

Aus dem Department/Universitätsklinik 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)

**Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie bei Hunden und Katzen mit
Pemphigus foliaceus**

Diplomarbeit

Zur Erlangung der Würde einer
MAGISTRA MEDICINAE VETERINARIAE
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

vorgelegt von
Hannah Indrich

Wien, im Oktober 2019

Betreut von:

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

ANMERKUNG

Zum Erhalt der besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Die Verwendung der männlichen Form ist geschlechtsunabhängig zu verstehen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Literaturübersicht	2
2.1. Ätiopathogenese.....	2
2.2. Klinik	4
2.2.1. Caniner Pemphigus foliaceus	4
2.2.2. Feliner Pemphigus foliaceus	7
2.3. Diagnostik.....	9
2.3.1. Differentialdiagnosen	9
2.3.2. Zytologie	9
2.3.3. Histopathologie	10
2.4. Therapie	11
2.4.1. Glucocorticoide	11
2.4.2. Azathioprin.....	13
2.4.3. Chlorambucil.....	14
2.4.4. Cyclophosphamid.....	14
2.4.5. Ciclosporin	15
2.4.6. Tetrazykline und Niacinamid	16
2.4.7. Topische Therapie	16
2.4.8. Antibiotika.....	16
2.4.9. Sonnenschutz.....	17
2.5. Prognose.....	17
3. Material und Methoden	18

3.1.	Studienpopulation	18
3.2.	Krankengeschichten	18
3.3.	Statistische Auswertung.....	18
4.	Ergebnisse	20
4.1.	Allgemeine Patientendaten	20
4.1.1.	Hunde	20
4.1.2.	Katzen.....	22
4.2.	Verabreichte Medikamente	23
4.3.	Nebenwirkungen	25
4.3.1.	Hunde	25
4.3.2.	Katzen.....	28
5.	Diskussion	30
5.1.	Hunde.....	30
5.2.	Katzen	32
6.	Zusammenfassung.....	34
7.	Summary	35
8.	Abkürzungsverzeichnis	36
9.	Literaturverzeichnis.....	37
10.	Abbildungsverzeichnis	42
11.	Tabellenverzeichnis	43

1. Einleitung und Fragestellung

Der Pemphiguskomplex umfasst eine Gruppe von autoimmunen Hauterkrankungen, wovon sowohl Mensch, als auch Katzen, Hunde und Pferde, sowie in seltenen Fällen kleine Wiederkäuer betroffen sein können (Scott und Smith 1984).

Das Krankheitsbild kennzeichnet sich durch Autoantikörperbildung gegen intraepidermale Zelladhäsionsmoleküle, deren Funktionsverlust letztlich zur Auflösung der Zellverbands der Keratinozyten, zur Akantholyse, führt.

Es werden 5 Subtypen unterschieden: Die zwei häufigsten, Pemphigus foliaceus (PF) und Pemphigus vulgaris (PV), sowie die selteneren Vertreter Pemphigus vegetans, Pemphigus erythematosus (PE) und der paraneoplastische Pemphigus (PNP). Während PV beim Menschen als häufigster Vertreter gilt, wird bei Haussäugetieren PF am öftesten beschrieben (Miller et al. 2013).

Der erste Fall von PF beim Hund wurde 1977 beschrieben (Halliwell und Goldschmidt 1977), 1981 und 1982 folgten die ersten Berichte über equinen (Johnson et al. 1981), sowie felines PF (Manning et al. 1982). Mittlerweile gilt PF bei Hund und Katze als häufigste autoimmune Hauterkrankung (Miller et al. 2013) und obwohl Berichte einer vollständigen Heilung auch nach Absetzen jeglicher Medikation vorliegen (Olivry et al. 2004) ist in den meisten Fällen eine lebenslange Therapie nötig.

Aufgrund ihrer potenten entzündungshemmenden und immunsuppressiven Eigenschaften stellen Glucocorticoide, manchmal in Kombination mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva, die zentrale Säule der Pemphigustherapie dar (Mueller et al. 2006), jedoch können Steroiddosen, die das physiologische Niveau ständig um ein vielfaches erhöhen, zu erheblichen Nebenwirkungen führen, die fast alle großen Organsysteme betreffen können (Oray et al. 2016).

Diese Arbeit widmet sich PF bei Hund und Katze anhand von 55 Fällen und möchte im Speziellen die häufigsten Nebenwirkungen beleuchten, die im Zuge der Therapie beobachtet werden konnten. Die Arbeitshypothese war: eine Kombination aus Prednisolon und Azathioprin ist im Hinblick auf die Verträglichkeit der Prednisolonmonotherapie vorzuziehen

2. Literaturübersicht

2.1. Ätiopathogenese

Das Gerüst epidermaler Zellen wird durch Zell-zu-Zell- (Desmosomen) und Zell-zu-Matrix-Verbindungen (Hemidesmosomen) aufrechterhalten. Den Abstand zwischen den Zellmembranen zweier Keratinozyten überbrücken desmosomale Adhäsionsmoleküle, sogenannte Cadherine, die durch einen kalziumabhängigen Mechanismus aneinanderbinden. An Pemphigus erkrankte Patienten exprimieren IgG-Autoantikörper, die Cadherine angreifen und damit die Integrität der Interzellulärverbindungen beeinträchtigen. Die Folge ist die Separation von Keratinozyten – Akantholyse (Iwasaki 1996).

Es existieren verschiedene Arten von Cadherinen, in Desmosomen liegen Desmogleine und Desmocolline vor.

Im Fall von humanem PF erfolgt die Bindung der Autoantikörper an Desmoglein-1. Lange Zeit wurde das auch für Hunde und Katzen angenommen, mittlerweile wird aber Desmocollin-1 die Rolle des Hauptautoantigens bei caninem PF zugeschrieben. In einer Studie hatten 70 % der erkrankten Hunde erhöhte Anti-DSC1-IgG-Titer, deren Konzentration mit der Stärke der klinischen Symptome korrelierte (Bizikova et al. 2012).

Wie genau die Bindung von Autoantikörpern an Cadherine zur Akantholyse führt, ist noch nicht belegt, aber eine mögliche Erklärung ist die Aktivierung der Plasminogenkaskade: Die Autoantikörper induzieren die Produktion von Urokinase-Plasminogen-Aktivatoren, die ihrerseits die Aktivität von Plasminogen stimulieren, welches letztendlich Plasmin aktiviert, ein proteolytisches Enzym, welches die Bindung zwischen Cadherinen beeinträchtigt.

Die Ätiologie von PF ist in den meisten Fällen unbekannt, jedoch liegen einige Hypothesen zu möglichen Triggerfaktoren vor. Akitas und Chow-Chows dürften prädisponiert sein.

Die Tatsache, dass beide Rassen auf phylogenetischer Ebene eng verbunden sind, unterstützt diese Theorie (Parker et al. 2004).

Auch Umweltfaktoren wie UV-Strahlung stehen im Verdacht Einfluss auf das Auftreten von PF zu nehmen. Tierärzte berichteten mehrfach von saisonalen Schüben von PF-Patienten in wärmeren Monaten, eine epidemiologische Studie dazu konnte allerdings keinen Zusammenhang nachweisen (Pascal et al. 1995). Andererseits konnte eine andere Studie durch Bestrahlung von intakter Haut mit UVB-Strahlung innerhalb eines Tages epidermale Akantholyse induzieren (Iwasaki 1997).

Dass auch Medikamente das Auftreten von PF begünstigen können ist aus der Humanmedizin bekannt und wurde auch am Tier beobachtet. Pestizide, Insektizide, nicht-steriodale Antiphlogistika, Beta-Lactam-Antibiotika, ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker können „pharmakologische Akantholyse“ induzieren

(Bizikova et al. 2015, Ruocco et al. 1993, Mason und Day 1987).

Der Nachweis gestaltet sich oft schwierig, da Patienten häufig multiple Medikamente erhalten, sodass eindeutiger Rückschluss auf ein einzelnes unmöglich wird. Die Literatur unterscheidet zwischen „drug-induced“ PF, wobei die Krankheit durch das Medikament hervorgerufen wird und „pemphigus foliaceus-like drug reaction“, wobei nach Medikamentengabe PF-ähnliche Symptome auftreten, jedoch nach Abbruch der Gabe wieder abklingen (Gross et al. 2005).

Es ist bekannt, dass PF nicht selten im Anschluss an andere, häufig allergisch bedingte, Hauterkrankungen auftritt. Es existieren zahlreiche Studien im Zusammenhang mit atopischer Dermatitis und Flohallergiedermatitis, sie liefern jedoch widersprüchliche Ergebnisse (Ihrke et al. 1985, Gomez et al. 2004). Hierbei muss auch berücksichtigt werden, dass eventuell nicht vorangegangene Erkrankungen an sich, sondern dabei zum Einsatz gekommene Medikamente ursächlich gewesen sein könnten.

Auch Stress (Stojanovich und Marisavljevich 2008), Infektionskrankheiten (Ruocco et al. 2014) und neoplastische Geschehen (Takeshita et al. 2000) werden gelegentlich mit dem Auftreten von PF assoziiert.

2.2. Klinik

2.2.1. Caniner Pemphigus foliaceus

PF wird meist zuerst im Gesicht, dorsal am Nasenrücken oder an den Pinnae festgestellt und formiert sich in der Regel symmetrisch. Bei genauerer Untersuchung, vor allem nach Scheren des Patienten zeigen sich oft auch Rumpf und ventrales Abdomen betroffen. Rund ein Drittel der betroffenen Tiere zeigen Läsionen an den Ballen, weniger häufig treten sie in den Zwischenzehenspalten, an Lippen und perianal auf (Mueller et al. 2006)

Site	No. of Dogs (%)
Trunk	53 (58%)
Inner pinnae	46 (51%)
Dorsal muzzle	37 (41%)
Foot pads	32 (35%)
Periocular area	26 (29%)
Outer pinnae	23 (25%)
Planum nasale	23 (25%)
Interdigital area	10 (11%)
Lips	9 (10%)
Perianal area	5 (5%)
Mucous membranes	2 (2%)

Abbildung 1: Verteilung der Läsionen bei Hunden mit PF (Mueller et al, 2006)

Die Haut zeigt initial häufig papulöse Veränderungen, die jedoch schnell in eine pustulöse Phase übergehen. Häufig werden sekundäre Erytheme, Alopezie, Hauterosionen und nach

Aufbrechen der Pusteln extensive Krustenbildung beobachtet (Miller et al. 2013). Juckreiz tritt in unterschiedlicher Ausprägung auf, bleibt jedoch im Großteil der Fälle vollständig aus (Mueller et al. 2006, Ihrke et al. 1985).

Obwohl die Krankheit mit jedem Alter auftreten kann, sind häufig mittelalte bis alte Hunde betroffen (Miller et al. 2013). Akitas und Chow-Chows scheinen prädisponiert zu sein (Ihrke et al. 1985), aber auch Englische Springer Spaniels, Collies und Sharpeis sind überrepräsentiert (Kuhl et al. 1994).

Eine Studie zeigt, dass systemische Symptome wie Lethargie nur hochgradige Krankheitsverläufe begleiten (Mueller et al. 2006), eine andere findet, dass rund ein Drittel der betroffenen Tiere darunter leiden (Scott et al. 1987).



