

Immunsuppressive Therapie bei Hunden und Katzen

Eigenschaften von Wirkstoffen und ihre Anwendung bei verschiedenen immunvermittelten Erkrankungen

Johanna Rieder; Reinhard Mischke

Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover

Schlüsselwörter

Glukokortikoide, Ciclosporin, Azathioprin, immunvermittelte hämolytische Anämie, immunvermittelte Thrombozytopenie

Zusammenfassung

Tierärzte werden regelmäßig mit der Diagnose und Therapie immunvermittelter Erkrankungen konfrontiert. Zu den häufigeren Erkrankungen gehören die immunvermittelte hämolytische Anämie, die immunvermittelte Thrombozytopenie und Polyarthrit. Aufgrund ihrer Verfügbarkeit, Effizienz und schnellen Wirkung sind Glukokortikoide Mittel der ersten Wahl. Einige Patienten mit immunvermittelten Erkrankungen sprechen jedoch nicht auf eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden an. Bei anderen Patienten muss infolge schwerwiegender Nebenwirkungen zeitnah eine Dosisreduktion der Glukokortikoide erfolgen. In solchen Fällen ist die Anwendung ergänzender Medikamente indiziert. Für Ciclosporin gibt es zugelassene Präparate in der Veterinärmedizin. In der Literatur ist auch der Einsatz von Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und humanen Immunglobulinen beschrieben. Der Artikel gibt einen Überblick über die Wirkmechanismen einzelner immunmodulierender Substanzen sowie deren in der aktuellen Literatur beschriebenen Einsatz bei ausgewählten Erkrankungen.

Keywords

Glucocorticoids, ciclosporin, azathioprine, immune-mediated hemolytic anemia, immune-mediated thrombocytopenia

Summary

Veterinarians are regularly faced with the diagnosis and therapy of immune-mediated diseases. More frequently occurring immune-mediated diseases are immune-mediated hemolytic anemia, immune-mediated thrombocytopenia and polyarthrit. Glucocorticoids are commonly used as first-line treatment because of their availability, efficacy and rapid action. Nevertheless, some patients do not respond to glucocorticoid therapy alone. Others require a rapid dose reduction because of severe side effects from glucocorticoid treatment. These patients benefit from adjuvant therapies. Ciclosporin preparations are licensed for use in veterinary medicine. The use of azathioprine, mycophenolate mofetil and human immunoglobulin therapy has also been documented. This article describes the mode of action of certain immunosuppressive agents and their use in selected diseases from recent literature.

Korrespondenzadresse

Dr. Johanna Rieder
Klinik für Kleintiere
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Bünteweg 9
30559 Hannover
E-Mail: johanna.rieder@tiho-hannover.de

Immunosuppressive therapy in dogs and cats. Properties of drugs and their use in various immune-mediated diseases

Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2018; 46: 105–116

<http://dx.doi.org/10.15654/TPK-180274>

Eingegangen: 25. Februar 2018

Akzeptiert nach Revision: 19. März 2018

Einleitung

Die Behandlung von Patienten mit immunvermittelten Erkrankungen hat in der Kleintierpraxis einen großen Anteil. Häufig kommen immunsuppressive Medikamente zum Einsatz, die nicht veterinärmedizinisch zugelassen sind und erhebliche Nebenwirkungen bergen (117). Insbesondere bei Autoimmunerkrankungen, wie der immunvermittelten hämolytischen Anämie (IMHA), die eine langfristige und potente Therapie erfordern, ist bei den „klassischen“, breit aufgestellten Immunsuppressiva (z. B. Glukokortikoide) mit einem großen Nebenwirkungspotenzial zu rechnen (99). Aus diesem Grund ist das Verständnis der zugrundeliegen-

den Ätiologien immunvermittelter Erkrankungen und einer gezielteren medikamentösen Beeinflussung des Immunsystems bzw. einer direkten Wirkung auf spezielle Entzündungszellpopulationen erstrebenswert (99).

