kautablette	Afoxolaner und Milbemycinoxim	9–150 mg/kg Afoxolaner und 1,8–30 mg/kg Milbemycinoxim
NexGard®	Kautablette	Afoxolaner	2,7–6,9 mg/kg

Bravecto®	Kautablette	Fluralaner	25–56 mg/kg
Simparica®	Kautablette	Sarolaner	2–4 mg/kg

4. Ergebnisse

4.1. Amidine

4.1.1. Amitraz

Amitraz, auch 1,5-Di-(2,4-dimethylphenyl)-3-methyl-1,3,5-triazapenta-1,4-dion-bis-N,N-(dimethyl-2,4-phenyliminomethyl)-N-methylamin genannt, ist ein äußerlich anwendbares Antiparasitikum mit akarizider und insektizider Wirkung. Es ist ein Monoamin-Oxidase-Hemmer, ein α 2-adrenerger Agonist und inhibiert die Prostaglandin-Synthese. In den USA ist Amitraz (Mitaban[®], 0,025 %ige Lösung, Pfizer) seit Jahrzehnten das Einzige von der FDA zugelassene Präparat zur Behandlung der kaninen Demodikose (Ghubash 2006, Zhou et al. 2020).

Im Jahr 1984 wurde eine Feldstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Mitaban[®] zur Behandlung der kaninen Demodikose durchgeführt. Bei 252 Hunden wurde eine lokalisierte Form und bei 569 Tieren eine generalisierte Form der Demodikose diagnostiziert. Das Medikament aus 19,9 % Amitraz und einer Zubereitung (80,1 %) aus Xylol, Propylenoxid, Alkylbenzolsulfonaten und ethoxylierten Polyethern, wurde in einer Konzentration von 0,025 % (250 ppm) alle zwei Wochen als topische Behandlung verabreicht. Hunden mit langen Haaren wurde das Haarkleid vor der Behandlung gekürzt. Die Patienten wurden vor der Therapie mit einem milden Shampoo gebadet und das Haarkleid mit einem Handtuch getrocknet. Der Wirkstoff wurde bei allen Tieren aufgetragen und durfte unter Lufttrocknung einwirken. Von den 252 Hunden mit lokalisierter Demodikose, waren 99,2 % nach 3–18 Behandlungen klinisch unauffällig und milbenfrei. Bei den 569 Tieren mit einer generalisierten Demodikose konnten 99,1 % nach 3–18 Behandlungen als milbenfrei diagnostiziert werden. Die häufigste vorkommende Nebenwirkung war bei 9,2 % aller Patienten eine milde Sedierung 6–8 h nach der Behandlung, und ein leichter Juckreiz bei 2,4 % der Hunde (Folz et al. 1984).

Da Amitraz ein Monoaminoxidase-Hemmer ist, kann es bei Tieren oder deren BesitzerInnen bei gleichzeitiger Einnahme von serotonergen Medikamenten (wie Hydroxyzin, trizyklische Antidepressiva, Blutdrucksenker) zu Nebenwirkungen kommen. Auch an Parkinson erkrankte Menschen, die mit Selegilin therapiert werden, sollten den Kontakt mit Amitraz vermeiden, da auch dieses Medikament eine irreversible Hemmung der Monoaminoxidasen bewirkt (Ghubash 2006). Zahlreiche Studien berichten von diversen Nebenwirkungen bei Patienten und deren BesitzerInnen, vor allem wenn die Präparate in nicht gut belüfteten Räumen

angewendet wurden. Symptome wie Kopfschmerzen, Asthma, Sedation, Bradykardie, Polyurie, Hypothermie, Hyperglykämie, Pruritus, Polydipsie, Anorexie, Ataxien, Krampfanfälle und vereinzelt Todesfälle wurden beschrieben. Da Welpen unter 12 Wochen und Chihuahuas besonders sensibel auf Amitraz reagieren, und auch wenige Studien zu trächtigen Tieren vorliegen, sollte man bei solchen Tieren auf andere Therapiemöglichkeiten zurückgreifen (Hugnet et al. 1996, 2001, Paradis 1999, Yilmaz und Yildizdas 2003, Müller et al. 2012, Dhooria et al. 2015, Bhartiya et al. 2019).

Ein Kombinationspräparat mit dem Handelsnamen Certifect® (Fipronil 6,7 mg/kg, Amitraz 8,0 mg/kg, (S)-Methopren 6,0 mg/kg Körpergewicht; Merial, Lyon, Frankreich) wurde seit seiner Markteinführung im Jahr 2011 in mehreren Studien erfolgreich angewendet (Baggott et al. 2011, Bouhsira et al. 2011, Hunter et al. 2011, Jongejan et al. 2011). Eine Studie aus dem Jahr 2013 untersuchte die Wirkung von Certifect® bei 18 Hunden mit einer diagnostizierten generalisierten Demodikose. Es konnten keine Nebenwirkungen durch die Behandlung festgestellt werden. Ein Hund verstarb während der Studie aufgrund des komplizierten Verlaufs der Demodikose und der sekundär bakteriellen Infektion mit anschließender Septikämie (Fourie et al. 2013). Eine Studie aus dem Jahr 2014 konnte allerdings bei 21 Hunden die mit Certifect® behandelt wurden, Nebenwirkungen in Form von Hautreaktionen feststellen, die dem Krankheitsbild eines Pemphigus foliaceus entsprachen. Sechs Hunde zeigten diese Veränderungen lokal an der Applikationsstelle, und 15 weitere Tiere hatten auch an entfernten Stellen Hautreaktionen. Bei neun Tieren wurden auch systemische Anzeichen beschrieben. Die Studie kam zu der Schlussfolgerung, dass Certifect® eine akantholytische pustulöse Dermatitis auslösen kann, die klinisch und histologisch der Krankheit Pemphigus foliaceus ähnlich ist (Bizikova et al. 2014).

Laut Informationen der European Medicines Agency ist Certifect® in der Europäischen Union nicht mehr zugelassen (<http://www.ema.europa.eu/en/medicines/EPAR/certifect>, Zugriff 27.09.2020).

Ein weiteres Spot-on Kombinationspräparat (ProMeris Duo®, Metaflumizon 150 mg/ml, Amitraz 150 mg/ml, Pfizer, New York, USA) wurde 2007 in den USA und Europa zugelassen (Rust et al. 2007). Im Jahr 2007 wurde die Wirksamkeit von ProMeris Duo® an 16 Hunden mit einer diagnostizierten kaninen Demodikose getestet. Die erste Gruppe mit acht Hunden wurde mit den Wirkstoffen in einer Dosierung von jeweils 20 mg/kg an den Tagen 0, 28 und 56 behandelt. Die zweite Gruppe wurde in der gleichen Dosierung an den Tagen 0, 14, 28, 42, 56 und 70 behandelt. Am Tag 84 lag die Erfolgsrate für negative Hautgeschabsel und keine

lebenden Milben in beiden Gruppen bei 42,9 % und 62,5 %. Es wurden Nebenwirkungen in Form milder gastrointestinaler Symptome registriert, die aber laut der Studie nicht mit der Medikamentengabe in Zusammenhang gebracht werden konnten (Fourie et al. 2007).

Eine Studie von 2011 präsentierte 22 Hunde, die nach einer Behandlung mit ProMeris Duo® an Pemphigus-foiaceus-ähnlichen Hautreaktionen litten. Acht Hunde zeigten lokale Veränderungen an der Applikationsstelle, die restlichen 14 Tiere zeigten auch entfernte Hautläsionen. Von den Hunden mit lokalisierten Läsionen an der Haut, zeigten drei Patienten systemische Anzeichen dieser Autoimmunerkrankung, und vier weitere Tiere benötigten eine immunsuppressive Therapie. Von den restlichen 14 Patienten wurden bei elf Tieren systemische Anzeichen beschrieben und davon mussten zehn Hunde mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt werden (Oberkirchner et al. 2011).

Laut Informationen der European Medicines Agency ist ProMeris Duo® nicht mehr zugelassen. (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/promeris-duo>, Zugriff 28.02.2021).

Derzeit gibt es in Österreich nur zwei zugelassene Medikamente mit dem Wirkstoff Amitraz für Honigbienen bei einem Befall mit Brutmilben. Diese sind unter den Handelsnamen Apitraz® (Laboratorios Calier, 500 mg imprägnierter Streifen, S.A., Spanien) und Apivar® (Veto Pharma SAS, 500 mg imprägnierter Streifen, Frankreich) erhältlich.

4.2. Makrozyklische Laktone: Avermectine

Avermectine sind die Fermentationsprodukte des im Boden lebenden Strahlenpilzes *Streptomyces avermitilis*. Diese setzen sich natürlicherweise aus vier verschiedenen Komponenten zusammen, Avermectin A1, A2, B1 und B2, von denen es auch jeweils eine Variante a und b gibt (Campbell 1984). Ivermectin ist ein modifiziertes Derivat, welches aus natürlich hergestelltem Avermectin B1 besteht. Es setzt sich zu 80 % aus 22,23-Dihydro-Avermectin B1a und zu 20 % aus 22,23-Dihydro-Avermectin B1b zusammen (Campbell et al. 1983, Barragry 1987). Der Wirkmechanismus entsteht durch die Bindung an Glutamat-gesteuerte Chloridkanäle, welche bei Nematoden in den Nervenzellen und pharyngealen Muskelzellen exprimiert werden. Ivermectin-aktivierte Kanäle öffnen sich sehr langsam, aber irreversibel, was entweder zu einer sehr lang anhaltenden Hyperpolarisation oder zu einer Depolarisation der Zelle führt, und dadurch deren Funktion blockiert (Wolstenholme und Rogers 2005).

Zu den Avermectinen gehören die Wirkstoffe Ivermectin, Doramectin und Eprinomectin.

4.2.1. Ivermectin

Ivermectin auch 22,23-Dihydro-Avermectin B1 genannt, ist ein modifiziertes Derivat, welches aus natürlich hergestelltem Avermectin B1 besteht. Es setzt sich zu 80 % aus 22,23-Dihydro-Avermectin B1a und zu 20 % aus 22,23-Dihydro-Avermectin B1b zusammen (Campbell et al. 1983, Barragry 1987). Ivermectin kann als Breitspektrum-Antiparasitikum gegen eine Vielzahl von Endo- und Ektoparasiten bei Tieren eingesetzt werden. Seit seiner Eratzulassung als veterinärmedizinisches Präparat im Jahre 1981 durch die Firma Merck & Co wurde Ivermectin als Injektionslösung, topische oder orale Applikationsform mit Dosierungen von 200–500 µg/kg bei Rindern, Schafen, Ziegen, Pferden und Schweinen vermarktet (Sutherland 1990, Omura und Crump 2014).