Abbildung 2: Golden Retriever mit hochgradigen Hautläsionen im Bereich des Kopfes und symmetrisch an den Gliedmaßen. Alopetische, erythematöse, krustöse teilweise erosive Veränderungen der Haut (Quelle: Dr. med. vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl. ECVD)



Abbildung 3: Hund aus Abb.2 mit Krusten und Erosionen an der konkaven Pinna



Abbildung 4: Hund aus Abb.2 drei Wochen nach Therapiebeginn

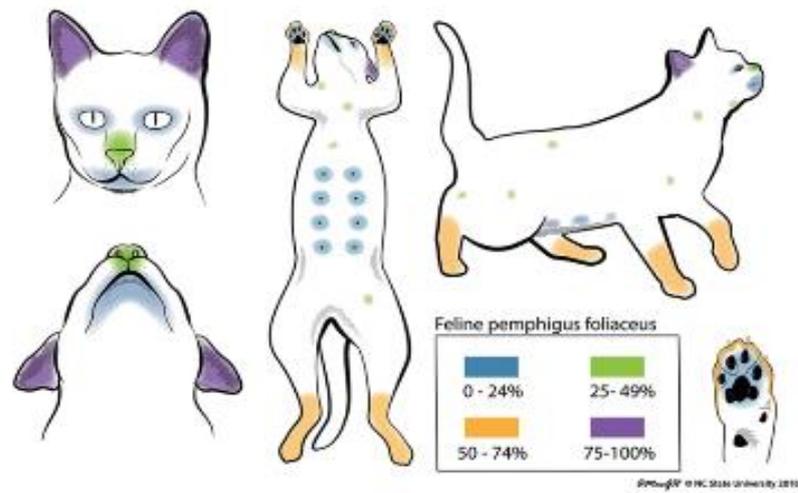
2.2.2. Feliner Pemphigus foliaceus

Obwohl Katzen seltener erkranken als Hunde, ist PF auch bei der Katze der am häufigsten diagnostizierte Vertreter der Pemphigusgruppe (Miller et al. 2013). Im Gegensatz zum Hund werden nicht Pusteln, sondern multifokale Krusten als häufigstes Anzeichen vermerkt.

Die Verteilung der Läsionen ähnelt der beim Hund beschriebenen, jedoch sind die Pinnae, die mit Abstand am häufigsten involvierte Stelle. Weiters wird deutlich öfter eine Beteiligung der Pfoten genannt (Preziosi et al. 2003, Bizikova und Burrows 2019). Oft kommt es dabei zu Erosionen und ulzerativen Veränderungen im Bereich des Krallenbetts, auch schuppige Ballen werden in der Literatur beschrieben (Preziosi et al. 2003). Bei Katzen sind in bis zu 13 % der Fälle die Pfoten die einzigen Körperteile an denen klinische Anzeichen manifest werden (Bizikova und Burrows 2019). In rund 64 % der Fälle tritt Juckreiz auf (Bizikova und Burrows 2019), er wird jedoch zu 80 % als gering- bis mittelgradig klassifiziert (Preziosi et al. 2003). Katzen zeigen oft Lethargie (50 %), erhöhte Körpertemperatur (27 %) (Bizikova und Burrows 2019) und Anorexie (32 %) (Preziosi et al. 2003).



Abbildung 5: Katze mit Pusteln an der konkaven Seite der Pinna (Quelle: Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD)



	Original Cases	Literature Review	Total
Lesions localized to 1 body area (localized)	7/35 (20%)	29/151 (19%)	36/186 (19%)
Lesions localized to >1 body area (generalized)	28/35 (80%)	122/151 (81%)	150/186 (81%)
Head/Face	31/35 (89%)	122/145 (84%)	153/180 (85%)
Pinnae	32/35 (91%)	112/144 (78%)	144/179 (80%)
Nose	18/35 (51%)	46/136 (34%)	64/171 (37%)
Eyelids/Periocular	11/35 (31%)	21/128 (16%)	32/163 (20%)
Limbs/Feet	27/35 (77%)	103/144 (72%)	130/179 (73%)
Footpads	9/35 (26%)	16/77 (21%)	25/112 (22%)
Claw folds	26/35 (74%)	74/142 (52%)	100/177 (56%)
<i>claw folds only</i>	3/35 (9%)	11/87 (13%)	14/122 (11%)
Neck/Trunk	19/35 (54%)	58/137 (42%)	77/172 (45%)
Areola/Periareolar	7/35 (20%)	10/137 (7%)	17/172 (10%)
Perianal/Perigenital	4/35 (11%)	5/145 (3%)	9/180 (4%)
Pruritus	10/32 (31%)	83/114 (73%)	93/146 (64%)
Systemic signs (general)	22/35 (63%)	13/30 (43%)	35/65 (54%)
fever	10/35 (29%)	18/67 (27%)	28/102 (27%)
lethargy	21/35 (60%)	33/72 (46%)	54/107 (50%)

Abbildung 6: Verteilung der Läsionen bei Katzen mit PF (Bizikova und Burrows, 2019)

2.3. Diagnostik

Wenn typische klinische Zeichen auf PF hinweisen, gilt es einerseits Differentialdiagnosen auszuschließen, andererseits die Diagnose zytologisch bzw. histopathologisch zu untermauern (Olivry und Chan 2001).

2.3.1. Differentialdiagnosen

Als eine der Hauptdifferentialdiagnosen gilt die Staphylokokkenpyodermie, die jedoch kaum an Kopf und Pfoten auftritt, weiters müssen Demodikose, Dermatopyhtosen wie Trichophytie, sowie in endemischen Gebieten Leishmaniose ausgeschlossen werden. Auch andere Autoimmunerkrankungen wie Pemphigus erythematosus und systemischer oder diskoider Lupus erythematosus können ursächlich sein (Miller et al. 2013).

Allenfalls muss eine genaue Anamnese erhoben werden, wobei besonderes Augenmerk auf vorangegangener Medikamentengabe liegen soll, um die Möglichkeit von Arzneimittelnebenwirkungen mit Hautmanifestation auszuschließen (Bizikova et al. 2015).

2.3.2. Zytologie

Die Untersuchung von intakten Pusteln mittels mikroskopischer Untersuchung eines Abklatschpräparats verspricht die beste Chance auf definitive Diagnosestellung. Rundliche, stark angefärbte, isolierte Keratinozyten, häufig mit anhaftenden neutrophilen Granulozyten, kennzeichnen stattfindende Akantholyse (Halliwell und Goldschmidt 1977, Ihrke et al. 1985, Miller et al. 2013). Obwohl letztere stark hinweisgebend für PF ist, ist sie keineswegs als pathognomon anzusehen. Ähnliche Befunde werden auch bei Tieren mit bakteriellen Infektionen oder Trichophytie beschrieben (Kuhl et al. 1994). Vor allem Trichophyton mentagrophytes kann durch Bildung proteolytischer Enzyme Akantholyse induzieren (Parker und Yager 1997).

Um bakterielle Infektionen auszuschließen, könnte an dieser Stelle nach steriler Entnahme von Bläscheninhalt eine bakteriologische Untersuchung durchgeführt werden.

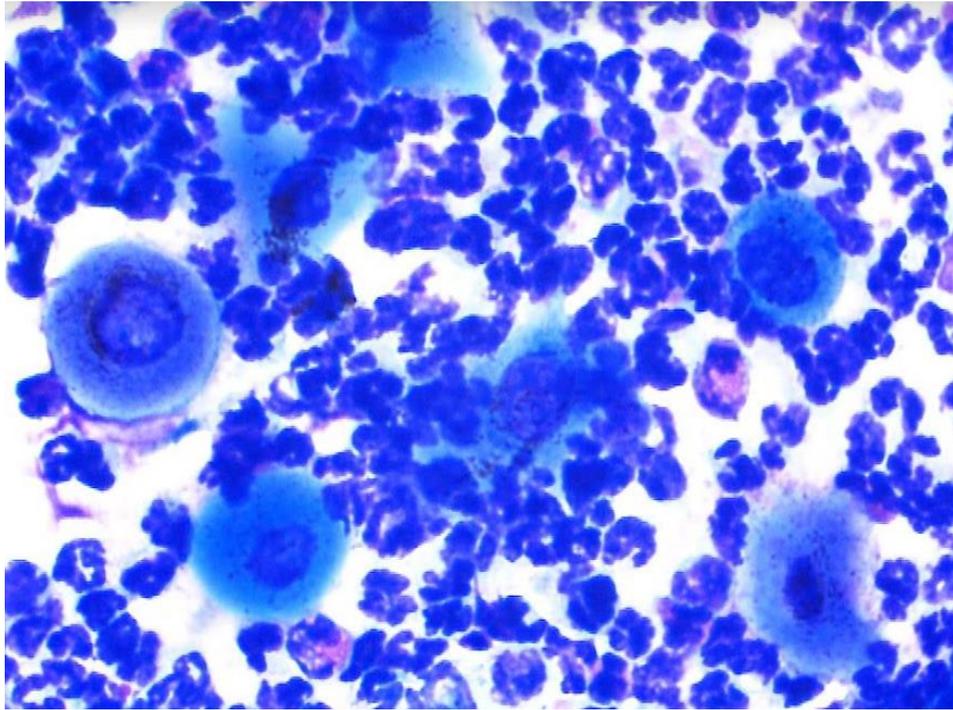


Abbildung 7: Akantholytische Zellen, neutrophile Infiltrate und vereinzelt eosinophile Granulozyten in einer zytologischen Untersuchung (Quelle: Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD)

2.3.3. Histopathologie

Anfängliche Läsionen stellen sich oft als Vesikel, meist vergesellschaftet mit akantholytischen Keratinozyten und vereinzelt Neutrophilen, dar. Durch die Kurzlebigkeit dieser Phase fallen jedoch deutlich öfter subcorneale oder intragranuläre Pusteln auf, die die nächste Phase charakterisieren. (Kuhl et al. 1994) Innerhalb der Pusteln liegen Akanthozyten in variabler Anzahl, häufig zu Clustern formiert, vor. Neutrophile treten in großer Zahl auf und auch Eosinophile können immigrieren (Mueller et al. 2006). Das Auftreten und die Anzahl von Eosinophilen sind stark variabel, eine Studie konnte in 25 von 40 Hunden eosinophile Infiltrate feststellen. Hunde mit Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen der Therapie waren davon eher betroffen als andere. Ein Zusammenhang zwischen eosinophilen Infiltraten und klinischem Erscheinungsbild oder Therapieresultaten konnte jedoch nicht festgestellt werden (Vaughan et al. 2010).

Im Gegensatz zur bakteriellen Follikulitis können sich die Pusteln über mehrere folliculäre Einheiten erstrecken. Obwohl Akanthozyten auch bei Pyodermien und Dermatophytosen vorliegen können, ist eine große Anzahl an epidermalen Zellen in Clustern eher charakteristisch für PF (Kuhl et al. 1994). Um Dermatophytosen auszuschließen, empfiehlt es sich ein geeignetes Färbeverfahren anzuwenden (Parker und Yager 1997).

Die Wahl einer geeigneten Biopsiestelle ist ausschlaggebend für die Gewinnung einer diagnostischen Probe. Zu bevorzugen sind im Allgemeinen Stellen mit möglichst frischen Läsionen, sollten nur ältere Krusten vorhanden sein, müssen diese vorsichtig in die Probe inkorporiert werden und der bearbeitende Pathologe sollte instruiert werden, alle losen Krusten in die Fixierung einzubeziehen (Gross et al. 2005).