Dieser Artikel beschäftigt sich zunächst mit einzelnen Immunsuppressiva sowie deren Wirkungspotenzial und Nebenwirkungsspektrum. Im zweiten Abschnitt wird der Einsatz der einzelnen Wirkstoffe bei verschiedenen Krankheitsbildern diskutiert.

Ätiologie immunvermittelter Erkrankungen

Die Forschung hat in den letzten Jahren zum besseren Verständnis des angeborenen sowie erworbenen Immunsystems und dessen Beeinflussung durch die bekannten Medikamente sowie zu Therapieansätzen zur Hemmung neu entdeckter intrazellulärer Wege geführt. Im Fokus stehen hier das Zusammenspiel aus der angeborenen und erworbenen Immunantwort sowie die Rolle der regulatorischen T-Zellen in der Kontrolle des Immunsystems (117).

Der Prozess der Autoimmunität ist multifaktoriell. Neben einer gegebenenfalls reduzierten Funktion der regulatorischen T-Zellen bedingt eine unangemessene Präsentation von Autoantigenen durch antigenpräsentierende Zellen eine fehlgeleitete Immunantwort, woraus eine übersteigerte Aktivierung von Th1- oder Th2-Zellen resultiert (117). So bestimmt das angeborene Immunsystem die Antwort des erworbenen Immunsystems. Diese immunologischen Ereignisse entstehen nicht zufällig, sondern durch eine Prädisposition bzw. einen genetischen Hintergrund im Zusammenspiel mit einem Faktor, der die Immunantwort „triggert“, ein sogenannter Triggerfaktor. Infektionserreger vektorübertragener Erkrankungen (z. B. Leishmanien, Babesien, Anaplasmen und Ehrlichien) können diese Autoimmunität auslösen. Des Weiteren gelten z. B. Medikamente als Triggerfaktoren, auch für Vakzinen wurde dies postuliert. Einen Überblick über diese Zusammenhänge geben Whitley und Day (117).

Die regulatorischen T-Zellen sind CD4+ T-Zellen, die die Immunantwort hemmen oder unterdrücken. Beim Menschen konnte eine klare Verbindung zwischen einer reduzierten Kontrollfunktion der regulatorischen T-Zellen und allergischen sowie autoimmunem Erkrankungen hergestellt werden (117). Die Studien zur Rolle regulatorischer T-Zellen bei immunvermittelten Erkrankungen von Hunden erbrachten allerdings unterschiedliche Ergebnisse (14, 49, 54, 68, 104, 110). Volkmann et al. (110) wiesen eine Reduktion der regulatorischen T-Zellen bei Hunden mit immunvermittelter Thrombozytopenie (IMTP) und chronischen Enteropathien nach. Für die IMHA konnte ein veränderter Immunphänotyp im Vergleich zu gesunden Hunden und Hunden mit einer chronisch entzündlichen Erkrankung ermittelt werden (104). In Bezug auf regulatorische T-Zellen ergab sich zwischen den Gruppen allerdings kein signifikanter Unterschied. Somit scheinen diese bei der IMHA ursächlich keine ausschlaggebende Rolle für die Autoimmunität zu spielen (104). In gleicher Weise zeigte sich bei der primären Hypothyreose kein Unterschied zwischen gesunden und erkrankten Tieren (68). Auch in einer Studie mit 10 an atopischer Dermatitis leidenden Hunden ließ sich weder vor noch nach der Behandlung mit Ciclosporin eine Veränderung der T-Zell-Population nachweisen (14), ebenso wenig bei sieben gesunden Hunden nach Ciclosporintherapie (5). Dagegen stellten Hauck et al. (49) bei Hunden mit atopischer Dermatitis unerwarteterweise eine erhöhte Anzahl an regulatorischen T-Zellen fest (49). Nach einer allergenspezifischen Immuntherapie wurde eine Zunahme

der regulatorischen T-Zellen gemessen, was unter anderem den Erfolg dieser Behandlungsmethode erklären kann (54).