Eine Studie von 1996 untersuchte die Wirksamkeit von Ivermectin bei zwölf Hunden mit einer diagnostizierten juvenilen oder adulten Form der Demodikose. Alle Hunde wurden vorab untersucht und mit unverdünnter Ivermectin-Lösung, entweder zugelassen für Pferde (Eqvalan[®], Paste, MSD AGVET, USA) oder für Rinder (Ivomec[®], Injektionslösung, MSD AGVET, USA) in einer täglichen oralen Dosierung von 0,4 mg/kg behandelt. Fünf Hunde wurden mit einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 15 Wochen erfolgreich therapiert, von den restlichen sieben Patienten zeigten zwei Tiere in den Nachuntersuchungen positive Hautgeschabsel, weitere fünf konnten aufgrund anderer gleichzeitig vorliegender Erkrankungen und deren benötigten Therapien, keine ausreichende Wirkung mit Ivermectin erzielen. Diese fünf Hunde wurden bereits vor der Studie aufgrund der Diagnose Colitis (ein Hund), Hyperadrenokortizismus (ein Hund), Hypothyreose (zwei Hunde) und Pemphigus foliaceus (ein Hund) behandelt. Der Patient mit Colitis wurde vorab mit Sulphasalazin (Azulfidine[®], NY, USA), und der Hund mit Pemphigus foliaceus mit Methylprednison und Aurothyloglucose (Solganol[®], NJ, USA) behandelt. Ein Bernhardiner mit bekannter Vorerkrankung (Hypothyreose) entwickelte nach einer Therapiezeit von fünf Wochen Anzeichen einer Intoxikation mit Muskelschwäche und Zittern. Diese Nebenwirkungen sind drei Tage nach dem Therapieabbruch verschwunden (Medleau et al. 1996).

Durch Ivermectin ausgelöste Neurotoxizität konnte bei einigen Hunderassen in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Paul et al. 1987, Fassler et al. 1991). Davon sind vor allem Collie-Rassen (54,6 %), Shetland Schäferhunde (30 %), Australische Schäferhunde (19,5 %), Wäller (18,5 %), Englische Schäferhunde (6,3 %) und Border-Collie (0,6 %) betroffen (Geyer

et al. 2005, Geyer und Janko 2012). Ursache dafür ist eine Mutation im ABCB1-Gen, die zu einer mangelhaften oder fehlenden Synthese des P-Glykoproteins (P-Gp) führt. Dieses Protein erfüllt eine wichtige Funktion für die physiologischen Barrieren, wodurch Arzneimittel an der Blut-Hirn-Schranke, Blut-Hoden-Schranke und Plazenta-Schranke limitiert werden (Roulet et al. 2003, Geyer und Janko 2012, Merola und Eubig 2018, Marelli et al. 2020, Soussa et al. 2020). Eine Akkumulation von Ivermectin im Zentralnervensystem kann zu neurotoxischen Wirkungen führen. Diese zeigen sich unter anderem durch Ataxie, Lethargie, Koma, Tremor, Mydriasis und Visusverlust (Merola und Eubig 2018).

4.2.2. Doramectin

Doramectin, auch als 25-cyclohexyl-5-O-demethyl-25-de(1-methylpropyl) - Avermectin A1a bezeichnet, ist mit dem Wirkstoff Ivermectin eng verwandt. Es entsteht durch eine Mutationsbiosynthese aus einem *Streptomyces-avermitilis*-Stamm und zeigt eine fast identische Aktivität zu den Avermectin-B-Komponenten. Nur durch eine zusätzliche nicht polare Cyclohexyl-Gruppe an der Position 25 sowie einer Doppelbindung zwischen C22 und C23 besteht ein struktureller Unterschied zum Ivermectin (Goudie et al. 1993, Shoop et al. 1995).

Eine retrospektive Studie aus Tennessee, USA, untersuchte im Zeitraum von 2002–2012 die Wirkung einer wöchentlichen subkutanen Injektion des Wirkstoffes Doramectin (Dectomax®, Pfizer Animal Health, USA) in einer Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht bei 232 Hunden mit einer diagnostizierten generalisierten Demodikose. Ab der vierten verabreichten Injektion wurden alle Hunde durch Hautgeschabsel auf Milben untersucht und die Therapie wurde beendet, wenn zwei aufeinanderfolgende Hautgeschabsel negativ waren. Der Therapiezeitraum erstreckte sich bei den Patienten zwischen vier und 20 Wochen, im Durchschnitt lag die Behandlungsdauer bei 7,1 Wochen. Drei Hunde mussten nach einem Monat erneut behandelt werden, zehn weitere Hunde zeigten keine Milbenreduktion nach erfolgter Therapie. Zwei Patienten beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, eine siebenjährige Lhasa Apso-Hündin, die neurologische Symptome entwickelte, und ein acht Monate alter Rüde mit einer lokalen Reaktion auf die erfolgte Injektion. Diese Studie zeigte eine Remissionsrate von 94,8 % (Hutt et al. 2015).

Eine Studie aus dem Jahr 2018 untersuchte die Wirkung von subkutan injiziertem Doramectin im Vergleich zu oral verabreichtem Wirkstoff an 29 Hunden mit einer diagnostizierten generalisierten Demodikose. Die erste Gruppe mit 16 Hunden hatte ein Durchschnittsalter von

2,8 Jahren, und wurde mit einer Dosierung von 600 µg/kg Körpergewicht durch eine subkutane Injektion einmal wöchentlich behandelt. Die zweite Gruppe mit 13 Hunden hatte ein Durchschnittsalter von 1,8 Jahren und erhielt zweimal wöchentlich den Wirkstoff Doramectin in einer oralen Dosierung von 600 µg/kg Körpergewicht verabreicht. Die durchschnittliche Zeit bis zum ersten negativen Hautgeschabsel zwischen den beiden Gruppen entsprach 7,2 bzw. 7,4 Wochen. Die erste Gruppe konnte mit 81 % einen erfolgreichen Therapieverlauf aufzeigen, die zweite Gruppe lag mit 92 % noch höher. Drei Hunde aus der ersten und einer aus der zweiten Gruppe hatten einen Rückfall in den folgenden zwölf Monaten. Anzeichen von Nebenwirkungen wurden bei keinem Patienten gemeldet (Cordero et al. 2018).

4.2.3. Eprinomectin

Eprinomectin, auch 4“-epi-acetylamino-4“-deoxy-avermectin B1 genannt, wird aus dem natürlichen Produkt Avermectin B1 hergestellt. Es besteht ähnlich wie Ivermectin zu mindestens 90 % aus Avermectin B1a und maximal aus 10 % Avermectin B1b, und unterscheidet sich nur durch eine einzige Methyl-Einheit (-CH₂-) an der Position C-25, an der die Avermectin B1a Komponente eine Isopropyl-Gruppe trägt (Shoop et al. 1996, Alvinerie et al. 1999).

Eprinomectin wurde aus einer Vielzahl von Homologen ausgewählt, da es bei Rindern in allen Produktionsstadien, auch während der Milchgewinnung, angewandt werden kann. Es ist als Injektionslösung für Rinder, Schafe und Ziegen (Epricis[®], 20 mg/ml, Ceva Santé Animale, Libourne, Frankreich) zugelassen, und wurde in zahlreichen Studien auf seine Wirksamkeit gegen Endo- und Ektoparasiten getestet (Alvinerie et al. 1999, Shoop et al. 1996). Der Wirkstoff ist auch als pour-on für Rinder (Eprinex[®], 5 mg/ml, Lösung zum Übergießen, Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, Frankreich) erhältlich, und wurde in einer Studie aus dem Jahr 2008 an 20 Hunden gegen *Toxocara canis* getestet. Zehn Hunde wurden mit einer oralen Dosierung von 100 µg/kg Körpergewicht behandelt, die restlichen zehn Hunde gehörten zur Kontrollgruppe, die nicht behandelt wurde. Alle Tiere wurden vor Beginn der Studie untersucht, abgewogen und Kotproben nach Eiern pro Gramm Kot ausgewertet. Es wurden keine Nebenwirkungen in der Studie beobachtet. Eprinomectin zeigte eine Wirksamkeit von 100 % (Kozan et al. 2008).

4.3. Makrozyklische Laktone: Milbemycine

4.3.1. Moxidectin

Moxidectin, auch α 23-methoxime LL-F28249 α Milbemycin genannt, ist ein durch Fermentation von *Streptomyces cyaneogriseus* gewonnenes halbsynthetisches Produkt, dessen Ausgangsmaterial den Namen Nemadectin oder LL-F28249 trägt (Takiguchi et al. 1980, Shoop et al. 1995).

In einer Studie aus dem Jahr 2000 der Veterinärmedizinischen Universität Wien wurde die Wirksamkeit eines für Rinder zugelassenen Präparates an 63 Hunden und sieben Kaninchen gegen Milben der Gattungen *Sarcoptes scabiei*., *Demodex* spp. und *Psoroptes cuniculi* getestet. Bei 22 dieser Hundepatienten wurde eine generalisierte Demodikose diagnostiziert (davon hatten 14 Hunde eine juvenile und acht eine adulte Form), welche am Tag 0 mit Moxidectin (Cydectin® 1 % Injektionslösung für Rinder, Zoetis, Deutschland) in einer oralen Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Die Dosierung wurde täglich um 0,1 mg/kg Körpergewicht erhöht und ab dem vierten Tag, wenn die Hunde keine Nebenwirkungen entwickelten, auf 0,4 mg/kg Körpergewicht angepasst. Die Behandlung wurde für 42–120 Tage durchgeführt und war bei 16 Hunden erfolgreich, was entsprechend mit zwei negativen Hautgeschabseln und fehlenden Rückfällen in den folgenden zwölf Monaten gezeigt wurde. Drei der Tiere beendeten vorzeitig die Studie, da sie kein weiteres Mal in der Klinik vorstellig wurden. Drei weitere Hunde zeigten Nebenwirkungen in Form von Ataxie, Lethargie, Erbrechen und Appetitlosigkeit und beendeten die Studie ebenfalls vorzeitig (Wagner und Wendlberger 2000).

Ein in Österreich zur Behandlung der kaninen Demodikose zugelassenes Spot-on Präparat, ist ein Kombinationspräparat bestehend aus 2,5 % Moxidectin und 10 % Imidacloprid und trägt den Handelsnamen Advocate® (Bayer Animal Health GmbH). Dieses Medikament ist wirksam gegen Endo- und Ektoparasiten bei Hunden und Katzen und wurde in zahlreichen Studien auf seine Wirksamkeit (Müller et al. 2009, Le Sueur et al. 2011, Fourie et al. 2015, Genchi et al. 2019) und Sicherheit (Paul et al. 2004, Heine et al. 2005) getestet.

Eine Studie aus dem Jahr 2004 untersuchte 21 Ivermectin-sensitive Collies nach einer topischen Verabreichung des Mischpräparates Advocate® auf Anzeichen einer Intoxikation, die sich als Depression, Ataxie, Mydriasis, Speicheln, Muskelzuckungen oder Hautreaktionen darstellen kann. In dieser Studie konnten keine Nebenwirkungen bei den Hunden beobachtet werden (Paul et al. 2004).

In einer Studie aus dem Jahr 2019 wurde die Wirksamkeit des Spot-on Präparates Advocate® im Vergleich mit dem Spot-on Präparat Bravecto® (Intervet International B.V.) an 16 Hunden mit generalisierter Demodikose untersucht. Eine einzelne topische Dosis von Bravecto® war in dieser Studie signifikant wirksamer in der Beseitigung der Milben im Vergleich zu Advocate®, bei dessen Anwendung nur ein Hund am Tag 56 milbenfrei war. Am Ende der zwölf Wochen dauernden Studie, waren nur zwei von acht Hunden aus der mit Advocate® behandelten Gruppe milbenfrei (Fourie et al. 2019).

4.3.2. Milbemycinoxim

Milbemycinoxim ist ein halbsynthetisches Derivat von Milbemycin A3 / A4, welches ein natürliches Fermentationsprodukt von *Streptomyces hygroscopicus aureolacrimosus* ist. (Takiguchi et al. 1980, Shoop et al. 1995).