Aufgrund der transienten Natur der Pusteln sind in den Proben oft keine Pusteln mit aktiver Akantholyse nachweisbar. In diesem Fall muss die Diagnose an der Präsentation von degenerierten freien Keratinozyten in Krusten festgemacht werden. Es ist jedoch zu beachten, dass Spongiose, wie sie bei superfiziellen Pyodermien oder anderen inflammatorischen Veränderungen der Epidermis auftreten kann, ebenfalls zur Ablösung von Keratinozyten von der darunterliegenden Epidermis und weiters zur Krustenbildung führen kann (Gross et al. 2005).

Auf diesem Wege abgelöste Keratinozyten lassen sich in frühen Stadien zwar durch ein weniger rundliches Erscheinungsbild von typischen Akanthozyten differenzieren, liegen sie jedoch bereits in Krusten vor, werden sie ununterscheidbar (Gross et al. 2005).

2.4. Therapie

2.4.1. Glucocorticoide

Grundsäule der Pemphigustherapie ist die Immunsuppression. Bei Hunden kommt Prednisolon in Dosen von 2-6 mg/kg, aufgeteilt auf ein oder zwei Portionen täglich, zum Einsatz (Olivry 2006). Wenn sich binnen 10-14 Tagen Besserung einstellt, kann die Dosis über 30-40 Tage reduziert werden, bis 0,25-1 mg/kg jeden 2. Tag verabreicht werden.

In einer Studie wurde mit diesem Regime in 35 % der Fälle komplette Remission erreicht (Rosenkrantz 2004), in einer anderen wurden Erfolge in 42 % der Fälle erzielt (Mueller et al. 2006). Manche Autoren empfehlen Methylprednisolon aufgrund der geringeren mineralocorticoiden Wirkung (Rosenkrantz 2004).

Bei Langzeittherapie mit Glucocorticoiden sind Nebenwirkungen zu erwarten, häufig beobachtete sind laut Rosenkrantz 2004 Polyurie/Polydipsie (PU/PD), Polyphagie, Gewichtszunahme, stumpfes/schuppiges Fell, Verhaltensänderungen, vermehrtes Hecheln, sekundäre Haut-/Blaseninfektionen, Muskelatrophie, Demodikose oder Dermatophytose. Seltener wurden Magengeschwüre, Durchfall, Pankreatitis, Hepatopathien, Diabetes Mellitus, Hypothyreose, Calcinosis cutis, Hautatrophie und Kommedonen vermerkt.

Bei Katzen ist die Glucocorticoidmonotherapie häufig ausreichend. Eine Studie zeigte, dass 97 % der Katzen unter ausschließlicher Prednisolontherapie in Remission gehen, 89 % davon erreichten innerhalb von 4 Wochen komplette Remission. Bei 62 % war eine Dosis von maximal 2mg/kg SID notwendig (Simpson und Burton 2013). Die Studie umfasste 37 Katzen, wovon 24 Katzen nach eingetretener Remission entweder ohne weitere medikamentöse Behandlung oder mit einer mittleren wöchentlichen Prednisolonerhaltungsdosis von 0,5-3,5mg/kg auskamen.

Bei einer anderen Studie gingen 15/15 Katzen mit einer Triamcinolondosis zwischen 0,6-2mg/kg SID in Remission, zudem entwickelten diese Tiere weniger Nebenwirkungen (13 %) als Tiere, die mit anderen Glucocorticoiden (50 % bei Prednison/Chlorambucil) therapiert wurden (Preziosi et al. 2003). Prednison wird in der Literatur häufig genannt, jedoch wurde mittlerweile seine deutlich niedrigere Bioverfügbarkeit bei Katzen nachgewiesen (Graham-Mize und Rosser 2004). Preziosi et al. 2003 hielten Prednison als Monotherapie nur in rund 62 % der Fälle für wirksam.

Katzen gelten im Allgemeinen als weniger anfällig für steroid-assoziierte Nebenwirkungen als Hunde. Dennoch werden Symptome von iatrogenem Hyperadrenocorticismus gelegentlich beobachtet: ungepflegtes Fell, Alopezie, Hautatrophie, Hyperpigmentierung, hypertrophe Kardiomyopathie, Diabetes Mellitus und Steroidhepatopathien (Lowe et al. 2008).

2.4.2. Azathioprin

Azathioprin ist ein Zytostatikum, das durch komplexe Mechanismen die Nukleinsäuresynthese und Mitose hemmt. Durch proliferationshemmende und zytotoxische Wirkung auf B- und T-Lymphozyten kommt es zur Immunsuppression.

Wenn die Steroidmonotherapie nicht zum gewünschten Erfolg führt bzw. steroidassoziierte Nebenwirkung überhandnehmen, kann mit Azathioprin (1,5-2,5mg/kg SID initial) kombiniert werden. Auch hier kann nach initialer Besserung die Dosis langsam reduziert werden, bis täglich abwechselnd Prednisolon (1mg/kg SID) und Azathioprin (0,5mg/kg SID) verabreicht werden. Eine Studie fand jedoch keine Hinweise auf einen besseren Therapieerfolg auf die Kombinationstherapie (Mueller et al. 2006), während ein anderer Fallbericht zeigte, dass auch bei Kombinationstherapie erhebliche Nebenwirkungen beobachtet wurden (Moriello et al. 1987). Gelegentlich wurde Azathioprin als Monotherapie angewendet, dabei war zu beobachten, dass oft erst nach 4-8 Wochen erste Zeichen der Besserung deutlich wurden (Rosenkrantz 2004). Obwohl auch für Azathioprin bei der Katze ein Bericht vorliegt, bei dem erfolgreich Remission induziert werden konnte (Caciolo 1984), wird die Anwendung aufgrund seiner stark myelosuppressiven Eigenschaften bei Katzen nicht empfohlen (Beale 1988). Letztere sind bei Hunden zwar weniger stark ausgeprägt, dennoch stellt Myelosuppression und die damit einhergehende Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie ein Risiko dar und sollte durch regelmäßige Analyse eines großen Blutbildes sorgfältig überwacht werden. Wenn die Leukozytenzahl unter 7000/ μl fällt, soll Dosisreduktion erfolgen, bei einem Abfall von unter 5000/ μl wird der Therapieabbruch empfohlen (Löscher et al. 2010). Auch gastro-intestinale Nebenwirkungen, wie Durchfall, Erbrechen, sowie metabolische Nebenwirkungen wie akute Pankreatitis oder Leberschädigung können auftreten (Rosenkrantz 2004).

In einer Studie wurden 33 Hunde mit einer Prednisolon-Azathioprin-Kombination behandelt, 13 davon zeigten Symptome von iatrogenem Hyperadrenocortizismus, einer zeigte gastrointestinale Blutungen, einer entwickelte Anämie, einer litt unter Demodikose und drei weitere zeigten Anzeichen für Hepathopathien. In dieser Studie traten bei Hunden unter Kombinationstherapie mehr Nebenwirkungen auf, als bei Patienten unter Prednisolonmonotherapie (Mueller et al. 2006).

2.4.3. Chlorambucil

Chlorambucil wird häufig herangezogen, wenn Glucocorticoide alleine keine ausreichende Wirkung erzielen oder steroid-assoziierte Nebenwirkungen überhandnehmen (Rosenkrantz 2004).

Es handelt sich um ein Zytostatikum, das durch die Übertragung eines Alkylrests auf nukleophile Zentren der DNA eine Hemmung der Transkription bzw. Replikation bewirkt (Löscher et al. 2010). Dosen von 0,1-0,2mg/kg alle 24-48h werden empfohlen und es kann sowohl in Kombination mit Steroiden und Azathioprin bei hartnäckigen Fällen, als auch als Monotherapie bei schlechter Toleranz anderer Medikamente eingesetzt werden (Rosenkrantz 2004).

Auch Chlorambucil weist myelosuppressive Eigenschaften auf und wie auch bei Azathioprin sind engmaschige hämatologische Kontrollen angezeigt (Rosenkrantz 2004). Andere unerwünschte Nebenwirkungen umfassen Durchfall, Erbrechen und Inappetenz (Rosenkrantz et al. 1989).

2.4.4. Cyclophosphamid

Auch Cyclophosphamid wird als corticoidsparendes Medikament eingesetzt, ähnlich wie bei Chlorambucil beruht sein Wirkungsmechanismus auf Hemmung der DNA- bzw. RNA-Transkription und -Replikation. B-Lymphozyten sind besonders sensibel auf den zytostatischen Effekt. Weiters hemmt es die Antikörperexpression (Miller et al. 2013). Cyclophosphamid kommt seltener zum Einsatz, da ihm stärkere Nebenwirkungen zugeschrieben werden. Bis zu 30 % aller Hunde, bei denen eine Therapiedauer von zwei Monaten überschritten wurde, entwickelten hämorrhagische Zystitiden (Plumb 2008). Auch Infertilität, Alopezie, Übelkeit, Gastroenteritis und Myelosuppression sind mögliche Nebenwirkungen (Charney et al. 2003).

2.4.5. Ciclosporin

Die immunsuppressive Wirkung von Ciclosporin ergibt sich durch die Hemmung zellulärer Immunreaktionen durch Unterdrückung der interleukinabhängigen T-Zell-Aktivierung. In der Humanmedizin kommt ihm in der Transplantationsmedizin große Bedeutung zu, hauptsächlich aufgrund seines Potentials zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen (Forsythe und Paterson 2014).

Es existieren Berichte über variable bzw. schlechte Wirksamkeit von Ciclosporin (Rosenkrantz et al. 1989), Irwin et al. 2012 erzielten jedoch bei Katzen gute Erfolge mit der Anwendung des neueren, modifizierten Ciclosporins, dessen Bioverfügbarkeit die seines Vorgängers übersteigt. In der Studie wurde es nicht nur erfolgreich in Kombination mit Steroiden angewendet, sondern konnte in Dosen von 4,4-7,4mg/kg/Tag auch als Monotherapeutikum Remission induzieren (Irwin et al. 2012). Letzteres konnte bei Hunden nicht erzielt werden, die Gründe dafür werden in voneinander abweichender Pathophysiologie der Krankheit bei Hund und Katze gesucht, sind aber noch unzureichend bekannt (Kobayashi et al. 2007).

Auch Ciclosporin-Gabe kann mit zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen. Mit Abstand am häufigsten werden gastrointestinale Störungen beobachtet, aber auch Hypertrichose, Gingivahyperplasie, Muskelschwäche und Papillomatose treten auf. Werden bei Langzeittherapie Plasmakonzentrationen von über 1µg/ml erreicht, muss mit Anorexie und erhöhter Infektionsanfälligkeit gerechnet werden. Während beim Menschen häufig reversible Nierenfunktionsstörungen mit Hypercreatininämie auftreten, werden bei Hund und Katze nephro- und hepatotoxische Wirkungen erst bei Plasmakonzentrationen ab 3 µg/ml manifest (Löscher et al. 2010).

Eine Studie untersuchte 50 Katzen in Ciclosporinbehandlung, 24 % der Katzen präsentierten sich mit Durchfall, Erbrechen oder/ und Inappetenz, 16 % zeigten Gewichtsverlust (4-50 % des Körpergewichts). Eine Katze entwickelte eine Gingivahyperplasie.

Manche Autoren kombinieren Ciclosporin mit Ketokonazol. Durch Hemmung von Enzymen der Cytochrom-P450-Familie in der Leber wirkt dieses verlangsamen auf die Metabolisierung von Ciclosporin. Die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin bleiben länger hoch, folglich sind niedrigere Dosen nötig (Rosenkrantz 2004).