Immunsuppressiva

Für die Wahl der richtigen immunsuppressiven Therapie müssen folgende Fragen geklärt werden: 1) ob es sich um eine primäre oder sekundäre Autoimmunität handelt; 2) ob ein Triggerfaktor bekannt ist oder nicht; 3) welche nichtimmunologischen Konditionen bei diesem Patienten bedacht werden müssen; 4) welches immunsuppressive Medikament bei der vorliegenden Erkrankung wirksam ist; 5) welche begleitende Medikation eingesetzt werden sollte (z. B. Antibiotika oder Antikoagulantien); 6) ob rasse-spezifische Konditionen für den Medikamenteneinsatz zu bedenken sind; 7) wie die Toxizität der Medikamente überwacht werden kann; 8) ob es ein veterinärmedizinisch zugelassenes Produkt gibt; 9) ob die Formulierung des Medikaments bzw. die Tablettengröße adäquat ist und 10) ob der Tierbesitzer die Medikamente sicher verabreichen kann (117).

Glukokortikoide

Wirkmechanismus. Glukokortikoide wirken in der Regel über eine Bindung an den Glukokortikoidrezeptor im Zytosol. Diese Rezeptoren sind weit im Körper verteilt, weshalb sie auf verschiedene Weise die Immunantwort beeinflussen und zu Nebenwirkungen führen können (117 [Übersichtsarbeit]). Glukokortikoide stabilisieren die Zellmembranen unter anderem der Makrophagen, Granulozyten und Mastzellen und reduzieren chemotaktische Faktoren (117). Somit kommt es zu einer verminderten Infiltration von Entzündungszellen ins Gewebe. Glukokortikoide hemmen die Phospholipase A2 und somit die Synthese der Arachidonsäure-Metaboliten (117). Immunsuppressive Wirkungen von Glukokortikoiden beim Hund beinhalten vermutlich eine Reduktion der Antigenpräsentation durch Makrophagen und dendritische Zellen, eine direkte Suppression von T-Zellen und eine reduzierte Affinität von Antikörpern zu Zellmembranepitopen (117). Glukokortikoide induzieren ein Stressleukogramm (Leukozytose mit Neutrophilie, beim Hund auch Monozytose neben Lymphozytopenie und Eosinopenie). Die Lymphozytopenie entsteht durch Umverteilung und – bei hohen Dosen – Lympholyse. Die Eosinopenie ist Folge einer gehemmten Freisetzung aus dem Knochenmark und erhöhten Gewebesequestrierung (93, 107). Da ein dauerhafter Glukokortikoideinsatz in Abhängigkeit von der Dosierung zu einem iatrogenen Hyperadrenokortizismus führt, sind steroidarme immunsuppressive Therapien erstrebenswert (44).

Dosierung und Einsatz. Glukokortikoide, insbesondere *Prednisolon* und *Prednison*, werden aufgrund ihrer Effizienz und der geringen Kosten häufig als Mittel der ersten Wahl zur Therapie chronisch entzündlicher oder autoimmuner Erkrankungen empfohlen, auch wenn plazebokontrollierte Studien aus naheliegenden Gründen fehlen (117). Die einzelnen Glukokortikoide unterschei-

Tab. 1

Darstellung verschiedener Glukokortikoide mit ihrer relativen Wirkungspotenz zu Hydrocortison und ihrer Wirkungsdauer (modifiziert nach Viviano [108])

Table 1

Description of different glucocorticoids and their relative efficiency in comparison to hydrocortisone and their duration of effect (modified according to Viviano [108]).