Eine retrospektive Studie zur Therapie der kaninen Demodikose mit Interceptor® wurde an 99 Hunden im Zeitraum zwischen 1995 und 2000 durchgeführt. Bei 53 % der Hunde wurde aufgrund des Alters eine juvenile Form, und bei den restlichen 47 % eine adulte Form der Demodikose diagnostiziert. Nach einer oralen Therapie mit Interceptor® Kautabletten in einer Dosierung von 0,5–1,6 mg/kg Körpergewicht (durchschnittlich mit 0,75 mg/kg Körpergewicht), wurden 85 % der Hunde in einem Zeitraum von ein bis sechs Monaten als milbenfrei (keine lebenden Milben in Hautgeschabseln und kein Rezidiv in den folgenden zwölf Monaten) diagnostiziert (Holm 2003).

4.4. Isoxazoline

Isoxazoline sind eine neue Gruppe von Wirkstoffen die sich als besonders wirksam zur Behandlung der Demodikose erwiesen haben. Diese Moleküle hemmen die Chloridkanäle die vom Neurotransmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) gesteuert werden, wodurch die Übertragung von Chloridionen durch die Zellmembranen prä- und postsynaptisch blockiert wird. Die Isoxazolin-induzierte Übererregung führt zu einer unkontrollierten Aktivität des Zentralnervensystems und dadurch zum Tod von Insekten und Acari (Weber und Selzer 2016).

4.4.1. Afoxolaner

Der Wirkstoff Afoxolaner (2,7–6,9 mg/kg) wird unter dem Handelsnamen NexGard® und NexGard Spectra® vermarktet. Die Produkte werden von dem Pharmaunternehmen Merial, seit 2017 zugehörig zur Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, hergestellt.

4.4.1.1. NexGard®

NexGard® wird als Kautablette für Hunde in vier verschiedenen Größen angeboten. Die Tabletten für Hunde von 2–4 kg, sind gesprenkelt, rot bis rotbraun und rund. Alle weiteren Tabletten der erhältlichen Gewichtsklassen weisen eine rechteckige Form auf. Die Behandlung von NexGard® Kautabletten wird laut der Fachinformation für einen Befall mit Flöhen, Zecken und Milben der Gattung *Demodex* und *Sarcoptes* empfohlen. Das Tierarzneimittel kann auch als Bestandteil der Behandlungsstrategie gegen die Flohspeichelallergie-Dermatitis (FAD) eingesetzt werden. Das empfohlene Behandlungsschema der Demodikose ist laut Hersteller eine monatliche Anwendung des Tierarzneimittels in einer Dosierung von 2,7–7 mg/kg, bis zwei Hautgeschabsel im Abstand von einem Monat negativ sind (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexgard-epar-product-information_en.pdf, Zugriff 18.03.2021).

4.4.1.2. NexGard Spectra®

Das Kombinationspräparat NexGard Spectra® (Afoxolaner 9–150 mg/kg, Milbemycinoxim 1,8–30 mg/kg, Böhringer Ingelheim Vetmedica GmbH) wird als Kautablette für Hunde in fünf verschiedenen Größen angeboten. Die Tabletten sind gesprenkelt, rot bis rotbraun und rund (Hunde mit 2–3,5 kg) sowie rechteckig geformt (alle Gewichtsklassen über 3,5 kg). NexGard Spectra® kann gegen Flöhe, Zecken und Milben der Gattung *Demodex* und *Sarcoptes* eingesetzt werden. Das empfohlene Behandlungsschema der Demodikose ist eine monatliche Anwendung des Tierarzneimittels, bis zwei Hautgeschabsel im Abstand von einem Monat negativ sind (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexgard-spectra-epar-product-information_en.pdf, Zugriff 18.03.2021).

In einer Studie aus dem Jahr 2016 wurden acht Hunde mit generalisierter Demodikose mit NexGard® (Böhringer Ingelheim Vetmedica GmbH) behandelt. NexGard® wurde an den Tagen 0, 14, 28 und 56 in der empfohlenen Dosis von mindestens 2,5 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht. Jeden Monat wurden Untersuchungen durchgeführt und tiefe Hautgeschabsel entnommen, um die Auswirkungen auf die Milbenanzahl aufzuzeigen. Die prozentuale Verringerung der Milbenanzahl betrug 99,2 %, 99,9 % und 100 % an den Tagen 28, 56 und 84. Als Vergleich wurden acht Hunde im gleichen Zeitraum mit dem Spot-on Advocate® (10 mg/kg Imidacloprid, 2,5 mg/kg Moxidectin, Bayer Animal Health GmbH, jetzt Elanco) behandelt. Die prozentuale Verringerung der Milbenanzahl betrug 89,8 %, 85,2 % und 86,6 %

an den Tagen 28, 56 und 84. Die Reduktion der Milbenanzahl war somit in der mit NexGard® behandelten Gruppe signifikant höher (Beugnet et al. 2016).

Eine Studie aus dem Jahr 2018 untersuchte an 50 Hunden mit einer diagnostizierten generalisierten Demodikose, die Wirksamkeit von NexGard® (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) im Vergleich mit NexGard Spectra® (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH). Alle Hunde wurden vor Beginn der Behandlung abgewogen, um die richtige Dosis (2,5–2,7 mg/kg) zu erhalten. Von den 50 Hunden wurden 19 mit NexGard Spectra® behandelt. An den Tagen 0, 28, 56 und 84 wurde die Anzahl der Milben durch tiefe Hautgeschabsel von mehreren Stellen untersucht. Die prozentuale Verringerung der Milben betrug 87,6 %, 96,5 % und 98,1 % an den Tagen 28, 56 und 84. Am Ende der Studie wurden bei 75 % der Hunde keine lebenden Milben gefunden (Lebon et al. 2018).

Eine Studie aus Japan von 2018 beinhaltete die Therapie von 15 Hunden mit NexGard Spectra® über einen Zeitraum von drei Monaten. Von diesen Hunden hatten elf eine adulte generalisierte Demodikose und die restlichen vier Tiere wiesen die juvenile Form auf. Die Hunde bekamen das Medikament alle vier Wochen in der Dosierung von 2,5–6,3 mg/kg verabreicht. Die prozentuale Verringerung der Milbenanzahl betrug 91,2 %, 99,8 % und 99,9 % an den Tagen 28, 56 und 84. Es wurden keine Nebenwirkungen durch die Behandlung festgestellt (Murayama und Oshima 2018).

4.4.1.3. Nebenwirkungen

In klinischen Untersuchungen des Herstellers wurden gelegentlich Nebenwirkungen wie Erbrechen, Durchfall, Abgeschlagenheit, verminderter Appetit und Juckreiz beobachtet. Diese Erscheinungen waren in der Regel selbstlimitierend und von kurzer Dauer (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexgard-spectra-epar-product-information_en.pdf, Zugriff 18.03.2021).

In einer Studie zur Evaluierung von oral verabreichtem Afoxolaner (NexGard®, 2,5 mg/kg Körpergewicht) bei 32 Beaglewelpen im Alter von acht Wochen wurden keine klinischen oder statistisch signifikanten Gesundheitsstörungen beobachtet. Erbrechen und Durchfall wurden sporadisch in allen Gruppen, einschließlich der Kontrollgruppen, beobachtet (Drag et al. 2014).

Eine Studie aus den USA untersuchte die Wirksamkeit von NexGard® Kautabletten bei der Beseitigung von Flöhen an 37 Hunden in 23 privaten Haushalten. In einem Haushalt meldete der Besitzer, dass fünf Tage nach der ersten Gabe der Kautablette, dessen Hund mit Erbrechen und Durchfall reagierte. Eine Woche nach der zweiten Applikation hatte der Hund

ebenfalls Durchfall und Erbrechen. Keiner der anderen 36 Hunde dieser Studie zeigte Nebenwirkungen nach der Einnahme der Kautabletten (Dryden et al. 2015).

4.4.2. Fluralaner

Fluralaner ist ein Akarizid und Insektizid, das gegen parasitische Arthropoden (Flöhe, Zecken und Milben) wirkt. Es wird nach einer einzigen oralen Gabe schnell resorbiert. Seine maximale Konzentration wird innerhalb von 24 Stunden erreicht, und bleibt bis zu 112 Tage danach im Plasma quantifizierbar (Kilp et al. 2014).

4.4.2.1. Bravecto®

Bravecto® (Fluralaner, 25–56 mg/kg) wird von der niederländischen Firma Intervet International B.V. als Zulassungsinhaber vermarktet. Das Tierarzneimittel ist in Form von Kautabletten für Hunde in fünf unterschiedlichen Größen (XS, S, M, L, XL) erhältlich. Die Kautabletten sind hell- bis dunkelbraun mit glatter oder leicht rauher Oberfläche und runder Form. Marmorierungen, Sprenkelungen oder beides können sichtbar sein. Laut der Fachinformation bieten die Tabletten eine sofortige und anhaltende abtötende Wirkung gegen Zecken und Flöhe. Dadurch kann das Arzneimittel auch als Teil der Behandlungsstrategie gegen FAD eingesetzt werden. Die Tabletten können zur Behandlung der Demodikose und *Sarcoptes*-Räude eingesetzt werden (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bravecto-epar-product-information_en.pdf, Zugriff 18.03.2021).

Im Jahr 2015 wurde im Rahmen einer Laborstudie in Südafrika die Wirksamkeit von Bravecto®-Kautabletten untersucht. Dabei wurden die Kautabletten im Vergleich mit dem Spot-on-Präparat Advocate® (10 mg/kg Imidacloprid und 2,5 mg/kg Moxidectin), an 16 Hunden mit generalisierter Demodikose getestet. Eine Gruppe von acht Hunden bekam einmal pro Monat eine Kautablette Bravecto® (25 mg/kg) verabreicht. Die zweite Testgruppe wurde nach Packungsanleitung mit dem Spot-on-Präparat Advocate® behandelt, und die Therapie wurde an den Tagen 28 und 56 wiederholt. Die Ergebnisse der tiefen Hautgeschabsel zeigten in der mit Bravecto® behandelten Testgruppe eine Milbenreduktion von 99,8 % an Tag 28, sowie eine Reduktion von 100 % an den Tagen 56 und 84. Im Vergleich dazu zeigte die Therapie mit Advocate® in der zweiten Testgruppe, eine Milbenreduktion von 98 %, 96,4 % und 94,7 % an den Tagen 28, 56 und 84 (Fourie et al. 2015).

In einer weiteren klinischen Studie aus dem Jahr 2015, wurden 163 Hunde mit generalisierter Demodikose mit Bravecto® (25 mg/kg) behandelt. Von den 163 Hunden, zeigten 87 % nach

einem Monat negative Hautgeschabsel, und 100 % der Hunde wurden nach zwei Monaten negativ befundet (Karas-Tecza und Dawidowicz 2015).

In einer Feldstudie in Thailand aus dem Jahr 2018 mit 115 Hunden, davon 73 mit einer adulten Form und 42 Hunde mit einer juvenilen Form der Demodikose, wurde die Wirksamkeit von Bravecto® (25–50 mg/kg) untersucht. Mittels tiefer Hautgeschabsel wurde die Anzahl der Milben festgestellt. Bis zur parasitologischen Heilung wurden monatliche Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt. Die parasitologische Heilung wurde mit zwei negativen Hautgeschabseln im Abstand von zwei Monaten definiert, die 67 Hunde (21 mit einer juvenilen Form und 46 mit einer adulten Form der Demodikose) erreichten. Bei 27 Hunden wurde ein negatives Hautgeschabsel diagnostiziert, danach wurden die Tiere nicht mehr vorgestellt. Weitere 21 Tiere konnten nicht weiterverfolgt werden. Die parasitologische Heilung stellte sich nach zwei, drei und vier Monaten bei 63 %, 85 % und 100 % der Hunde mit einer adulten Form, sowie nach zwei und drei Monaten bei 81 % und 100 % der Hunde mit einer juvenilen Form der Demodikose ein (Duangkaew et al. 2018).