2.4.6. Tetrazykline und Niacinamid

Tetrazykline verfügen über entzündungshemmende und leicht immunsuppressive Eigenschaften, sie nehmen Einfluss auf die Komplementaktivierung, Antikörperproduktion, Chemotaxis und Prostaglandinsynthese. Niacinamid hemmt die Mastzelldegranulation und die Phosphodiesterase (Rosenkrantz 2004).

Zwei Studien beschäftigten sich mit dem Einsatz von Tetrazyklinen in Kombination mit Niacinamid. Manche Tiere zeigten eine gute Reaktion auf diese Behandlung, jedoch wurde in beiden Studien darauf hingewiesen, dass es sich dabei um eine geeignetere Therapie für PE, weniger aber für PF handeln könnte (White et al. 1992, Edginton et al. 2011). Es dauerte in manchen Fällen ein bis zwei Monate, bevor eine Linderung der Symptome eintrat (Rosenkrantz 2004).

Auch hier traten am häufigsten gastro-intestinale Nebenwirkungen auf, die nach Absetzen von Niacinamid oftmals verschwanden. Gelegentlich wurden erhöhte Leberenzyme festgestellt (Rosenkrantz 2004).

2.4.7. Topische Therapie

Bei fokalen Läsionen kann die topische Behandlung mit Glucocorticoiden oder Tacrolimus gute Erfolge erzielen. Sie kann auch bei hartnäckigen persistierenden fokalen Läsionen unter systemischer Therapie zusätzlich zum Einsatz kommen (Rosenkrantz 2004).

2.4.8. Antibiotika

Der Einsatz von Antibiotika bei PF wird kontroversiell diskutiert, da ohne Bakteriennachweis keine Indikation für eine antimikrobielle Therapie vorliegt. Eine Studie fand jedoch einen positiven Effekt auf die Langzeitüberlebensrate von Hunden mit PF bei gleichzeitiger Antibiotikagabe (Gomez et al. 2004). Eine mögliche Erklärung ist die Eindämmung von bakteriellen Sekundärinfektionen bei Patienten unter starker Immunsuppression. Darüber hinaus fand die Studie auch weniger unerwünschte Nebenwirkungen der Steroidtherapie bei antibiotisch abgedeckten Hunden (Gomez et al. 2004).

2.4.9. Sonnenschutz

Nachdem UV-Strahlung als möglicher Triggerfaktor von PF im Verdacht steht (Iwasaki 1997, Pascal et al. 1995), kann es sinnvoll sein, direkte Sonneneinstrahlung zu meiden und Cremes mit Lichtschutzfaktor anzuwenden.

2.5. Prognose

Angaben zur Prognose für PF sind variabel, zwischen 40 und 88 % der Hunde können jedoch erfolgreich eingestellt werden (Scott et al. 1987, Gomez et al. 2004). Es konnte bisher keine Korrelation zwischen der Überlebenszeit und der Lokalisation der Läsionen nachgewiesen werden. Gleiches gilt für das Alter, mit dem die Krankheit initial auftritt. Der einzige Faktor, der sich positiv auf die Langzeitüberlebensrate auswirkt, ist die zusätzliche Anwendung von Antibiotika. Vermutlich, weil bakterielle Haut- und Harntraktsinfektionen dadurch eingedämmt werden (Gomez et al. 2004).

Bei fortschreitender Erkrankung sind auch Todesfälle möglich, oft auch bedingt durch medikamenteninduzierte Nebenwirkungen. Auch Euthanasien auf Wunsch des Besitzers kommen vor.

3. Material und Methoden

3.1. Studienpopulation

Die relevanten Daten wurden dem Tierspitalinformationssystem (TIS) der Veterinärmedizinischen Universität Wien entnommen. Konkret wurden Fälle gefiltert, die mit immunmedierten Dermatosen in der Ambulanz für Dermatologie vorstellig wurden. Die gefilterten Schlagwörter lauteten: Pemphigus, Pemphigus foliaceus, PF, pf, Pemphigus erythematosus, kutaner /cutaner Lupus erythematosus, CLE, LE, diskoider/discoider Lupus erythematosus/LE, exfoliativer Lupus erythematosus/ LE. Aufgrund der Anzahl der Fälle wurde die Auswahl auf Hunde und Katzen mit Pemphigus foliaceus eingegrenzt.

3.2. Krankengeschichten

In weiterer Folge wurden sorgfältig alle Krankengeschichten im TIS der Veterinärmedizinischen Universität Wien überprüft und für jedes Tier in Form von Tabellen mit der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft® Excel festgehalten, welche Medikation verordnet wurde und welche Nebenwirkungen im Zuge dessen beobachtet werden konnten. Die zu erwartenden Nebenwirkungen wurden im Vorhinein wie folgt definiert: Schwankungen des Ernährungszustandes, PU/PD, Erbrechen, Durchfall, vermehrtes Hecheln, Muskelatrophie, Lethargie, Harnwegsinfektionen, Haarausfall, pathologische Ultraschallbefunde von Leber und Pankreas, Calcinosis cutis, Hautatrophie, Hypertrichiose.

3.3. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 24. Die Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen wurde in Form von Kreuztabellen mit den verabreichten Medikamenten in Zusammenhang gebracht.

Die Veränderung des Gewichts zwischen 2 Zeitpunkten (vor bzw. nach Verabreichung von Medikamenten) im Allgemeinen wurde mit dem T-Test für abhängige Stichproben (zweiseitig) analysiert. Die Annahme der Gewichtszunahme als Nebenwirkung von Prednisolon wurde durch den T-Test für abhängige Stichproben (einseitig) überprüft.

Für alle statistischen Analysen wurde ein p-Wert von $<0,05$ als signifikant erachtet.

4. Ergebnisse

Von insgesamt 161 Fällen, davon 87 Hunde und 74 Katzen, schieden 106 aufgrund von fehlenden Daten oder nicht endgültig bestätigten Diagnosen aus. Die Daten der restlichen 55 Fälle, davon 27 Hunde und 28 Katzen, wurden im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet.

4.1. Allgemeine Patientendaten

4.1.1. Hunde

Unter den 27 erkrankten Hunden befanden sich 19 weibliche, 13 davon kastriert, 6 unkastriert, 8 männliche Tiere, 3 davon kastriert, 5 intakt. In **Abb. 8** sind die Häufigkeiten graphisch dargestellt.

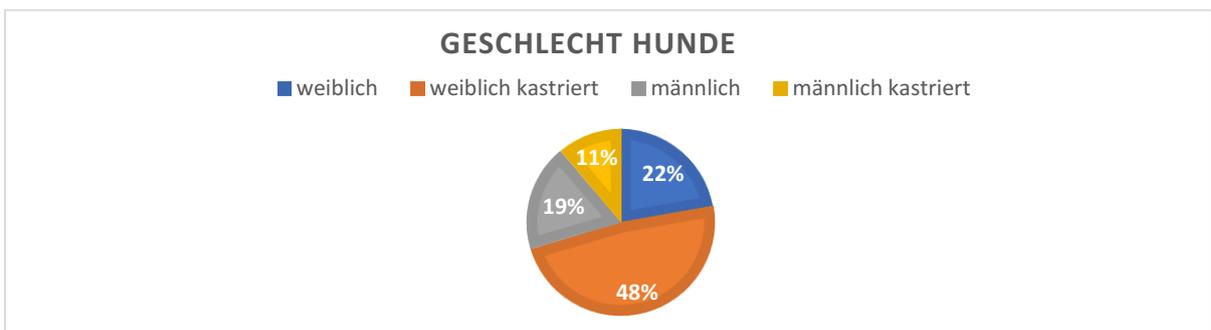


Abbildung 8: Geschlechterverteilung Hunde

Es gab keine Tiere, die jünger als ein Jahr waren. Die meisten Hunde waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 5 und 9 (37 %) bzw. 10 und 14 Jahre alt (44 %) (Siehe **Abb. 9**). Das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt lag bei 8,05 Jahren.

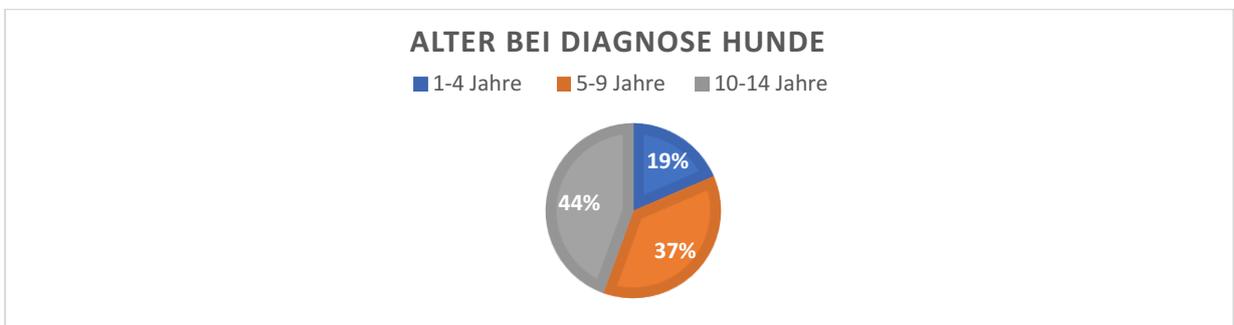


Abbildung 9: Alter zum Diagnosezeitpunkt Hund

Die unter den Patienten vertretenen Rassen lassen sich **Tab. 1** entnehmen.

Tabelle 1: Rasseverteilung Hunde

Rasse	Häufigkeit	Prozent
Australian Cattle Dog	1	3,7
Australian Shepherd	1	3,7
Beagle	1	3,7
Bullmastiff	1	3,7
Cavalier King Charles	1	3,7
Spaniel	1	3,7
Cocker Spaniel	1	3,7
Collie	1	3,7
Dalmatiner	1	3,7
Französische Bulldogge	2	7,4
Golden Retriever	2	7,4
Groenendael	1	3,7
Malteser	1	3,7
Mischling	8	29,6
Neufundländer	1	3,7
Retriever	1	3,7
Shiba	1	3,7
keine Angabe der Rasse	2	7,4

4.1.2. Katzen

Von 28 Katzen waren 15 weiblich, 11 davon kastriert, 4 unkastriert und 13 männliche, alle kastriert (siehe **Abb.10**).



Abbildung 10: Geschlechterverteilung Katzen

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 46 % zwischen 4 und 8 Jahre alt, das mittlere Alter liegt bei 7,65 Jahren. Die jüngste erkrankte Katze wurde mit 0,9 Jahren diagnostiziert, die älteste mit 17 Jahren (siehe **Abb.11**).

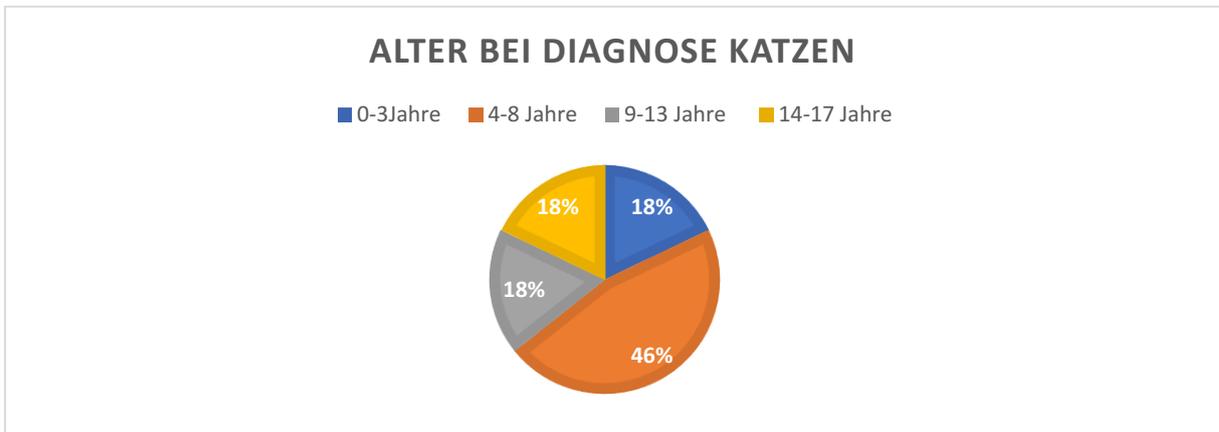


Abbildung 11: Alter zum Diagnosezeitpunkt bei Katzen

Die Häufigkeiten der ausgewerteten Rassen sind in **Tab.2** verzeichnet.