Glukokortikoid	Potenz ¹	Wirkung systemisch/lokal	Wirkungsdauer ²	Dosierung
Hydrocortison	1	systemisch	8–12 Stunden	
Prednisolon	4	systemisch	12–36 Stunden	0,5–4 mg/kg Tag i. v. oder p. o.
Methylprednisolonacetat		systemisch	ca. 21 Tage	Hund: 1–3 mg/kg i. m. Katze: 2–4 mg/kg i. m.
Dexamethason	30	systemisch	> 48 Stunden	0,1–0,5 mg/kg i. v. oder p. o.
Budesonid	60	Darmtrakt, Leber, Inhalation	2 Stunden (Hund)	1–5 mg/Hund p. o. (größenabhängig)
Fluticason	540	Inhalation/Lunge	8 Stunden (Mensch)	

¹ Relative Wirkungspotenz im Vergleich zu Hydrocortison, ² biologische Halbwertszeit

den sich hinsichtlich Wirkungspotenz und -dauer (► Tab. 1; 108 [Übersichtsarbeit]). Prednisolon wird in der Leber zur aktiven Form Prednisolon metabolisiert (108). Nach oraler Gabe von Prednisolon haben Katzen eine deutlich höhere Prednisolon-Serumkonzentration als nach oraler Applikation von Prednisolon, was auf eine unter Umständen reduzierte gastrointestinale Resorption oder reduzierte Metabolisierung des Prednisolons in der Leber bei dieser Spezies zurückgeführt werden kann. Deshalb sollte bei Katzen in erster Linie Prednisolon zum Einsatz kommen (43). Prednisolon wirkt in einer Dosis von ca. 0,5 mg/kg zweimal täglich antiinflammatorisch. Höhere Dosen (ab 2 mg/kg täglich) sind immunsuppressiv (117). *Dexamethason* ist ca. 4- bis 10-mal potenter und auch länger wirksam als Prednisolon. Es besitzt jedoch keine mineralokortikoide Wirkung (108).

Budesonid verfügt am Glukokortikoidrezeptor über eine ca. 15-fach potentere Wirkung als Prednisolon. Es wirkt lokal im Darm und wird fast vollständig in der Leber metabolisiert (66, 108). Bei Hunden mit chronisch entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen führte Budesonid zu unterschiedlichen Ergebnissen, wobei auch die eingesetzte Dosis variierte (1–5 mg/Hund bzw. 3 mg/m²) (31, 86, 91). Inhalativ appliziertes Budesonid zeigte bei Katzen mit chronisch entzündlichen Bronchialerkrankungen eine gute Verträglichkeit und Effektivität (36).

Fluticasonpropionat, ein weiteres lokal wirksames Kortisonderivat für den inhalativen Einsatz, ist auch in der Kombination mit Salmeterol als Aerosol erhältlich. Katzen und eingeschränkt auch Hunde mit chronischer Bronchitis sprachen klinisch gut auf eine Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat an (21, 59). Die Aerosole können über eine Inhalationskammer verabreicht werden, um eine bessere Verteilung in der Lunge zu gewährleisten (► Abb. 1). Nach Erfahrung der Autoren lassen sich die meisten Tiere gut für einen regelmäßigen Einsatz konditionieren und in vielen Fällen ist der Verzicht auf systemisch applizierte Immunsuppressiva möglich.

Nebenwirkungen. Klinische Anzeichen eines iatrogenen Hyperadrenokortizismus, wie Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Ge-

wichtszunahme, Hautveränderungen und Hecheln, treten insbesondere bei systemischer Glukokortikoidanwendung häufig auf. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen sind gastrointestinale Ulzera, Insulinresistenz und sekundärer Diabetes mellitus, Muskelatrophie, verzögerte Wundheilung, opportunistische Infektionen sowie Verhaltensänderungen (108). Nicht zu unterschätzen ist auch das erhöhte Thromboserisiko bei immunvermittelten Erkrankungen insbesondere im Zusammenhang mit dem Einsatz von Glukokortikoiden durch die hierdurch induzierte Thrombozytose und Hyperkoagulabilität (117, 119). Diese Nebenwirkungen sind in der Regel bei größeren Hunden stärker ausgeprägt als bei kleinen Hunden, während sich Katzen generell als sehr tolerant gegenüber Glukokortikoiden erweisen. Der Einsatz lokal wirksamer Kortisonderivate verspricht eine Minimierung der systemischen



Abb. 1 Anwendung einer Inhalationsvorschaltkammer bei der Katze. Kombiniert mit einem Dosieraerosol lassen sich z. B. bei Katzen mit felinem Asthma, chronischer Bronchitis oder allergischer Rhinitis recht stressarm und effektiv Kortisonpräparate applizieren.