Eine europäische Feldstudie aus dem Jahr 2020 untersuchte an 134 Hunden mit einer diagnostizierten generalisierten Demodikose den Wirkstoff Fluralaner (Bravecto®, Spot-on und Kautabletten) im Vergleich mit den kombinierten Wirkstoffen Imidacloprid und Moxidectin (Advocate®). Von den Patienten beendeten 124 die Studie, davon zeigten 57 Hunde eine juvenile Form und 67 eine adulte Form der Demodikose. Die Hunde in der ersten Gruppe, bestehend aus 25 Hunden mit juveniler und 25 mit adulter Form der Demodikose, wurden mit einer Bravecto® Kautablette in einer Dosierung von 25–56 mg/kg behandelt. Die zweite Gruppe, bestehend aus 20 Hunden mit juveniler und 30 mit adulter Form der Demodikose, wurden einmal mit dem Bravecto® Spot-on Präparat in einer Dosierung von 25–56 mg/kg therapiert. Die dritte Gruppe, bestehend aus 12 Hunden mit juveniler und 12 Hunden mit adulter Form der Demodikose, wurden alle vier Wochen mit dem Spot-on Präparat Advocate® (10 mg/kg Imidacloprid und 2,5 mg/kg Moxidectin) behandelt. In den mit Fluralaner behandelten Gruppen zeigten 98 % der Hunde an den Tagen 28 und 56 eine parasitologische Heilung, die mit zwei aufeinanderfolgenden negativen Hautgeschabseln definiert wurde. Am Tag 84 waren 100 % der mit Kautablette behandelten Hunde und 98 % der Bravecto Spot-on-Gruppe frei von lebenden Milben. Im Vergleich dazu zeigte sich in der mit Advocate® behandelten Gruppe an den Tagen 28 und 56 eine Milbenreduktion von 87,5 % und am Tag 84 waren 91,7 % frei von lebenden Milben. Zehn Tiere konnten die Studie nicht beenden. Zwei Hunde wurden aufgrund anderer Medikamentengaben (Oclacitinib und Dexamethason)

ausgeschlossen, sieben Tiere aufgrund fehlerhafter Nachuntersuchungen durch die BesitzerInnen und ein Hund aus der Fluralaner Spot-on-Gruppe verstarb aufgrund eines Herzfehlers unabhängig von der Behandlung (Petersen et al. 2020).

4.4.2.2. Nebenwirkungen

Milde und vorübergehende gastrointestinale Symptome wie Durchfall, Erbrechen, Appetitlosigkeit und vermehrter Speichelfluss wurden laut Herstellerangaben häufig in klinischen Studien (bei 1,6 % der behandelten Hunde) beobachtet. Lethargie, Muskelzittern, Ataxie und Krämpfe wurden in sehr seltenen Fällen in Spontanmeldungen berichtet. Die meisten berichteten Nebenwirkungen waren vorübergehend und von kurzer Dauer (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bravecto-epar-product-information_en.pdf, Zugriff 18.03.2021).

Im Jahr 2014 wurde in Irland eine Studie zur Sicherheit von Bravecto® (25–50 mg/kg) an 32 Beagle-Welpen durchgeführt. Die Welpen waren zum Beginn der Studie acht Wochen alt und 2 bis 4 kg schwer. Bravecto® wurde dreimal im Abstand von acht Wochen oral in einer Dosierung von 56 mg, 168 mg und 280 mg/kg verabreicht. Dies entsprach dem ein-, drei- und fünffachen der höchsten empfohlenen Behandlungsdosis. Alle Hunde wurden während der Studie klinisch überwacht, einschließlich der Kontrolle des Körpergewichtes, der Nahrungsaufnahme, verschiedener Blutwerte (Hämatologie, Blutchemie, ACTH und C-reaktives Protein), sowie am Ende der Studie, nach einer vollständigen Obduktion, die Bestimmung des Organgewichtes erhoben und histopathologische Untersuchungen mehrerer Gewebe durchgeführt. Als Kontrolle diente eine Gruppe mit Hunden, welche mit Placebos behandelt wurden. Einige pathologische Parameter (lokalisiert dünneres Haarkleid, Erbrechen, Gastroenteritis mit Appetitlosigkeit, abweichender Body Condition Score, veränderte Kotkonsistenz), konnten zwischen den mit Fluralaner behandelten Hunden und der Kontrollgruppe beobachtet werden, aber keine dieser Ergebnisse wurde als klinisch relevant angesehen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine orale Gabe der höchstempfohlenen Dosis von 56 mg/kg Körpergewicht nach acht Wochen Intervallen, von acht Wochen alten und zwei Kilogramm schweren Hunden gut vertragen wird (Walther et al. 2014).

4.4.3. Lotilaner

Lotilaner (Credelio®, 20–43 mg/kg, Elanco Europe Limited Company) ist der neueste Wirkstoff unter den Isoxazolinen und wirkt als Ektoparasitikum. In einer Studie aus dem Jahr 2017 konnten ähnliche Effekte wie bei den übrigen Wirkstoffen der Isoxazolin-Gruppe festgestellt

werden. Es bewirkt ebenfalls eine Hemmung der GABA-gesteuerten Chloridkanäle, wodurch es zum raschen Tod der Arthropoden führt (Rufener et al. 2017).

4.4.3.1. Credelio®

Das Tierarzneimittel wird als Kautablette in sieben Stärken für Katzen und Hunde angeboten. Diese sind laut der Fachinformation schmackhaft aromatisch, weiß bis beigefarben, rund und bräunlich gesprenkelt. Sie können mit oder nach der Fütterung oral verabreicht werden. Die Kautabletten besitzen eine sofortige und anhaltende Wirkung gegen Flöhe und Zecken für die Dauer eines Monats. Flöhe und Zecken müssen am Wirtstier anheften und mit der Nahrungsaufnahme beginnen, um dem Wirkstoff ausgesetzt zu werden. Daher kann das Risiko einer Übertragung von Krankheiten durch die Parasiten nicht ausgeschlossen werden. Das Mittel kann als Teil der Behandlungsstrategie zur FAD Kontrolle verwendet werden (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/credelio-epar-product-information_en.pdf, Zugriff 18.03.2021).

In einer Studie aus Südafrika wurde die Wirksamkeit von Credelio® bei zehn Hunden mit generalisierter Demodikose untersucht. Die Kautabletten wurden den Hunden an den Tagen 0, 28 und 56 entsprechend dem Körpergewicht mit einer Dosierung von mindestens 20 mg/kg verabreicht. Zum Nachweis von Milben wurden tiefe Hautgeschabsel untersucht, dabei wurden keine lebenden Milben ab dem Tag 56 gefunden (Snyder et al. 2017).

4.4.3.2. Nebenwirkungen

In einer Studie aus dem Jahr 2017, wurde die Sicherheit von Credelio® Kautabletten an acht Wochen alten Beagle Welpen untersucht. Über einen Zeitraum von acht Monaten, wurden 16 weibliche und 16 männliche vier Wochen alte Welpen, mit einer Kautablette Credelio® (20–43 mg/kg, Elanco Europe Limited Company) behandelt. Dabei wurden die Tiere in vier Gruppen aufgeteilt, eine davon entsprach der Kontrollgruppe, die weiteren bekamen das Medikament über der vom Hersteller empfohlenen Dosierung (einmal 43 mg/kg, dreimal 129 mg/kg und fünfmal 215 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Die teilnehmenden Hunde wurden während der Studie klinisch (inklusive Blutparameter und Harnanalyse), neurologisch und ophthalmologisch untersucht. Nahrungs- und Wasseraufnahme sowie das Körpergewicht wurden über den Zeitraum ebenfalls dokumentiert. Credelio® induzierte keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf das Körpergewicht oder die Nahrungsaufnahme. Es konnten auch keine unerwünschten Wirkungen auf die physische, neurologische oder elektrokardiografische Gesundheit festgestellt werden. (Kuntz und Kammanadiminti 2017).

4.4.4. Sarolaner

Der Wirkstoff Sarolaner (Simparica[®], 2–4 mg/kg, Zoetis, USA) ist ein Akarizid und Insektizid, welches in einer monatlichen oralen Gabe, gegen Flöhe, Zecken und Milben eingesetzt werden kann (Curtis et al. 2016, McTier et al. 2016).

4.4.4.1. Simparica[®]

Simparica[®] wurde am sechsten November 2015 erstzugelassen und als Kautablette für Hunde in sechs verschiedenen Stärken vermarktet. Die Kautabletten sind fleckig, braun gefärbt, quadratisch mit abgerundeten Kanten. Die geprägte Zahl auf einer Seite, bezieht sich auf die enthaltenen Milligramm der Tabletten und führt den Aufdruck fünf, zehn, 20, 40, 80 oder 120 entsprechend der Stärke. Simparica[®] sollte in einer Dosierung von 2–4 mg/kg mit oder ohne Futter, direkt ins Maul verabreicht werden. Anwendungsgebiete sind laut der Fachinformation, die Behandlung von Zecken und Flöhen. Es hat eine sofortige und anhaltende abtötende Wirkung für mindestens fünf Wochen, dazu müssen die Flöhe und Zecken am Wirt anheften und mit der Nahrungsaufnahme beginnen, um dem Wirkstoff ausgesetzt zu werden. Es kann auch als Teil der Behandlungsstrategie zur Kontrolle einer FAD eingesetzt werden. Weitere Anwendungsbereiche sind die Behandlung der *Sarcoptes*-Räude, eines Ohrmilbenbefalles und der Demodikose. Zur Behandlung der Demodikose ist die Verabreichung einer einmaligen Dosis, einmal monatlich für drei aufeinander folgende Monate, ausreichend. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Hautgeschabsel an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen negativ sind, wobei der Zeitraum zwischen den Untersuchungen einen Monat beträgt (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simparica-epar-product-information_en.pdf, Zugriff 18.03.2021).

In einer Studie aus Südafrika wurden 16 Hunde mit generalisierter Demodikose entweder einmal monatlich mit Simparica[®] (2 mg/kg) an den Tagen 0, 30 und 60, oder in Form einer topischen Behandlung einmal wöchentlich mit Advocate[®] (Moxidectin 2,5 mg/kg und Imdaclopid 10 mg/kg, Bayer) über einen Zeitraum von 81 Tagen behandelt. Nach der ersten Dosis Simparica[®] wurde bei den Hunden an den Tagen 14 und 29 eine Milbenreduktion von 97,1 % und 99,8 % festgestellt. Im Vergleich dazu wurden bei den mit Advocate[®] behandelten Hunden eine Milbenreduktion von 84,4 % sowie 95,6 % festgestellt (Six et al. 2016).