Tabelle 2: Rasseverteilung Katzen

Rasse	Anzahl (n)	Prozent (%)
Europäisch Kurzhaar	22	78,6
Hauskatze	2	7,1
Perser	2	7,1
Siam	1	3,6
Sonstige Katzen	1	3,6

4.2. Verabreichte Medikamente

Am häufigsten kam Prednisolon als Initialtherapie zum Einsatz. Bei Hunden wurde es in 81,48 %; in 59,26 % der Fälle als Monotherapie) (siehe **Tab.3**), bei Katzen sogar in 92,85 % der Fälle als Medikament der ersten Wahl angewendet (in 82,14 % der Fälle als Monotherapie) (siehe **Tab.4**). In **22 %** der Fälle wurde die Initialtherapie bei Hunden zu einem späteren Zeitpunkt durch ein Medikament erweitert oder ersetzt, für Katzen trifft dies nur in **7 %** der Fälle zu.

Tabelle 3: Initialtherapie Hunde

Medikament	Anzahl (n)	Prozent (%)
Prednisolon	16	59,26
Prednisolon, Azathioprin	6	22,22
Tacrolimus lokal	1	3,7
Azathioprin	1	3,7
Doxycyclin, Tacrolimus lokal	1	3,7

Tabelle 4: Initialtherapie Katzen

Medikament	Anzahl (n)	Prozent (%)
Prednisolon	21	75
Prednisolon, Ciclosporin	3	10,71
Prednisolon, Prednisolon lokal	2	7,14
Cefalexin	1	3,57
Dexamethason	1	3,57

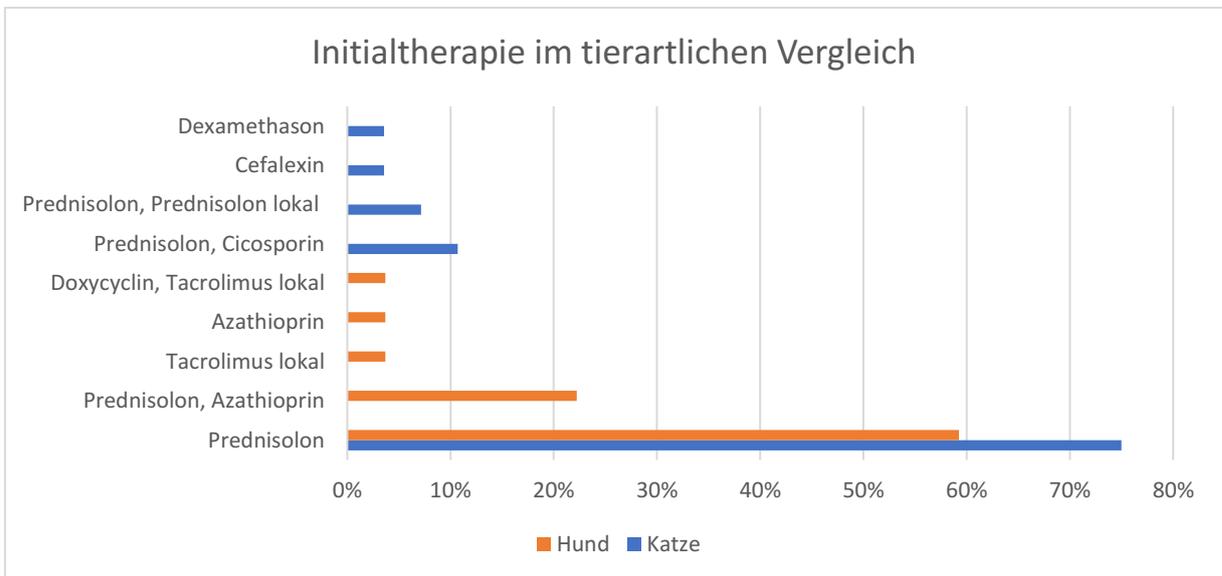


Abbildung 12: Häufigkeiten der zur initialen Therapie verabreichten Medikamente

4.3. Nebenwirkungen

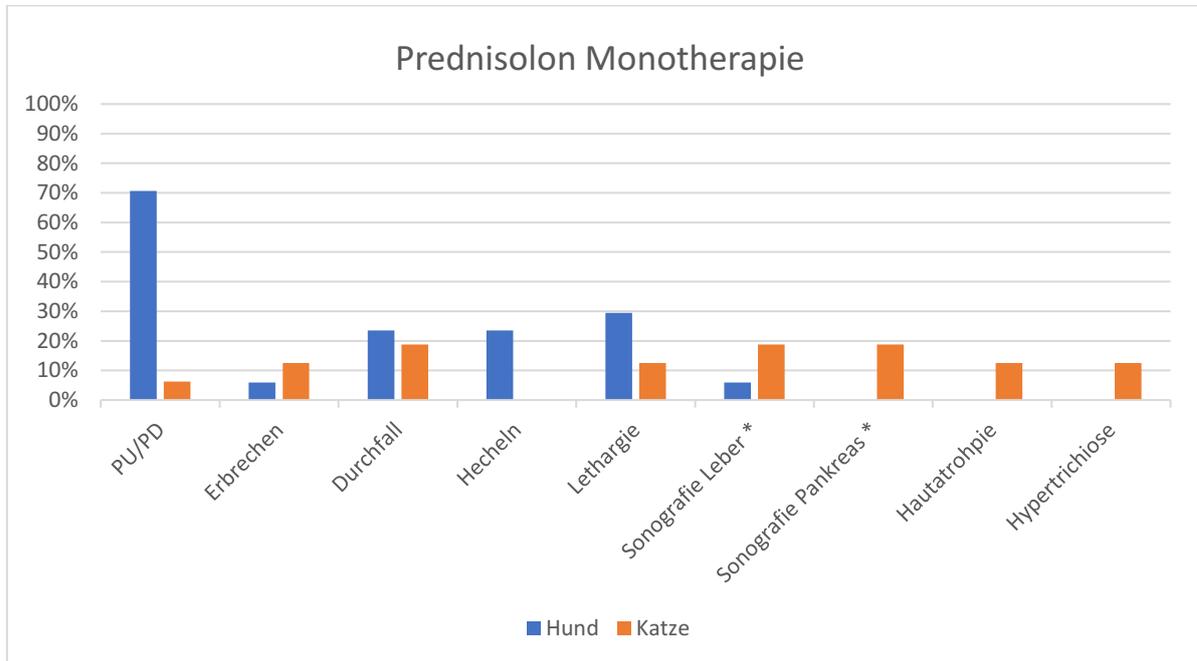


Abbildung 13: Nebenwirkungen unter Prednisolon im tierartlichen Vergleich
 (*=pathologische Befundung des Organs mittels sonographischer Untersuchung)

4.3.1. Hunde

4.3.1.1. Prednisolon

In 70,6 % (n=12) der Fälle, in denen Prednisolon verabreicht wurde, konnten Besitzer vermehrtes Trinken und Urinieren feststellen, damit war PU/PD die am häufigsten vermerkte Nebenwirkung bei Hunden. Trägheit zeigte sich bei 29,4 % (n=5) der Tiere und jeweils 23,5 % (n=4) fielen durch Durchfall oder vermehrtem Hecheln auf. Erbrechen und pathologische Ultraschallbefunde der Leber wurden in jeweils 5,9 % (n=1) der Fälle verzeichnet.

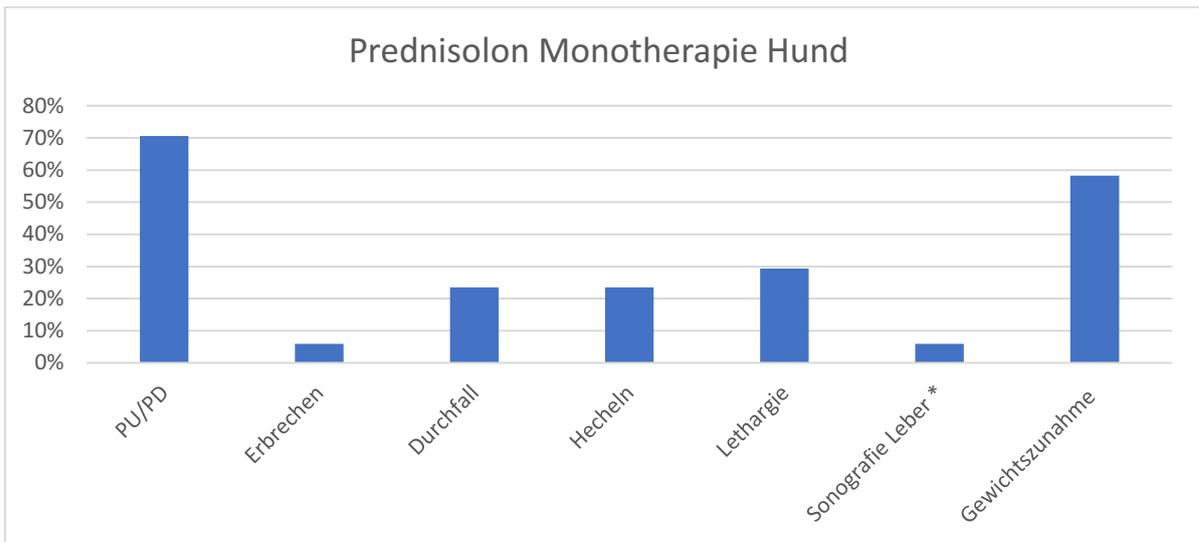


Abbildung 14: Nebenwirkungen bei Hunden unter Prednisolon

(*=pathologische Befundung des Organs mittels sonographischer Untersuchung)

Da nicht alle Hunde regelmäßig gewogen wurden, existieren nur von zwölf Tieren Gewichtsangaben, die vor und während der Therapie erhoben wurden. Bei sieben Tieren (58,3 %) wurde eine Gewichtszunahme nach Therapiebeginn festgestellt. Mittels t-Test lässt sich erkennen, dass die Gewichtszunahme während der Einnahme von Prednisolon signifikant ist ($p \approx 0,02$).

Tabelle 5: Körpergewicht in kg von Hunden vor und nach Prednisolongabe

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gewicht 1	12	10,2	57,4	23,15	12,09
Gewicht 2	12	8,65	54,5	26,05	14,00

4.3.1.2. Prednisolon-Azathioprin

Auch bei der kombinierten Verabreichung von Prednisolon und Azathioprin trat PU/PD mit 66,7 % (n=6) als häufigstes Symptom auf. Durchfall war bei 44,4 % (n=4) der dieser Therapie behandelten Tiere zu beobachten, gefolgt von Erbrechen, Muskelatrophie und Lethargie mit jeweils 22,2 % (n=2). Bei einigen Hunden wurden pathologische Ultraschallbefunde von Leber (33,3 %, n=3) und Pankreas (11,1 %, n=1) erhoben.