Fig. 1 Utilization of an aerosol chamber in a cat. Combined with a metered dose inhaler it allows low-stress and effective administration of cortisone preparations to cats with feline asthma, chronic bronchitis or allergic rhinitis.

Nebenwirkungen (108). In einer randomisierten, doppelt geblindeten Studie wurden jeweils 20 Hunde mit Budesonid oder Prednisolon behandelt. Die Nebenwirkungen, wie auch die Remissionsraten, differierten zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant, allerdings beendeten drei Tiere der Prednisolongruppe die Studie aufgrund zu starker Nebenwirkungen nicht (31). Bei drei von 15 Katzen mit felinem Asthma führte die Inhalationsbehandlung mit Budesonid nicht zu systemischen Nebenwirkungen, wengleich eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Achse auftrat (36).

Calcineurin-Inhibitoren

Ciclosporin

Wirkmechanismus. Ciclosporin wird im Zytosol der Lymphozyten an ein Ciclosporin-bindendes Protein (Cyclophilin) gebunden (44 [Übersichtsarbeit]). Dieser Komplex bindet und blockiert den Calcineurin-Calmodulin-Komplex (44). Es kommt zu einer Hemmung der frühen Aktivierung von T-Zellen und der Bildung verschiedener Zytokine, insbesondere Interleukin-2. Durch eine Hemmung der Interleukin-2-Bildung wird die T-Zell-Zytotoxizität zusätzlich reduziert (44). Ciclosporin ist nicht zytotoxisch oder myelotoxisch und wirkt spezifisch auf Lymphozyten (44). In einer Studie an 10 Hunden mit atopischer Dermatitis ließ sich jedoch nach 90-tägiger Ciclosporintherapie in einer Dosierung von 5 mg/kg keine Veränderung der Lymphozyten-Subpopulationen (CD4+/CD8+-Ratio) nachweisen (14).

Dosierung und Einsatz. In der Veterinärmedizin stehen Kapseln und orale Lösungen zur Verfügung. Atopica® Kapseln (25 mg, 50 mg, 100 mg) sind für die nicht strikt saisonale atopische Dermatitis des Hundes zugelassen (6). Flüssige Zubereitungen mit 100 mg/ml gibt es für Katzen (Atopica® Saft) (7) mit einer Zulassung für die chronische allergische Dermatitis und für die atopische Dermatitis des Hundes (Cyclavance®) (28). Ein weiterer Saft, Sporimune® (50 mg/ml), ist zur Behandlung der chronisch manifesten atopischen Dermatitis des Hundes bzw. zur symptomatischen Therapie der chronischen allergischen Dermatitis der Katze zugelassen (95). Ciclosporin hat in den Kapseln und als Lösung (Cyclavance®) eine sehr ähnliche Bioverfügbarkeit. Somit können beide Formulierungen äquivalent eingesetzt werden, wie eine randomisierte Studie bei 40 gesunden Hunden zeigte (73).