In einer ähnlichen Studie aus dem Jahr 2018 wurde die Wirksamkeit von Simparica[®] Kautabletten im Vergleich mit einer topischen Behandlung mittels Advocate[®] (Bayer Animal Health GmbH) untersucht. Von den 81 Hunden wurden 53 Tiere von den BesitzerInnen mit

Simparica® (2–4 mg/kg) an den Tagen 0 und 30, sowie falls nötig, an den Tagen 60, 90, 120 und 150 behandelt. Die restlichen 28 Hunde bekamen, je nach Schweregrad der Erkrankung, entweder einmal im Monat oder einmal pro Woche Advocate® auf die Haut aufgetragen. In der mit Simparica® behandelten Gruppe waren 92,9 % nach drei Monaten sowie 100 % der Hunde nach fünf Monaten milbenfrei. Die Hunde, die mit Advocate® behandelt wurden, waren zu 77,3 % nach drei Monaten sowie zu 91,7 % nach sechs Monaten frei von lebenden Milben (Becskei et al. 2018).

4.4.4.2. Nebenwirkungen

In der gleichen Studie aus dem Jahr 2018, wurde neben der Wirksamkeit auch die Sicherheit der Wirkstoffe bewertet und der Gesundheitsstatus in beiden Versuchsgruppen mit insgesamt 81 Hunden überwacht. Nach der ersten Medikamentengabe wurde bei zwei Hunden aus der Simparica® Gruppe und zwei Hunden aus der Advocate® Gruppe Nebenwirkungen dokumentiert. Ein mit Simparica® behandelter Hund zeigte das Bild einer bakteriellen Follikulitis, der zweite dieser Gruppe Bisswunden und einen Verlust an Körpergewicht. Das veränderte Körpergewicht konnte auf Fütterungsfehler des Tierbesitzers zurückgeführt werden. In der mit Advocate® behandelten Gruppe zeigte der erste Hund eine gleichzeitig auftretende Flohallergiedermatitis, der zweite Hund (ein fünf Jahre alter Mischling) verstarb im Besitz des Tierhalters. Der verstorbene Hund hatte zu Beginn der Studie keine schwere Form der Demodikose. Da der Hund vom Tierhalter beerdigt wurde, konnte die Todesursache nicht festgestellt werden. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine orale Behandlung mit Sarolaner sicher und einfach in der Anwendung ist, und gut vertragen wird (Becskei et al. 2018).

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Literaturrecherche zu den neuesten Medikamenten zur Behandlung der kaninen Demodikose durchzuführen. Dazu wurde die Literatur nach Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien zu den historischen und aktuell zugelassenen Medikamenten durchsucht, um die Unterschiede in der Dosierung, Applikationsform, Behandlungsdauer und den zu erwartenden Nebenwirkungen der Präparate aufzuzeigen. Faktoren zur Bewertung der Studien, waren Informationen über die Anzahl der Patienten, Alter, Form der Demodikose, klinische Voruntersuchungen, Vorerkrankungen, bereits erfolgte Therapien, multiple negative Hautgeschabsel, die Ergebnisse in der Milbenreduktion, Folgeuntersuchungen und die sichere Anwendung der Medikamente.

Viele Arzneimittel, die in den letzten Jahren zur Therapie der Demodikose angewendet wurden, hatten keine Zulassung und konnten aufgrund der unsicheren und anspruchsvollen Anwendung sowie der geringen Effektivität oft nicht überzeugen. Wirkstoffe wie Ivermectin und Doramectin, die keine Zulassung zur Therapie der Demodikose hatten, wurden in zahlreichen Studien auf ihre Wirksamkeit getestet (Perego et al. 2019).

Ivermectin wurde seit seiner Markteinführung im Jahr 1981 in zahlreichen Studien in einer täglichen oralen Dosierung von 0,3–0,6 mg/kg, oder wöchentlichen subkutanen Injektionen mit einer Dosierung von 0,4 mg/kg angewendet (Müller et al. 2012, Perego et al. 2019). Die Literaturrecherche zeigte, dass Ivermectin aufgrund einer Mutation im ABCB-1 Gen schwere Nebenwirkungen vor allem bei Collie-Rassen und Schäferhunde-Rassen auslösen kann, es wurde aber auch von anderen Hunderassen berichtet (Geyer et al. 2005, Müller et al. 2012). Diese Intoxikation kann sich durch Symptome wie Ataxie, Lethargie, Koma, Tremor, Mydriasis und Visusverlust zeigen (Merola und Eubig 2018).

Amitraz wurde seit 1982 in der Therapie der kaninen Demodikose eingesetzt. Ein in Österreich derzeit nicht zugelassenes Präparat mit dem Handelsnamen Tactic[®], wurde zur Sprüh- und Badebehandlung verwendet. Die Literaturrecherche ergab ein von der FDA in den USA zugelassenes Präparat mit dem Handelsnamen Mitaban[®] zur Behandlung der kaninen Demodikose. In einer großen Studie wurden 252 Hunde mit einer lokalisierten und 569 Hunde mit einer generalisierten Demodikose, mit Mitaban[®] in einer Konzentration von 0,025 % als topische Applikation, alle zwei Wochen behandelt. Die Patienten mit lokalisierter und generalisierter Demodikose waren nach einer Behandlungsdauer von 3–18 Wochen zu 99,2 % und 99,1 % milbenfrei und klinisch unauffällig (Folz et al. 1984).

Die Anwendung von Amitraz war oftmals mit Nebenwirkungen verbunden. Zahlreiche Studien berichten nicht nur von Symptomen bei den Patienten, sondern auch bei den Tierhaltern. Es wird empfohlen die Präparate in gut gelüfteten Räumen anzuwenden und ausreichende Schutzkleidung zu tragen, um den direkten Hautkontakt zu vermeiden. Auch die Einnahme bestimmter Medikamente kann durch den Kontakt mit Amitraz zu unerwarteten Nebenwirkungen führen. Ein leicht sedierender Effekt, leichter Juckreiz, aber auch Kopfschmerzen, Asthma, Bradykardie, Polyurie, Hypothermie, Hyperglykämie, Polydipsie, Anorexie, Ataxien, Krampfanfälle und vereinzelte Todesfälle wurden dokumentiert (Folz et al. 1984, Hugnet et al. 1996, 2001, Paradis 1999, Yilmaz und Yildizdas 2003, Müller et al. 2012, Dhooria et al. 2015, Bhartiya et al. 2019).

Die Literaturrecherche konnte Moxidectin und Imidacloprid als die am häufigsten verwendeten Kombinationswirkstoffe aufzeigen, die derzeit unter dem Handelsnamen Advocate® (Bayer Animal Health GmbH) zur Therapie der kaninen Demodikose in Österreich zugelassen sind. Advocate® wurde in zahlreichen Vergleichsstudien erfolgreich eingesetzt. Es ist einfach und sicher in der Anwendung, und kann laut dem Hersteller in einem monatlichen Intervall aufgetragen werden. Falls erforderlich kann die Therapie auch in einem zweiwöchigen Abstand angewendet werden. In den Studien dieser Literaturrecherche erzielte Advocate® voneinander abweichende Ergebnisse. Das am häufigsten angewendete Behandlungsschema, waren vier aufeinanderfolgende Therapien an den Tagen 0, 28, 56 und 84. An den Behandlungstagen wurden die Tiere untersucht, um die prozentuale Milbenreduktion festzustellen. Die Ergebnisse an Tag 28 ergaben eine schwankende Milbenreduktion von 84,4–98 %. An Tag 56 wurde eine Reduktion der lebenden Milben von 85,2–96,7 % und an Tag 84 von 86,6–94,7% erreicht (Heine et al. 2005, Fourie et al. 2015, Beugnet et al. 2016, Six et al. 2016, Becskei et al 2018, Petersen et al. 2020).

In den letzten Jahren lag der Fokus auf einer neuen Stoffklasse, die sich als besonders wirksam herausstellte, die Wirkstoffe der Isoxazoline. Diese Präparate versprechen eine wirksame und benutzerfreundliche Anwendung (Weber und Selzer 2016). Dieser Aspekt ist in der Therapie der kaninen Demodikose sehr wichtig, da die Krankheit häufig mit einem langwierigen Verlauf verbunden sein kann. Viele Studien berichten von Patienten, bei denen die Behandlung aufgrund von finanziellen oder zeitlichen Gründen abgebrochen werden musste. Aber auch Nebenwirkungen, die in zahlreichen Studien nicht nur bei den Patienten, sondern auch bei deren Tierhaltern gemeldet wurden, verhinderten einen sicheren und erfolgreichen Therapieverlauf (Paul et al. 1987, Fassler et al. 1991, Hugnet et al. 1996, Paradis

1999, Hugnet et al. 2001, Yilmaz und Yildizdas 2003, Müller et al. 2012, Dhooria et al. 2015, Bhartiya et al. 2019).

Beim Auftreten einer generalisierten Demodikose sollte abgesehen von der dermatologischen Untersuchung eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung durchgeführt werden. Falls indiziert, sollten auch röntgenologische und sonographische Untersuchungen zur vollständigen Abklärung einer etwaigen Immunsuppression durch Medikamente, Tumorerkrankungen oder endokrinologischen Krankheiten erfolgen. Im Jahr 2018 wurde eine Studie durchgeführt, um einen Zusammenhang mit zugrunde liegenden systemischen Erkrankungen, Rasseprädisposition oder immunsuppressiven Medikamenten bei Hunden mit einer generalisierten Demodikose aufzuzeigen. Dazu wurden im Zeitraum von 2000–2016 in einer Universitätsklinik in Kalifornien 431 Hunde vorgestellt. Eine Rassenprädisposition bei Pitbullterriern und West Highland White Terriern konnte nachgewiesen werden. Bei 59 % der Hunde mit adulter Form der Demodikose wurde eine weitere Erkrankung diagnostiziert oder die Patienten wurden bereits mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt. Eine weitere Hypothese in dieser Studie war die Frage, ob es ein erhöhtes Risiko gibt, eine Demodikose aufgrund einer Kortikosteroid-Therapie bei allergischen Hauterkrankungen zu entwickeln. In der Studie hatten 51 % (29 von 57 Hunden) mit adulter Form, und 34 % (17 von 50 Hunden) mit juveniler Form eine gleichzeitige Therapie mit Kortikosteroiden erhalten. Um den Erfolg einer Studie und den Wirkstoff als effektiv zu beurteilen, ist die Anzahl der Tiere, die nach einem Jahr der Behandlung keinen Rückfall erleiden, ausschlaggebend. In dieser Studie hatten nur 11 % der Hunde einen Rückfall (Bowden et al. 2018).

Für den Erfolg der Therapie ist das Gespräch mit den Tierhaltern über den Unterschied der klinischen und parasitologischen Heilung besonders wichtig, um einen zu frühen Therapieabbruch zu vermeiden, der zu einem Rückfall führen könnte. Wenn man den Lebenszyklus von Milben mit einer Dauer von 18–24 Tagen bedenkt, ist ein einzelnes negatives Hautgeschabsel nicht als Indikation für eine Remission zu akzeptieren. Hierbei ist auch darauf zu achten, wo und wie viele Proben entnommen wurden. Eine histologische Heilung wird durch multiple negative Hautgeschabsel und das vollständige Abklingen der klinischen Symptome definiert (Beugnet et al. 2016, Müller et al. 2012).

In den letzten Jahren wurden einige kleinere Studien (Fourie et al. 2015, Beugnet et al. 2016, Six et al. 2016, Snyder et al. 2017) zur Wirksamkeit der verschiedenen Isoxazoline durchgeführt, aber auch klinische Feldstudien, die aufgrund der Patientengröße und deren Kategorisierung nach juveniler und adulter Form der Demodikose aussagekräftiger waren

(Becskei et al. 2018, Duangkaew et al. 2018, Petersen et al. 2020). Die Isoxazoline konnten nicht nur in ihrer einfachen Anwendung, sondern auch in ihrer Effektivität bei der Milbenreduktion überzeugen (Perego et al. 2019).