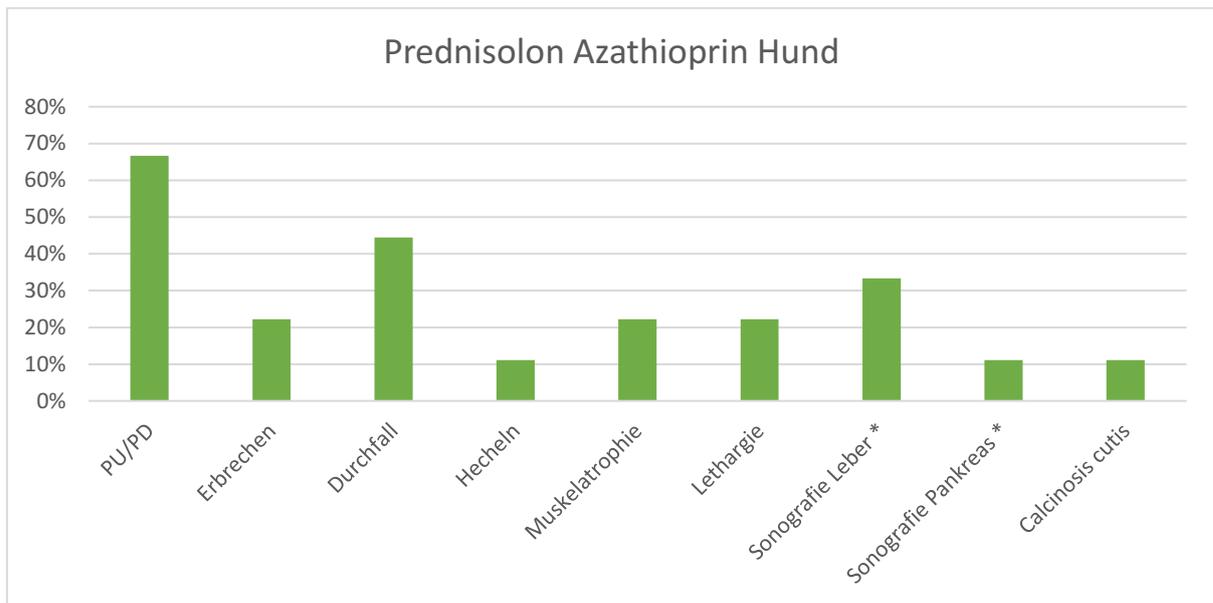


Abbildung 15: Nebenwirkungen bei Hunden unter Prednisolon-Azathioprin
(*=pathologische Befundung des Organs mittels sonographischer Untersuchung)

Vermehrtes Hecheln sowie Calcinosis cutis betrafen jeweils 11,1 % (n=1) der Hunde. Gewichtszunahme war in 44,4 % (n=4) zu verzeichnen, dennoch war diese mit einem p-Wert von 0,168 statistisch nicht signifikant.

Tabelle 6: Körpergewicht von Hunden vor und nach Prednisolon-Azathiopringabe

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gewicht 1	9	4,6	41,5	23,49	12,32
Gewicht 2	9	5,5	45,9	26,65	14,20

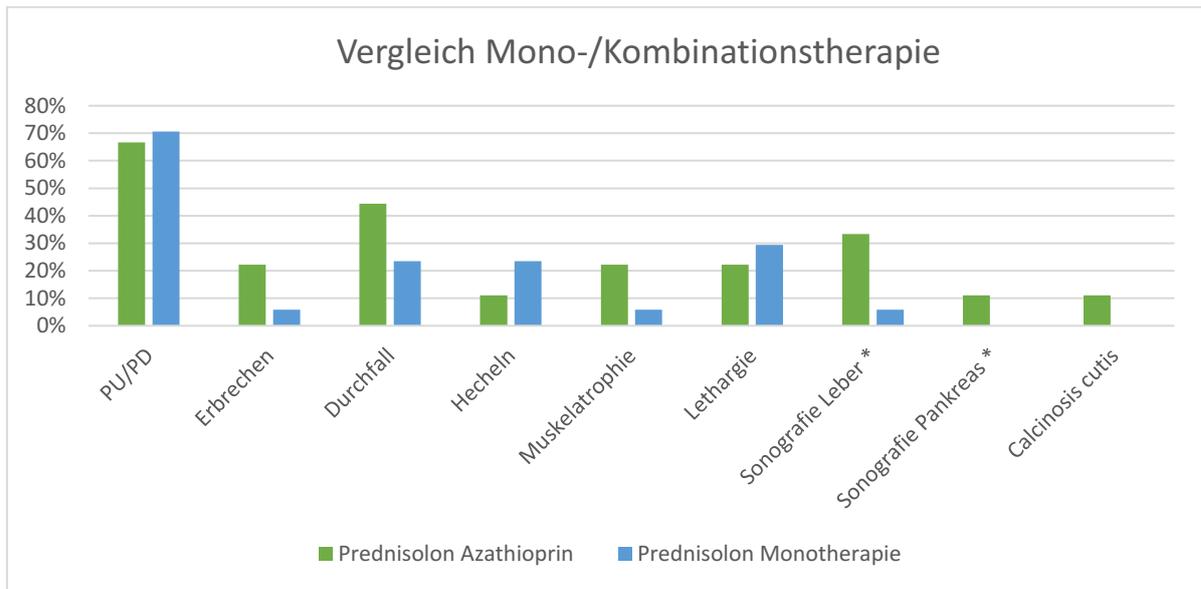


Abbildung 16: Nebenwirkungen von Prednisolon in Mono- und Kombinationstherapie mit Azathioprin im Vergleich (*=pathologische Befundung des Organs mittels sonographischer Untersuchung)

4.3.2. Katzen

Durchfall und pathologische Ultraschallbefunde von Leber und Pankreas waren mit einer Prävalenz von je 19 % (n=3) die am häufigsten vermerkten Nebenwirkung bei Katzen unter Prednisolontherapie. Erbrechen, Lethargie, Hautatrophie sowie Hypertrichiose traten bei 12,5 % (n=2) der so behandelten Tiere auf. Nur in 6,25 % (n=1) der Fälle konnten Besitzer vermehrtes Trinken und/oder Urinieren feststellen (siehe **Abb. 17**).

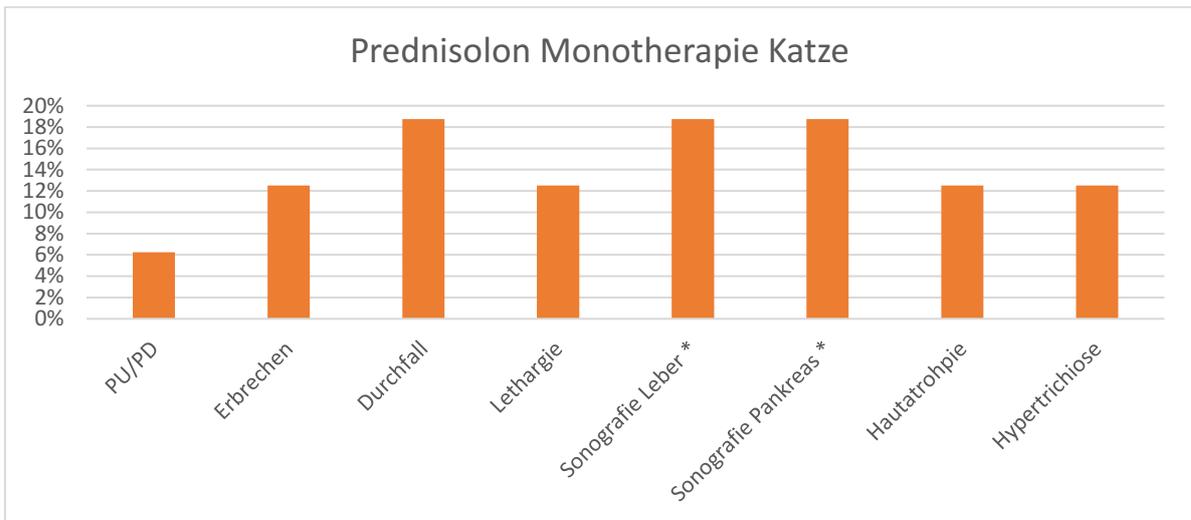


Abbildung 17: Nebenwirkungen bei Katzen bei Therapie mit Prednisolon
 (*=pathologische Befundung des Organs mittels sonographischer Untersuchung)

Von den Katzen, die regelmäßig gewogen wurden, zeigten 71,4 % (n=10) nach Therapiebeginn eine Gewichtszunahme, dennoch ist die statistische Signifikanz in diesem Falle mit einem p-Wert von $\approx 0,18$ nicht gegeben.

Tabelle 7: Körpergewicht in kg von Katzen vor und nach Prednisolongabe

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gewicht 1	14	2,5	5,8	3,93	1,06
Gewicht 2	14	2,4	5,8	4,04	1,04

Drei Katzen erhielten eine Prednisolon-Ciclosporin-Kombination, bei zwei anderen wurde die systemische Prednisolongabe um lokales Hydrocortisonaceponat ergänzt. Keine der fünf Katzen zeigte unerwünschte Nebenwirkungen.

Eine Katze sprach positiv auf die Dexamethasontherapie an, reagierte jedoch mit Durchfall und Lethargie.

5. Diskussion

Es war Ziel dieser Arbeit, die zu erwartenden Nebenwirkungen herauszufinden, die durch Gabe verschiedener Medikamente im Zuge der Pemphigustherapie auftraten.

Aufgrund der Chronizität der Krankheit ist häufig eine lebenslange Therapie nötig, was eine hohe Besitzercompliance voraussetzt. Essentiell zur Aufrechterhaltung dieser Compliance ist neben der Verbesserung der Symptomatik auch ein gewisses Maß an Lebensqualität des Patienten selbst. Letztere kann durch starke Nebenwirkung der verabreichten Medikamente erheblich in Mitleidenschaft gezogen werden. So kann es notwendig sein, die Behandlung trotz eines eingetretenen Therapieerfolges abzuändern oder abzubrechen. Diese Arbeit ist der Frage nach der Verträglichkeit einzelner Therapeutika nachgegangen.

Eines der Ziele war es, herauszufinden, ob eine Kombinationstherapie aus Prednisolon und Azathioprin beim Hund im Hinblick auf die Verträglichkeit der Prednisolonmonotherapie vorzuziehen ist.

Die größte Schwierigkeit im Entstehungsprozess dieser Arbeit bestand in der Datenerhebung, die durch ihre retrospektive Natur gewiss die größte Limitation der Studie darstellte. Höhere Fallzahlen hätten weitere statistische Analysen zugelassen und einen repräsentativeren Querschnitt geliefert. Darüber hinaus wurden keine Informationen zur Höhe der Dosierung einzelner Medikamente erhoben. Weitere Arbeiten im Hinblick auf eine Korrelation zwischen Höhe der Dosierung und Schweregrad der Nebenwirkungen wären interessant.

5.1. Hunde

Basierend auf dieser Arbeit betrifft PF mittelalte bis alte Hunde, wobei 44 % der Tiere zwischen zehn und 14 Jahre alt waren. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose war 8,05 Jahre, bei Mueller et al. 2006 beträgt das Durchschnittsalter aus 91 Hunden 6,5 Jahre.