Die Literaturrecherche zur Effektivität des Wirkstoffes Fluralaner (Bravecto®) beinhaltete kleinere Studien mit höchstens 16 Patienten und Feldstudien mit bis zu 163 Hunden. Bei allen Tieren wurde eine generalisierte Demodikose diagnostiziert. Davon zeigten 99 Patienten eine juvenile Form und 140 Patienten eine adulte Form der Demodikose (Duangkaew et al. 2018, Petersen et al. 2020). In allen Studien wurde die vom Hersteller empfohlene Dosierung von 25–56 mg/kg angewendet, die bereits nach drei Behandlungen mit einem Spot-on oder einer Kautablette eine Milbenreduktion von 85–100 % erreichte. Nach vier erfolgten Behandlungen konnte in allen Studien eine Milbenreduktion von 100 % erreicht werden. Die Recherche zur Therapie der Demodikose mit Bravecto® ergab in zahlreichen Studien keine Nebenwirkungen (Fourie et al. 2015, Karas-Tecza et al. 2015, Duangkaew et al. 2018, Petersen et al. 2020).

Der Hersteller empfiehlt bei Hunden mit Vorbericht einer Epilepsie, das Medikament nur mit Vorsicht anzuwenden. Eine Therapie von Hunden unter 8 Wochen oder unter 2 kg Körpergewicht wird nicht empfohlen. Eine Studie zur Sicherheit des Wirkstoffes an 32 Hunden, die mit einer einfachen, dreifachen und fünffachen Dosierung der höchsten empfohlenen Menge des Herstellers behandelt wurden, konnte keine Nebenwirkungen nachweisen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine orale Gabe der höchsten empfohlenen Dosierung bei mindestens acht Wochen alten Hunden gut vertragen wird (Walther et al. 2014). Eine Studie aus dem Jahr 2019 befasste sich mit den von der FDA dokumentierten Nebenwirkungen, die durch Bravecto® ausgelöst werden können, aber in früherer Literatur nicht ausreichend dokumentiert wurden. Diese Studie berichtete von einer Intoxikation, die bei einem sieben Monate alten Kooikerhondje-Hund einen Tag nach der oralen Gabe einer Kautablette ausgelöst wurde. Der Hund entwickelte Anzeichen einer Intoxikation mit Ataxien, Muskelzuckungen, flacher Atmung und Dysphagie. Nach Zehn bis elf Stunden hatte sich das Gangbild des Hundes verbessert, und er konnte sein Futter selbstständig aufnehmen. Die vollständige Anamnese im Vorfeld kam zu dem Ergebnis, dass der Patient bereits im Alter von 13,5 Wochen mit Bravecto® therapiert wurde, ohne neurologische Symptome zu entwickeln (Gaens et al. 2019).

Die Recherche zu dem Wirkstoff Afoxolaner (NexGard®) konnte ähnliche Ergebnisse in seiner Effektivität erzielen. Der Wirkstoff zeigte bereits nach drei Anwendungen eine Milbenreduktion

von 99,8–99,9%. An Tag 84 konnte eine Reduktion lebender Milben von 99,9–100 % erreicht werden (Beugnet et al. 2016, Murayama und Oshima 2018).

Das Kombinationspräparat NexGard Spectra® (Afoxolaner 9–150 mg/kg, Milbemycinoxim 1,8–30 mg/kg) konnte bei 50 Hunden mit generalisierter Demodikose, eine Milbenreduktion von 96,5–98,1 % nach drei- und viermaliger Behandlung erreichen. Einen Vorteil den diese Kombinationspräparate der Isoxazolin-Gruppe mit Endoparasitika bieten, ist laut dieser Studie die für Tierärzte mögliche Anpassung der Medikamente an die Behandlung der Demodikose in bestimmten epidemiologischen Situationen, wie sie in enzootischen Gebieten durch Lungenwürmer und Herzwürmer, vorkommen (Lebon et al. 2018). Ein Nachteil sind die zu erwartenden Resistenzen, die sich vor allem in größeren Hunde- und Katzenbeständen, wie sie in Tierheimen oder bei Züchtern vorkommen, durch eine regelmäßige Anwendung entwickeln könnten (<https://www.esccap.de/empfehlung/ektoparasiten/#resistenz>, Zugriff 26.03.2021).

In den Jahren 2016–2018 wurden zahlreiche Studien zum Wirkstoff Sarolaner (Simparica®, 2–4 mg/kg) gegen Zecken, Flöhe und Babesien durchgeführt. Die Literaturrecherche ergab zwei Studien, in denen 61 Hunde mit einer diagnostizierten Demodikose in einer Dosierung von 2–4 mg/kg behandelt wurden. Es konnte eine Milbenreduktion von 99,8 % nach 29 Tagen und von 100 % nach fünf Monaten nachgewiesen werden (Six et al. 2016, Becskei et al. 2018).

Lotilaner (Credelio®, 20–43 mg/kg) ist der neueste Wirkstoff unter den Isoxazolinen. Die Literaturrecherche ergab nur zwei Studien, eine davon untersuchte die Wirksamkeit gegen *Demodex*-Milben. In dieser Studie aus dem Jahr 2017 wurden zehn Hunde mit klinischen Anzeichen einer generalisierten Demodikose und positiven Hautgeschabseln, mit einer Dosierung von 20 mg/kg an den Tagen 0, 28 und 56 behandelt. An Tag 56 konnte eine Milbenreduktion von über 99,9 % festgestellt werden (Snyder et al. 2017).

Da die Demodikose, abhängig von ihrer Form und dem Gesundheitsstatus des Patienten, eine langwierige Therapie erfordern kann, sind die Wirkstoffe der Isoxazoline eine gute Ergänzung zu dem Kombinationspräparat Advocate®, und vor allem eine gute Alternative zu den früheren Therapiemöglichkeiten.

Die wöchentlichen Badebehandlungen mit Amitraz, waren für die TierhalterInnen zeitaufwendig und mit einem möglichen Gesundheitsrisiko verbunden. Die Gabe von oralem Ivermectin fand dadurch mehr Interesse, war aber mit dem Risiko von neurologischen Symptomen und einer Intoxikation vor allem bei Collie-Rassen verbunden. Eine weitere

Möglichkeit war die einmal wöchentliche subkutane Injektion des Wirkstoffes Doramectin. Ein Vorteil der subkutanen Injektion, ist der damit verbundene Tierarztbesuch, wodurch der Patient besser kontrolliert und der Verlauf der Krankheit beobachtet werden kann. Ein Nachteil ist der damit verbundene Zeitfaktor für die Besitzer und eventuell der Stressfaktor des Tieres. Ähnlich wie bei Ivermectin, wurde in der Literatur von neurologischen Symptomen durch eine Behandlung mit Doramectin berichtet. Die Literaturrecherche ergab für Ivermectin eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 15 Wochen, im Vergleich zu Doramectin, mit einer Behandlungsdauer zwischen 4-20 Wochen (durchschnittlich 7,1 Wochen). Diese Therapiemöglichkeiten wurden in Österreich nicht zugelassen und konnten nur durch Umwidmung des Tierarztes und der entsprechenden Aufklärung der Tierhalter angewendet werden.

Das Kombinationspräparat Advocate® ist in dieser Literaturrecherche das am häufigsten eingesetzte Medikament zur Therapie der Demodikose, und wurde in vielen Vergleichsstudien zu den neuesten Wirkstoffen der Isoxazoline herangezogen. Advocate® ist einfach in der Anwendung und für TierhalterInnen selbstständig durchzuführen. In den Studien dieser Literaturrecherche wurden keine Nebenwirkungen dokumentiert. Die Zeit bis zur Remission lag durchschnittlich bei 12,5 Wochen und variierte von 4 bis 32 Wochen. Im Vergleich mit den Isoxazolinen waren die Ergebnisse der Milbenreduktion zu den Kontrollzeiten etwas geringer. Die voneinander abweichenden Ergebnisse könnten mit der Form der Demodikose, und mit den Krankheitsverläufen zusammenhängen. In manchen Studien zeigten Patienten mit milden klinischen Symptomen eine bessere Erfolgsrate mit Advocate® als Hunde mit einer schweren Symptomatik (Müller et al. 2009).

Die letzten Jahrzehnte haben gezeigt, dass sich viel in der Therapie der Demodikose verändert hat. Therapieprotokolle, die sowohl für das Tier als auch für den Anwender mit Nebenwirkungen und erheblichem Zeitaufwand verbunden waren, wurden durch neuere Medikamente abgelöst. Diese Wirkstoffe überzeugen mit einer sicheren Anwendung und vor allem einem schnelleren Therapieverlauf.

Derzeit sind in Österreich die Präparate Advocate®, NexGard®, NexGard Spectra®, Bravecto® und Simparica® zur Therapie der kaninen Demodikose zugelassen.

6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die neuesten Medikamente zur Therapie der kaninen Demodikose aufzuzeigen. Dazu wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, welche die Hypothese belegen sollte, ob die neuesten Medikamente eine bessere Alternative zu den älteren Wirkstoffen aus der Nutztiermedizin sind.

Mit Suchmaschinen wie PubMed und Vetmed Seeker wurden Publikationen mit den Schlagwörtern Amitraz, Makrozyklische Laktone (Avermectine und Milbemycine), und Isoxazoline (Afoxolaner, Fluralaner, Sarolaner und Lotilaner), nach Therapieprotokollen für die kanine Demodikose durchsucht. Die Literaturrecherche ergab 69 Publikationen, die sich wie folgt verteilen: Amitraz (19), Ivermectin (13), Doramectin (4), Eprinomectin (3), Moxidectin (10), Milbemycinoxim (3), Afoxolaner (5), Fluralaner (5), Sarolaner (4) und Lotilaner (3).

Die Literaturrecherche konnte eine Veränderung über die letzten zwei Jahrzehnte in der Therapie der Demodikose aufzeigen. Amitraz, Ivermectin und Doramectin wurden bei zahlreichen Patienten trotz dem Risiko von schweren Nebenwirkungen eingesetzt. Ein Kombinationspräparat mit den Wirkstoffen Imidacloprid und Moxidectin, mit dem Handelsnamen Advocate[®], ist eine gute Alternative zu den älteren Wirkstoffen. Es ist das am häufigsten vorkommende Präparat unter den Publikationen. Es wurde in zahlreichen Studien auf seine Sicherheit und Wirksamkeit getestet, und gehört zu den derzeit in Österreich zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung der kaninen Demodikose. In Vergleichsstudien konnte Advocate gute Erfolge erzielen, allerdings zeigten die Wirkstoffe der Isoxazoline im selben Zeitraum eine schnellere Milbenreduktion. Die Wirkstoffe der Isoxazoline sind als Kautabletten erhältlich und damit sicher und einfach in der Anwendung. Ein weiterer Vorteil ist die Tatsache, dass in den Studien keine klinisch relevanten Nebenwirkungen auftraten.