Mit 70 % sind weibliche Tiere in dieser Arbeit stark überrepräsentiert, obwohl keine Geschlechtsprädisposition bekannt ist (Scott et al. 1987). Möglicherweise ist dieses Ergebnis der kleinen Stichprobengröße geschuldet.

Von den initial mit Prednisolon therapierten Hunden, konnte die Therapie in 82 % (n=14) der Fälle beibehalten werden, während sie bei rund 18 % (n=3) angepasst werden musste, ob aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen oder eines unzureichenden Therapieerfolgs, lässt sich jedoch aus den generierten Daten nicht entnehmen. Nur 17,6 % (n=3) der Hunde blieben, abgesehen von moderaten Gewichtsschwankungen, nebenwirkungsfrei.

Insgesamt konnten 50 % (n=14) aller Hunde mit Prednisolon allein adäquat eingestellt werden. Dies stimmt mit anderen Arbeiten gut überein, wo zwischen 35 % und 50 % der Tiere mit einer Prednisolon-Monotherapie erfolgreich behandelt werden konnten (Rosenkrantz 2004, Ihrke et al. 1985, Miller et al. 2013).

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen – im Kontrast zur Hypothese – annehmen, dass die Kombinationstherapie mit Prednisolon und Azathioprin öfter zu Nebenwirkungen führt, als die Prednisolonmonotherapie. In Übereinstimmung dazu stehen die Ergebnisse einer Studie von Mueller et al. 2006.

Bei der Kombinationstherapie wurden häufiger pathologische Ultraschallbefunde von Leber und Pankreas erhoben. Obwohl sich auch Glucocorticoide negativ auf Leber und Pankreas auswirken können, wurden in der Prednisolongruppe seltener entsprechende Nebenwirkungen festgestellt. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass im Zuge des Monitorings der myelosuppressiven Eigenschaften von Azathioprin häufiger Blutanalysen durchgeführt wurden, die erhöhte Leberwerte aufzeigten, woraufhin eine sonographische Untersuchung veranlasst wurde.

Durchfall tritt in der Prednisolon-Azathioprin Gruppe fast doppelt so oft auf, wie in der Prednisolongruppe, dies deckt sich mit Beobachtungen von Rosenkrantz 2004.

5.2. Katzen

Das Durchschnittsalter bei Diagnose lag im Rahmen dieser Arbeit bei 7,65 Jahren und steht damit in Übereinkunft mit Bizikova und Burrows 2019, die ein mittleres Alter von 7 Jahren bei der initialen Diagnose von PE bei Katzen feststellten (Bizikova und Burrows 2019). Auch das ausgeglichene Geschlechterverhältnis von 53 % weiblichen und 47 % männlichen Tieren, spiegelt bereits bekannte Daten wider (Scott et al. 1987).

Katzen gelten als weniger anfällig für steroidassoziierte Nebenwirkungen, dennoch können sie schwerwiegend ausfallen (Simpson und Burton 2013). Die betroffenen Katzen im Rahmen dieser Arbeit waren zu 68,75 % (n=11), abgesehen von moderaten Gewichtsschwankungen, nebenwirkungsfrei. Diese Zahl entspricht auch den Ergebnissen von Bizikova und Burrows 2019.

Laut einschlägiger Literatur können Katzen in 40 % bis 62 % der Fälle mit Prednisolon alleine adäquat eingestellt werden (Bizikova und Burrows 2019, Simpson und Burton 2013). Dies gibt eine gute Übereinstimmung mit dieser Studie, wo 59 % der Katzen mit einer Prednisolonmonotherapie das Auslangen fanden.

Während bei Hunden PU/PD als häufigste Nebenwirkung auftrat, waren Katzen nur in 6,25 % der Fälle davon betroffen. Möglicherweise liegt diesem Ergebnis aber eine schlechtere Messbarkeit des Trinkverhaltens von Katzen – verglichen mit jenem von Hunden – zugrunde, da erstere sich als Freigänger oft unbeaufsichtigt Zugang zu Trinkwasser verschaffen können. Damit war PU/PD eine der am seltensten vermerkten Nebenwirkungen bei Katzen. In einer Studie von Bizikova und Burrows 2019 wurde PU/PD mit einem ähnlichen Prozentsatz (6,7 %) jedoch als häufigste Nebenwirkung bei Katzen vermerkt. In dieser Arbeit waren Durchfall und pathologische Ultraschallbefunde von Leber und Pankreas mit je 18,75 % die häufigsten Nebenwirkungen. Letzteres ist insofern überraschend, als dass Studien existieren, die nahelegen, dass Katzen keine Steroidhepatopathien entwickeln (Feldmann und Nelson 2003). Dennoch wurden immer wieder erhöhte Leberenzyme im Zusammenhang mit Glucocorticoiden nachgewiesen (Scott et al. 1982, Schaer und Ginn 1999), sowie Hepatomegalie und histologische Veränderungen, die für Steroidhepatopathien sprechen, entdeckt (Schaer und Ginn 1999). Ähnliche Veränderungen wurden auch bei gesunden Katzen, denen experimentell

Glucocorticoide verabreicht wurden, nachgewiesen, was nahelegt, dass auch Katzen steroidinduzierte Hepatopathien entwickeln können (Fulton et al. 1988).

Bei zwei Katzen wurde die orale Glucocorticoidgabe mit einer lokalen ergänzt. Keine der Katzen zeigte unerwünschte Nebenwirkungen. In einem Fallbericht von Neuber und Shaw 2011 konnte eine betroffene Katze über elf Monate hinweg mit einer Kombination aus lokalem Hydrocortisonaceponat und Tacrolimus erfolgreich ohne Nebenwirkungen therapiert werden. Die lokale Formulierung könnte eine vielversprechende, nebenwirkungsarme Alternative zur systemischen Verabreichung von Glucocorticoiden darstellen. Jedoch sind weitere Studien mit einer größeren Tierzahl dazu notwendig.

Von den drei Katzen, die mit einer Ciclosporin-Prednisolon-Kombination behandelt wurden, entwickelten keine Nebenwirkungen. In einer Studie von Irwin et al. 2012, die unter anderem die Effektivität von Ciclosporin und seine Eigenschaft als steroidsparendes Medikament untersuchte, konnte letztendlich bei allen teilnehmenden Katzen der Ciclosporin-Prednisolon-Gruppe Prednisolon erfolgreich ausgeschlichen werden. Ciclosporin scheint demnach eine wertvolle Ergänzung oder gar Alternative zu Glucocorticoiden darzustellen.

6. Zusammenfassung

Pemphigus foliaceus ist eine dermatologische Autoimmunerkrankung, gekennzeichnet durch pustulöse bis krustöse, häufig lateral-symmetrische Läsionen, vor allem im Gesicht, an den Ohren und Pfoten, aber auch an Rumpf und Beinen. Die Diagnose erfolgt anhand des klinischen Erscheinungsbildes, zytologischer und histologischer Untersuchung. Die zentrale Säule der Therapie ist Immunsuppression. Am häufigsten wird Prednisolon verabreicht, womit zahlreiche Nebenwirkungen einhergehen können. Katzen sind dafür weniger anfällig, sie entwickeln nur in rund 31 % der Fälle Nebenwirkungen, während Hunde zu 82 % steroidassoziierte Nebenwirkungen zeigten. Bei Hunden ist es in 58,3 % der Fälle zu einer statistisch signifikanten Gewichtszunahme unter Prednisolon gekommen. Auch der Großteil der Katzen zeigte eine Gewichtszunahme, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Diese Arbeit wollte im Speziellen auf die Unterschiede zwischen einer Prednisolonmonotherapie und einer Prednisolon-Azathioprin-Kombination in Bezug auf die Verträglichkeit eingehen. Die Hypothese, dass die Kombinationstherapie eine nebenwirkungsärmere Therapiemöglichkeit darstellt, wurde widerlegt. Obwohl bei Hunden im Vergleich zur Prednisolonmonotherapie weniger oft PU/PD, vermehrtes Hecheln und Lethargie zu beobachten war, kam es unter Therapie mit Prednisolon-Azathioprin häufiger zu Erbrechen, Durchfall, Muskelatrophie, Calcinosis cutis und pathologischen Ultraschallbefunden von Leber und Pankreas. Nur bei 11,1 % der Hunde aus dieser Gruppe, waren keine Nebenwirkungen festzustellen. In der Prednisolongruppe galt dies für 17,6 % der Hunde.

Katzen unter Prednisolonmonotherapie zeigten am häufigsten Durchfall, und pathologische Ultraschallbefunde von Leber und Pankreas, letzteres legt nahe, dass Steroidhepatopathien bei Katzen häufiger sein könnten, als angenommen. Ciclosporin und topische Glucocorticoide wurden ohne jede Nebenwirkung toleriert, jedoch lässt die geringe Fallzahl keine Verallgemeinerungen zu, weitere Studien hierzu sind notwendig.

7. Summary

Pemphigus foliaceus is an autoimmune skin disease characterized by pustular to crusty, often lateral-symmetric lesions, especially in the face, at ears and paws, but also trunk and legs may be affected. Diagnosis is based on clinical appearance, cytological and histological examinations. The central pillar of therapy is immune-suppression. Prednisolone is most commonly administered, which can be associated with numerous side effects. Cats seem to be less susceptible than dogs. They only develop side effects in about 31 % of the cases, while dogs showed steroid-associated side effects in 82 % of cases. In 58.3 % of dogs under prednisolone, weight gain occurred statistically significant. In the majority of cats weight gain was also observed but without statistical significance.

Specifically, this work aimed to elucidate the differences between prednisolone monotherapy and a combination of prednisolone and azathioprine in terms of tolerability. The hypothesis, that with a combination of these drugs fewer side effects will occur, was refuted. Although dogs were less likely to show PU / PD, increased panting and lethargy compared to prednisolone monotherapy, prednisolone-azathioprine was more likely to cause vomiting, diarrhea, muscle atrophy, calcinosis cutis, and abnormal ultrasound findings of liver and pancreas. Only 11.1 % of the dogs in this group had side effects. However, in the prednisolone group this was true for 17.6 % of the dogs.

Cats most commonly showed diarrhea, and pathological ultrasound findings of pancreas and liver, suggesting that steroid induced hepatopathy in cats may be more common than previously thought. Ciclosporin and topical glucocorticoids were tolerated without any side effects, but the low number of cases does not allow for generalization, further studies are required.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACE(-Hemmer)	Angiotensin-Converting-Enzyme(-Hemmer)
DNA	engl. „desoxyribonucleic acid“ - Desoxyribonukleinsäure
DSC-1	Desmocollin-1
IgG	Immunglobulin G
PE	Pemphigus erythematosus
PF	Pemphigus foliaceus
PNP	Paraneoplastischer Pemphigus
PU/PD	Polyurie/Polydipsie
PV	Pemphigus vulgaris
SID	lat. „semel in die“ – einmal täglich
TIS	Tierinformationssystem

9. Literaturverzeichnis

- Beale KM. Azathioprine for treatment of immune-mediated diseases of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1988 May 1;192(9):1316-8.
- Bizikova P, Moriello KA, Linder KE, Sauber L. Dinotefuran/pyriproxyfen/permethrin pemphigus-like drug reaction in three dogs. *Vet Dermatol.* 2015 Jun;26(3):206-8, e45-6. doi: 10.1111/vde.12202. Epub 2015 Mar 10.
- Bizikova P, Burrows A. Feline pemphigus foliaceus: original case series and a comprehensive literature review. *BMC Vet Res.* 2019 Jan 9;15(1):22. doi: 10.1186/s12917-018-1739-y.
- Bizikova P, Dean GA, Hashimoto T, Olivry T. Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. *Vet Immunol Immunopathol.* 2012 Oct 15;149(3-4):197-207. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.06.025. Epub 2012 Jul 23.
- Caciolo P. (1984). Pemphigus foliaceus in 8 cats and results of induction therapy using azathioprin. *J Am Anim Hosp Assoc*, 20, p. 571.
- Charney SC, Bergman PJ, Hohenhaus AE, McKnight JA. Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 2003 May 15;222(10):1388-93.
- Edginton H, Scott D, Miller W, Griffin J, Erb H. Efficacy of Tetracycline and Niacinamide for the Treatment of Superficial Pemphigus (Pemphigus Foliaceus, Pemphigus Erythematosus) in 34 Dogs (1995-2010). *The Japanese Journal of Veterinary Dermatology* 17(4):241-246 2011 Jan; DOI: 10.2736/jjvd.17.241
- Feldman E, Nelson R. 2003. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Dritte Aufl. St.Louis: Saunders
- Forsythe P, Paterson S. Ciclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Vet Rec.* 2014 Mar;174 Suppl 2:13-21. doi: 10.1136/vr.102484.

Fulton R, Thrall MA, Weiser MG, et al. Characterization of hepatic pathology, serum chemistry and immunologic effects of prednisolone acetate administration in the cat, in Proceedings. Am Soc Vet Clin Pathol 1988;18.

Gomez SM, Morris DO, Rosenbaum MR, Goldschmidt MH. Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994-2000). J Am Vet Med Assoc. 2004 Apr 15;224(8):1312-6.

Graham-Mize CA, Rosser EJ. Bioavailability and activity of prednisone and prednisolone in the feline patient. Vet Dermatol, 15, August 2004, pp. 7-10.

Gross T, Ihrke P, Walder E, Affolter V. 2005. Skin Diseases of the the Dog and Cat Clinical and histopathological diagnosis. Zweite Aufl. Oxford: Blackwell Publishing.

Halliwell REW, Goldschmidt MH. Pemphigus foliaceus in the canine: a case report an discussion. J Am Anim Hosp Assoc, 13, 1977, pp. 431-436.

Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA, Griffin CE. Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases. J Am Vet Med Assoc. 1985 Jan 1;186(1):59-66.

Irwin KE, Beale KM, Fadok VA. Use of modified ciclosporin in the management of feline pemphigus foliaceus: a retrospective analysis. Vet Dermatol. 2012 Oct;23(5):403-e76. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01069.x. Epub 2012 Jun 25.

Iwasaki T. 1997. The effect of ultraviolet (UV) on the severity of canine pemphigus erythematosus [Abstract]. Nashville, TN: American Academy of Veterinary Dermatology.

Iwasaki T. 1996. The detection of the autoantigen targeted by patient sera from dogs with pemphigus foliaceus. Proceedings of the Annual Members' Meeting of the Academy for Veterinary Dermatology and the American College of Veterinary Dermatologists, 44.

Johnson ME, Scott DW, Manning TO, Smith CA, Lewis RM. Pemphigus foliaceus in the horse. Equine Practice 1981; 3: 40-45

Kobayashi T, Momoi Y, Iwasaki T. Cyclosporine A inhibits the mRNA expressions of IL-2, IL-4 and IFN-gamma, but not TNF-alpha, in canine mononuclear cells. J Vet Med Sci. 2007 Sep;69(9):887-92.

- Kuhl KA, Shofer FS, Goldschmidt MH. Comparative histopathology of pemphigus foliaceus and superficial folliculitis in the dog. *Vet Pathol.* 1994 Jan;31(1):19-27.
- Löscher W, Ungemach F, Kroker R. 2010. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.* Achte Aufl. Stuttgart: Enke.
- Lowe AD, Campbell KL, Graves T. Glucocorticoids in the cat. *Vet Dermatol.* 2008 Dec;19(6):340-7. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x.
- Manning TO, Scott DW, Smith CA, Lewis RM. Pemphigus diseases in the feline: seven case reports and discussion. *Journal of the American Animal Hospital Association.* 1982;18:433–443.
- Mason KV, Day MJ. A pemphigus foliaceus-like eruption associated with the use of ampicillin in a cat. *Aust Vet J.* 1987 Jul;64(7):223-4.
- Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457-65. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743. Epub 2016 Feb 6.
- Miller W, Griffin C, Campbell K. 2013. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology.* Siebte Aufl. St. Louis: Saunders
- Moriello KA, Bowen D, Meyer DJ. Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone. *J Am Vet Med Assoc.* 1987 Sep 15;191(6):695-6.
- Mueller RS, Krebs I, Power HT, Fieseler KV. Pemphigus foliaceus in 91 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2006 May-Jun;42(3):189-96.
- Neuber A., Shaw S. 2011. Behandlung eines Pemphigus foliaceus bei der Katze mit lokal appliziertem Hydrokortisonazeponat Spray (Cortavance). *Wien. tierärztl. Mschr. - Vet. med. Austria* 98, pp. 156-59.
- Olivry T, Chan LS. Autoimmune blistering dermatoses in domestic animals. *Clin Dermatol.* 2001 Nov-Dec;19(6):750-60.
- Olivry T. A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I - Superficial Pemphigus. *Vet Dermatol.* 2006 Oct;17(5):291-305.

- Olivry T, Bergvall KE, Atlee BA. Prolonged remission after immunosuppressive therapy in six dogs with pemphigus foliaceus . *Vet Dermatol*. 2004 Aug;15(4):245-52.
- Parker HG, Kim LV, Sutter NB, Carlson S, Lorentzen TD, Malek TB, Johnson GS, DeFrance HB, Ostrander EA, Kruglyak L. Genetic structure of the purebred domestic dog. *Science*. 2004 May 21;304(5674):1160-4.
- Parker WM, Yager JA. Trichophyton dermatophytosis-a disease easily confused with pemphigus erythematosus. *Can Vet J*. 1997 Aug;38(8):502-5.
- Pascal A, Shiebert J, Ihrke PJ. 1995. Seasonality and environmental risk factors for pemphigus foliaceus in animals: a retrospective study of 83 cases presented to the Veterinary Medical Teaching Hospital, University of California Davis from 1976 to 1994. Proceedings of the 11th Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology/American College of Veterinary Dermatology. Santa Fe, USA, March 23 to 26, 1995. pp 24-25
- Plumb D. 2008. *Plumb's veterinary drug handbook*. Sechste Aufl. Hoboken: Wiley-Blackwell.
- Preziosi DE, Goldschmidt MH, Greek JS, Jeffers JG, Shanley KS, Drobotz K, Mauldin EA. Feline pemphigus foliaceus: a retrospective analysis of 57 cases. *Vet Dermatol*. 2003 Dec;14(6):313-21.
- Rosenkrantz WS, Griffin CE, Barr RJ. 1989. Clinical evaluation of cyclosporin in animal models of cutaneous immune-mediated disease and epitheliotropic lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc*, 25, pp. 377–384.
- Rosenkrantz WS. Pemphigus: Current therapy. *Vet Dermatol*. 2004 Apr;15(2):90-8.
- Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story. *Dermatology*. 2014;229(4):310-5. doi: 10.1159/000365845. Epub 2014 Nov 20.
- Ruocco V, De Angelis E, Lombardi ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol*. 1993 Oct-Dec;11(4):507-13.
- Schaer M, Ginn PE. Iatrogenic Cushing's syndrome and steroid hepatopathy in the cat. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1999 Jan-Feb;35(1):48-51.

Scott DW, Smith M. 1984. Pemphigus foliaceus in a goat. *Agri Practice*, 5, pp. 38-45.

Scott DW, Walton DK, Slater MR. 1987. Immune-mediated dermatoses in domestic animals: Ten years after - Part I. *Comp Cont Educ Pract*, pp. 424-35.

Scott D., Manning T., Reimers T. 1982. Iatrogenic Cushing's Syndrome in the cat. *Feline Practice*, 12, pp. 30-6.

Simpson DL, Burton GG. Use of prednisolone as monotherapy in the treatment of feline pemphigus foliaceus: a retrospective study of 37 cats. *Vet Dermatol*. 2013 Dec;24(6):598-601, e143-4. doi: 10.1111/vde.12081. Epub 2013 Oct 9.

Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2008 Jan;7(3):209-13. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.007. Epub 2007 Nov 29.

Takeshita K, Amano M, Shimizu T, Oyamada Y, Abiko T, Kobayashi K, Futei Y, Amagai M, Kuramochi S, Asano K, Yamaguchi K. Thymoma with pemphigus foliaceus. *Intern Med*. 2000 Sep;39(9):742-7.

Vaughan DF, Clay Hodgkin E, Hosgood GL, Bernstein JA. Clinical and histopathological features of pemphigus foliaceus with or without eosinophilic infiltrates: A retrospective evaluation of 40 dogs. *Vet Dermatol*. 2010 Apr;21(2):166-74. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00775.x. Epub 2010 Feb 2.

White SD, Rosychuk RA, Reinke SI, Paradis M. Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin diseases in 31 dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1992 May 15;200(10):1497-500.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Läsionen bei Hunden mit PF (Mueller et al, 2006)	4
Abbildung 2: Golden Retriever mit hochgradigen Hautläsionen im Bereich des Kopfes und symmetrisch an den Gliedmaßen. Alopetische, erythematöse, krustöse teilweise erosive Veränderungen der Haut (Quelle:Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD.....	5
Abbildung 3: Hund aus Abb.1 mit Krusten und Erosionen an der konaven Pinna	6
Abbildung 4: Hund aus Abb.1 drei Wochen nach Therapiebeginn.....	6
Abbildung 5: Katze mit Pusteln an der konkaven Seite der Pinna (Quelle: Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD	7
Abbildung 6: Verteilung der Läsionen bei Katzen mit PF (Bizikova und Burrows, 2019)	8
Abbildung 7:Akantholytische Zellen, neutrophile Infiltrate und vereinzelt eosinophile Granulozyten in einer zytologischen Untersuchung (Quelle: Dr.med.vet Christa Horvath-Ungerböck Dipl.ECVD	10
Abbildung 8: Geschlechterverteilung Hunde	20
Abbildung 9: Alter zum Diagnosezeitpunkt Hund.....	20
Abbildung 10: Geschlechterverteilung Katzen.....	22
Abbildung 11: Alter zum Diagnosezeitpunkt bei Katzen.....	22
Abbildung 12: Häufigkeiten der zur initialen Therapie verabreichten Medikamente.....	24
Abbildung 13: Nebenwirkungen unter Prednisolon im tierartlichen Vergleich.....	25
Abbildung 14: Nebenwirkungen bei Hunden unter Prednisolon	26
Abbildung 15: Nebenwirkungen bei Hunden unter Prednisolon-Azathioprin	27
Abbildung 16: Nebenwirkungen von Mono- und Kombinationstherapie im Vergleich.....	28
Abbildung 17: Nebenwirkungen bei Katzen unter Prednisolon.....	29

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Rasseverteilung Hunde	21
Tabelle 2: Rasseverteilung Katzen	23
Tabelle 3: Initialtherapie Hunde	23
Tabelle 4: Initialtherapie Katzen	24
Tabelle 5: Körpergewicht von Hunden vor und nach Prednisolongabe	26
Tabelle 6: Körpergewicht von Hunden vor und nach Prednisolon-Azathiopringabe	27
Tabelle 7: Körpergewicht in kg von Katzen vor und nach Prednisolongabe	29