Derzeit sind die Präparate Advocate[®], NexGard[®], NexGard Spectra[®], Bravecto[®] und Simparica[®] zur Therapie der kaninen Demodikose in Österreich zugelassen. Diese Präparate vereinfachen die Behandlung der Demodikose, man muss jedoch die Gesamtsituation des Patienten betrachten, um einen Therapieerfolg zu erzielen. Besonders wichtig ist das Gespräch mit den Patientenbesitzern, eine vollständige Anamnese des Tieres und regelmäßige Kontrollen beim Tierarzt, um neben der klinischen auch eine parasitologische Heilung zu erreichen. Auch danach sollte der Kontakt zum Patienten bestehen bleiben, da es abhängig vom Krankheitsverlauf zu Rückfällen kommen kann.

7. Summary

The objective of this study was to examine the newest drugs for the therapy of the canine demodicosis. To prove the hypothesis that the latest drugs are a better alternative to the older drugs from the farm animal medicine a literature research was conducted.

With search engines such as PubMed and Vetmed Seeker, publications with the keywords amitraz, macrocyclic lactones (ivermectine and milbemycine), and Isoxazoline (afoxolaner, fluralaner, sarolaner and lotilaner) were searched for treatment protocols for the canine demodicosis. The literature research revealed 69 publications as follows: amitraz (19), ivermectin (13), doramectin (4), eprinomectin (3), Moxidectin (10), Milbemycin oxime (3), afoxolaner (5), fluralaner (5), sarolaner (4), lotilaner (3).

The literature search revealed a change in the treatment of demodicosis over the last two decades. Amitraz, ivermectin and doramectin have been used in numerous patients despite the risk of serious side effects. A good alternative to the older drugs is a spot-on combination with the ingredients imidacloprid and moxidectin called Advocate®. In this literature research it is the most common medication and has been tested for its safety and effectiveness in numerous studies and is one of the currently approved drugs for the treatment of canine demodicosis in Austria. In comparative studies Advocate® achieved good results, but the active ingredients of the isoxazolines showed a faster mite reduction in the same period. The active ingredients of the isoxazolines are available as chewable tablets and are therefore safe and easy to use. Another advantage is the fact that no clinically relevant side effects occurred in the studies.

Advocate®, NexGard®, NexGard Spectra®, Bravecto® und Simparica® are currently approved for the treatment of canine demodicosis in Austria. These preparations simplify the treatment of demodicosis, but one must consider the patient's overall situation in order to achieve a therapeutic success. To achieve both clinical and parasitological cure, it is particularly important to talk to the patient's owner, to take a complete medical history of the animal and to have regular checks with the vet. Contact with the patient should also be maintained afterwards, as relapses can occur depending on the course of the disease.

8. Literaturverzeichnis

- Baggott D, Ollagnier C, Yoon SS, Collidor N, Mallouk Y, Cramer LG. 2011. Efficacy of a novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene for treatment and control of tick species infesting dogs in Europe. *Veterinary Parasitology* 179:330–334.
- Barragry TB. 1987. A Review of the Pharmacology and Clinical Uses of Ivermectin. *Canadian Veterinary Journal* 28:512–517.
- Becskei C, Cuppens O, Mahabir SP. 2018. Efficacy and safety of sarolaner against generalized demodicosis in dogs in European countries: a non-inferiority study. *Veterinary Dermatology* 29:203–e72.
- Beugnet F, Halos L, Larsen D, Vos C. 2016. Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis. *Parasite* 23:14.
- Bhartiya M, Hans B, Sundaray S, Sagar A. 2019. Amitraz poisoning: The not so (un)common poisoning. *Cureus* 11(8), e5438.
- Bizikova P, Linder KE, Olivry T. 2014. Fipronil-amitraz-S-methoprene-triggered pemphigus foliaceus in 21 dogs: clinical, histological and immunological characteristics. *Veterinary Dermatology* 25:103-111, e29–30.
- Bouhsira E, Yoon SS, Roques M, Manavella C, Vermot S, Cramer LG, Ollagnier C, Franc M. 2011. Efficacy of fipronil, amitraz and (S)-methoprene combination spot-on for dogs against adult dog fleas (*Ctenocephalides canis*, Curtis, 1826). *Veterinary Parasitology* 179(4):351–353.
- Bowden DG, Outerbridge CA, Kissel MB, Baron JN, White SD. 2018. Canine demodicosis: a retrospective study of a veterinary hospital population in California, USA (2000-2016). *Veterinary Dermatology* 29:19–e10.
- Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO, Albers-Schönberg G, Jacob TA. 1983. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* 221:823–828.
- Campbell, W. C. 1984. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 7(1):1–16.
- Chen C. 1995. A Short-tailed Demodectic Mite and *Demodex canis* Infestation in a Chihuahua dog. *Veterinary Dermatology* 6(4):227–229.

- Chesney CJ. 1999. Short form of *Demodex* species mite in the dog: occurrence and measurements. *Journal of Small Animal Practice* 40:58–61.
- Cordero AM, Quek S, Müller RS. 2018. Doramectin in the treatment of generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology* 29(2):104–e41.
- Curtis MP, Vaillancourt V, Goodwin RM, Chubb NAL, Howson W, McTier TL, Pullins A, Zinser EW, Meeus PFM, Woods DJ, Hedges L, Stuk T, Price JE, Koch JD, Menon SR. 2016. Design and synthesis of sarolaner, a novel, once-a-month, oral isoxazoline for the control of fleas and ticks on dogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 26(7):1831–1835.
- Desch CE, Hillier A. 2003. *Demodex injai*: a new species of hair follicle mite (*Acari: Demodecidae*) from the domestic dog (*Canidae*). *Journal of Medical Entomology* 40(2):146–149.
- Dhooria S, Behera D und Agarwal R. 2015. Amitraz: a mimicker of organophosphate poisoning. *BMJ Case Reports*.
- Drag M, Saik J, Harriman J, Larsen D. 2014. Safety evaluation of orally administered afoxolaner in 8-week-old dogs. *Veterinary Parasitology* 201(3-4):198–203.
- Dryden MW, Smith V, Chwala M, Jones E, Crevoiserat L, McGrady JC, Foley KM, Patton PR, Hawkins A, Carithers D. 2015. Evaluation of afoxolaner chewables to control flea populations in naturally infested dogs in private residences in Tampa FL, USA. *Parasites & Vectors* 8:286.
- Duangkaew L, Larsuprom L, Anukkul P, Lekcharoensuk C, Chen C. 2018. A field trial in Thailand of the efficacy of oral fluralaner for the treatment of dogs with generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology* 29(3):208–e74.
- Faanes RB, Dillon P, Choi YS. 1977. Levamisole augments the cytotoxic T-cell response depending on the dose of drugs and antigen administered. *Clinical and Experimental Immunology* 27(3):502–506.
- Fassler PE, Tranquilli WJ, Paul AJ, Soll MD, DiPietro JA, Todd KS. 1991. Evaluation of the safety of ivermectin administered in a beef-based formulation to ivermectin-sensitive Collies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199(4):457–60.
- Figueiredo C, Viana JA, Curi PR. 1993. 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*. Pergamon Press, Oxford 247–261.

- Folz SD, Kakuk TJ, Henke CL, Rector DL, Tesar FB. 1984. Clinical Evaluation of amitraz as a treatment for canine demodicosis. *Veterinary Parasitology* 16(3-4):335–341.
- Fourie JJ, Meyer L, Thomas E. 2019. Efficacy of topically administered fluralaner or imidacloprid/moxidectin on dogs with generalised demodicosis. *Parasites and Vectors* 12(1):59.
- Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG, Taenzler J, Heckerroth AR, Frénais R. 2015. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasites and Vectors* 8:187.
- Fourie JJ, Dumont P, Halos L, Beugnet F, Pollmeier M. 2013. Efficacy of a topical application of Certifect® (fipronil 6,26% w/v, amitraz 7,48% w/v, (S)-methoprene 5,63% w/v) for the treatment of canine generalized demodicosis. *Parasite* 20:46.
- Fourie LJ, Kok DJ, Du Plessis A, Rugg D. 2007. Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of demodectic mange in dogs. *Veterinary Parasitology* 150(3):268–274.
- Gaens D, Rummel C, Schmidt M, Hamann M, Geyer J. 2019. Suspected neurological toxicity after oral application of fluralaner (Bravecto®) in a Kooikerhondje dog. *BMC Veterinary Research* 15:283.
- Genchi M, Vismarra A, Lucchetti C, Viglietti A, Crosara S, Gnudi Giacomo, Quintavalla C, Schaper R, Kramer L. 2019. Efficacy of imidacloprid 10%/Moxidectin 2,5% spot on (Advocate®, Advantage Multi®) and doxycycline for the treatment of natural *Dirofilaria immitis* infections in dogs. *Veterinary Parasitology* 273:11–16.
- Geyer J, Döring B, Godoy JR, Leidolf R, Moritz A, Petzinger E. 2005. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28:545–551.
- Geyer J, Janko C. 2012. Treatment of MDR1 Mutant Dogs with Macrocyclic Lactones. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 13:969–986.
- Ghubash R. 2006. Parasitic miticidal therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 21(3):135–144.
- Gokce HI, Gunes V, Erdogan HM, Citil M, Akca A, Yuksek N. 2004. The effects of levamisole poisoning on the haematological and biochemical parameters in dogs. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 111:81–85.

Gortel K. 2006. Update on canine demodicosis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 36(1):229–241.

Goudie AC, Evans NA, Gratton KA, Bishop BF, Gibson SP, Holdom KS, Kaye B, Wicks SR, Lewis D, Weatherley AJ. 1993. Doramectin - a potent novel endectocide. *Veterinary Parasitology* 49(1):5–15.

Heine J; Krieger K, Dumont P, Hellmann K. 2005. 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* 97 Suppl1:89–96.

Holm B. 2003. Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995-2000). *Veterinary Dermatology* 14(4):189–195.

Hugnet C, Buronrosse F, Pineau X, Cadoré JL, Lorgue G, Berny PJ. 1996. Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 57(10):1506–1510.

Hugnet C, Buchon-Hugnet C, Royer H, Bourdoiseau G. 2001. Efficacy of 1,25% amitraz solution in the treatment of generalized demodicosis (eight cases) and sarcoptic mange (five cases) in dogs. *Veterinary Dermatology* 12(2):89–92.

Hunter JS, Baggott D, Everett WR, Fourie JJ, Cramer LG, Yoon SS, Collidor N, Mallouk Y, Lee L, Blair J, Prullage JB. 2011. Efficacy of a novel topical combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene for treatment and control of induced infestations of brown dog ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) on dogs. *Veterinary Parasitology* 179(4):318–323.

Hutt JC, Prior CI, Shipstone MA. 2015. Treatment of canine generalized demodicosis using weekly injections of doramectin: 232 cases in the USA (2002-2012). *Veterinary Dermatology* 26(5):345–e73.

Jongejan F, Fourie JJ, Chester ST, Manavella C, Mallouk Y, Pollmeier MG, Baggott D. 2011. The prevention of transmission of *Babesia canis canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs using a novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene. *Veterinary Parasitology* 179(4):343–350.

Karas-Tecza J, Dawidowicz J. 2015. Efficacy of Fluralaner for the treatment of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology* 26:307 (Abstract).

- Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. 2014. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasites & Vectors* 7:85.
- Kozan E, Sevimli FK, Birdane FM, Adanir R. 2008. Efficacy of Eprinomectin against *Toxocara canis* in dogs. *Parasitology Research* 102:397–400.
- Kuntz EA, Kammanadiminti S. 2017. Safety evaluation of lotilaner in dogs after oral administration as flavoured chewable tablets (Credelio™). *Parasites & Vectors* 10(1):538.
- Le Sueur C, Bour S, Schaper R. 2011. Efficacy and safety of the Combination Imidacloprid 10%/Moxidectin 1,0% Spot-on (Advocate Spot-on for small Cats and Ferrets) in the treatment of ear Mite Infection (*Otodectes cynotis*) in ferrets. *Parasitology Research* 109 Suppl 1:149–156.
- Lebon W, Beccati M, Bourdeau P, Brement T, Bruet V, Cekiera A, Crosaz O, Darmon C, Guillot J, Mosca M, Pin D, Popiel J, Handwerker DP, Larsen D, Tielemans E, Beugnet F, Halos L. 2018. Efficacy of two formulations of afoxolaner (NexGard® and NexGard Spectra®) for the treatment of generalised demodicosis in dogs, in veterinary dermatology referral centers in Europe. *Parasites & Vectors* 11(1):506.
- Marelli SP, Polli M, Frattini S, Cortellari M, Rizzi R, Crepaldi P. 2020. Genotypic and allelic frequencies of *MDR1* gene in dogs in Italy. *Veterinary Record Open* 7(1), e000375.
- McTier TL, Chubb N, Curtis MP, Hedges L, Inskeep GA, Knauer CS, Menon S, Mills B, Pullins A, Zinser E, Woods DJ, Meeus P. 2016. Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Veterinary Parasitology* 222:3–11.
- Medleau L, Ristic Z, Mcelveen DR. 1996. Daily ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology* 7(4):209–212.
- Merola VM, Eubig PA. 2018. Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocyclic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 48(6):991–1012.
- Mojzisoová J, Paulík S, Bajová V, Baranová D. 1997. The Immunomodulatory effect of levamisole with the use of amitraz in dogs with uncomplicated generalized demodicosis. *Veterinárni medicína* 42(10):307–311.

- Müller RS. 2004. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Veterinary Dermatology* 15(2):75–89.
- Müller RS, Bensignor E, Ferrer L. 2012. Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. *Veterinary Dermatology* 23(2):86–96, e20-1.
- Müller RS, Bergvall K, Bensignor E, Bond R. 2012. A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Veterinary Dermatology* 23:330–e62.
- Müller RS, Meyer D, Bensignor E., Sauter-Louis C. 2009. Treatment of canine generalized demodicosis with a spot-on formulation containing 10% moxidectin and 2,5% imidacloprid (Advocate, Bayer Healthcare). *Veterinary Dermatology* 20(5-6):441–446.
- Murayama N, Oshima Y. 2018. Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalized demodicosis in Japan. *Veterinary Dermatology* 29(4):269–270 (Abstract).
- Oberkirchner U, Linder KE, Dunston S, Bizikova P, Olivry T. 2011. Metaflumizone-amitraz (Promeris)-associated pustular acantholytic dermatitis in 22 dogs: evidence suggests contact drug-triggered pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology* 22(5):436–448.
- Omura S, Crump A. 2014. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends in Parasitology* 30(9):445-455.
- Paradis M. 1999. New Approaches to the treatment of canine demodicosis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 29(6):1425–1436.
- Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, Todd KS, Di Pietro JA. 1987. Clinical observations in collies given ivermectin orally. *American Journal of Veterinary Research* 48(4):684–685.
- Paul AJ, Hutchens DE, Firkins LD, Borgstrom M. 2004. Dermal safety study with imidacloprid/moxidectin topical solution in the ivermectin-sensitive collie. *Veterinary Parasitology* 121(3-4):285–291.
- Perego R, Spada E, Foppa C, Proverbio D. 2019. Critically appraised topic for the most effective and safe treatment for canine generalised demodicosis. *Veterinary Research* 15:17.
- Pereira AV, Pereira SA, Gremião IDF, Campos MP, Ferreira AMR. 2012. Comparison of acetate tape impression with squeezing versus skin scraping for the diagnosis of canine demodicosis. *Australian Veterinary Journal* 90(11):448–450.
- Petersen I, Chiummo R, Zschiesche E, Karas-Tecza J, Rapti D, Roepke R, Thomas E. 2020. A European field assessment of the efficacy of fluralaner (Bravecto®) chewable and spot-on

formulations for treatment of dogs with generalized demodicosis. *Parasites and Vectors* 13:304.

Plant JD, Lund EM, Yang M. 2010. A case-control study of the risk factors for juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. *Veterinary dermatology* 22(1):95–99.

Roulet A, Puel Olivier, Gesta S, Lepage JF, Drag M, Soll M, Alvinerie, Pineau T. 2003. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *European Journal of Pharmacology* 460(2-3):85–91.

Rufener L, Danelli V, Bertrand D, Sager H. 2017. The novel isoxazoline ectoparasiticide lotilaner (Credelio™): a non-competitive antagonist specific to invertebrates γ -aminobutyric acid-gated chloride channels. *Parasites & Vectors* 10(1):530.

Rust MK, Rugg D, Rock D. 2007. Metaflumizone - A new ectoparasiticide for dogs and cats. *Veterinary Parasitology* 150(3):175–176.

Sampson D, Lui A. 1976. The Effect of Levamisole on Cell-mediated Immunity and Suppressor Cell Function. *Cancer Research* 36:952–955.

Saridomichelakis M, Koutinas A, Papadogiannakis, Papazachariadou M, Liapi M, Trakas D. 1999. Adult-onset demodicosis in two dogs due to *Demodex canis* and a short-tailed demodectic mite. *The Journal of Small Animal Practice* 40(11):529–532.

Saridomichelakis MN, Koutinas A, Farmaki R, Leontides LS, Kasabalis D. 2007. Relative sensitivity of hair pluckings and exudate microscopy for the diagnosis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology* 18(2):138–141.

Sastre N, Ravera I, Villanueva S, Altet L, Bardagi M, Sánchez A, Francino O, Ferrer L. 2012. Phylogenetic relationships in three species of canine *Demodex* mite based on partial sequences of mitochondrial 16S rDNA. *Veterinary Dermatology* 23(6):509–e101.

Schwassmann M, Kunkle GA, Hepler DI, Lewis DT. 1997. Use of lufenuron for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology* 8:11–18.

Scott DW. 1979. Canine Demodicosis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 9(1):79–92.

Shaw SE, Foster AP. 2000. Treatment of canine adult-onset demodicosis. *Australian Veterinary Journal* 78(4):243–244.

- Shoop WL, Egerton JR, Eary CH, Haines HW, Michael BF, Mrozik H, Eskola P, Fisher MH, Slayton L, Ostlind DA, Skelly BJ, Fulton RK, Barth D, Costa S, Gregory LM, Campbell WC, Seward RL, Turner MJ. 1996. Eprinomectin: A Novel Avermectin for Use as a Topical Endectocide for Cattle. *International Journal for Parasitology* 26(11):1237–1242.
- Shoop WL, Mrozik H, Fisher MH. 1995. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Veterinary Parasitology* 59(2):139–156.
- Sivajothi S, Reddy BS, Rayulu VC. 2015. Demodicosis caused by *Demodex canis* and *Demodex cornei* in dogs. *Journal of Parasitic Diseases* 39(4):673–676.
- Six RH, Becskei C, Mazaleski MM, Fourie JJ, Mahabir AP, Myers MR, Sloomans N. 2016. Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex spp.* and *Otodectes cynotis*. *Veterinary Parasitology* 222:62–66.
- Snyder DE, Wiseman S, Liebenberg J. 2017. Efficacy of lotilaner (Credelio™), a novel isoxazoline against naturally occurring mange mite infestations in dogs caused by *Demodex spp.* *Parasites & Vectors* 10(1):532.
- Soussa RW, Woodward A, Marty M, Cannon CM. 2020. Breed is associated with the ABCB1-1Δ mutation in Australian dogs. *Australian Veterinary Journal* 98:79–83.
- Sutherland IH. 1990. Veterinary use of ivermectin. *Acta Leidensia* 59(1–2):211–216.
- Takiguchi Y, Mishima H, Okuda M, Terao M, Aoki A, Fukuda R. 1980. Milbemycins, a new family of macrolide antibiotics: fermentation, isolation and physico-chemical properties. *The Journal of Antibiotics* 33(10):1120–1127.
- Vandeveld M, Boring JG, Hoff EJ, Gingerich DA. 1978. The effect of levamisole on the canine central nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 37(2):165–173.
- Wagner R, Wendlberger U. 2000. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes spp.*, *Demodex spp.* and *Psoroptes spp.* mites. *Veterinary Parasitology* 93(2):149–158.
- Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. 2014. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasites & Vectors* 7:87.

Watson ADJ, Sangster NC, Church DB, Van Gogh H. 1988. Levamisole pharmacokinetics and bioavailability in dogs. *Research in Veterinary Science* 45:411–413.

Weber T, Selzer PM. 2016. Isoxazolines: a novel chemotype highly effective on ectoparasites. *ChemMedChem* 11(3):270–276.

Wolstenholme AJ, Rogers AT. 2005. Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. *Parasitology* 131 Suppl:85–95.

Yilmaz HL, Yildizdas DR. 2003. Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies. *Archives of Disease in Childhood* 88(2):130–134.

Zhou X, Hohman A, Hsu WH. 2020. Review of extralabel use of isoxazolines for treatment of demodicosis in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 256:1342–1346.

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Hund mit lokalisierter Demodikose im Bereich des Kopfes.....	3
Abbildung 2: Hund mit lokalisierter Demodikose im Bereich der Vorderbeine.....	4
Abbildung 3: Generalisierte Demodikose mit einer superfiziellen Pyodermie bei einem Terrier...5	
Abbildung 4: Generalisierte Demodikose bei einem 11-jährigen Rottweiler mit sekundärer Pyodermie.....	6
Abbildung 5: Demodex canis.....	7
Abbildung 6: Demodex canis.....	7
Tabelle 1: Suchmaschinen und Webseiten	13
Tabelle 2: Derzeit verfügbare Therapiemöglichkeiten.....	14

Danksagung

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei meinem Lebensgefährten, Partner und besten Freund Dejan für die letzten Jahre bedanken, in denen du mir immer helfend und unterstützend zur Seite gestanden hast, und mich durch die Höhen und Tiefen des Studiums begleitet und mich in all den schweren Prüfungssituationen ertragen hast. Ohne dich hätte ich das nicht geschafft.

Meiner Familie danke ich für all die Gespräche und Telefonate, die mich aufgebaut und gestärkt haben, um das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

Ein großes Danke möchte ich auch an meine beste Freundin und hoffentlich zukünftige Arbeitskollegin Lidija richten, die immer ein offenes Ohr für mich hat. Gemeinsam haben wir uns durch die letzten Jahre des Studiums gekämpft, geweint, gelacht. Ich bin froh dich an meiner Seite zu haben.

Ein Dankeschön möchte ich auch an meine Betreuerin Dr. Christa Horvath-Ungerböck aussprechen, einerseits weil sie mir die Möglichkeit gab an dieser Diplomarbeit zu arbeiten, und andererseits, weil sie meine Freude und mein Interesse für das Fachgebiet der Dermatologie, während meines Praktikums in ihrer Ambulanz der Veterinärmedizinischen Universität Wien, geweckt hat.

Ein weiteres Dankeschön gilt meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Joachim für ihre Hilfe und Anmerkungen zur Erstellung dieser Arbeit, und vor allem für das sehr schnelle Korrekturlesen.

Vielen Dank.