Die Literaturangaben zur Dosierung von Ciclosporin variieren stark. Für die atopische Dermatitis oder therapieresistente Inflammatory Bowel Disease ist für Hunde eine Dosierung von 5 mg/kg einmal täglich beschrieben (3, 6). Für die Katze werden zur Behandlung der chronischen allergischen Dermatitis 7 mg/kg einmal täglich empfohlen (7, 88). Bei Katzen mit allergischer Dermatitis kann bei gutem Ansprechen der Hautläsionen und klinischer Besserung unter Umständen nach 4 Wochen eine Dosisreduktion auf jeden 2. Tag erfolgen. Nach weiteren 4 Wochen lässt sich die Dosis auf bis zu zwei Gaben pro Woche reduzieren (89). Ciclosporin ist mit topisch und systemisch applizierten Glukokortikoiden bei Hunden mit atopischer Dermatitis am effizientesten und die Wir-

kung am besten in Studien belegt (76). In einer Dosierung von ca. 4 mg/kg zweimal täglich führte Ciclosporin auch zu einer Verbesserung oder vollständigen Remission bei 25 von 26 Hunden (96%) mit Analfissuren (47). Für weitere immunvermittelte Erkrankungen, wie IMHA oder IMTP, schwanken die Dosierungen auch innerhalb der Publikationen deutlich. Grund hierfür können die bis vor einiger Zeit ausschließlich vorliegenden Kapselzubereitungen (25 mg, 50 mg, 100 mg) sein. Da bei lebensbedrohlichen Erkrankungen möglichst schnell eine Immunsuppression erreicht werden sollte, muss die Dosis höher sein als bei chronisch entzündlichen Erkrankungen (Atopie), sodass eine zweimal tägliche Gabe sinnvoll ist (4 [Übersichtsartikel]). Obwohl einige Tiere recht rasch reagieren, vergehen bis zur Entfaltung der vollen Wirksamkeit auch bei Ciclosporin meistens Wochen (4).

Die Eliminationshalbwertszeit von Ciclosporin beträgt ca. 7–10 Stunden mit deutlicher interindividueller Variabilität (4). Aufgrund der hydrophoben Eigenschaften der Substanz kann es bei Patienten mit hohem Body Condition Score zu einer Akkumulation im Fettgewebe und dadurch erhöhtem Risiko für unerwünschte Wirkungen kommen, sodass teilweise eine Dosisanpassung an das ideale Körpergewicht empfohlen wird (79).

Bei zweimal täglicher Gabe empfiehlt sich eine Kontrolle des Ciclosporinspiegels nach 12 Stunden, d. h. vor der nächsten Medikamenteneingabe, um die jeweils niedrigsten Spiegel zu erfassen (4). Die Ciclosporinkonzentration sollte ca. 8–10 Tage nach Therapiestart, d. h. nach Etablierung eines Steady State, gemessen und dann gezielt die Dosis angepasst werden. Die Messung erfolgt mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) in EDTA-Vollblut. Daten bezüglich der Höhe des Ciclosporinspiegels variieren, wobei sich die Autoren an den Angaben der Humanmedizin orientieren. Zielvorgabe ist hier ein Bereich von 200–600 ng/ml (12). Lokal kommt Ciclosporin vor allem am Auge, z. B. bei der Keratoconjunctivitis sicca (78, 108 [Übersichtsarbeit]), gegebenfalls auch bei der eosinophilen Keratitis (44), zum Einsatz.

Ciclosporin wird über die Zytochrom-P450-Enzyme in der Leber metabolisiert. Es kommt daher zu zahlreichen Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, die bei Erstellung der Therapieprotokolle bedacht werden müssen (117). Hierzu gehören insbesondere antimykotische Wirkstoffe, Clarithromycin und Grapefruitsaft (108). Durch den Einsatz von Ketokonazol lässt sich die Dosis von Ciclosporin deutlich reduzieren (108), doch ist dieses Vorgehen aufgrund des Nebenwirkungspotenzials von Ketokonazol nicht empfehlenswert. Die Anwendung von Ciclosporin bei Patienten mit IMHA und IMTP wird in einem nachfolgenden Abschnitt diskutiert. Eine Übersicht findet sich in ► Tab. 2.

Nebenwirkungen. Eine Analyse der Pharmakovigilanz-Datenbank des Bundesministeriums für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz (BVL) und der Datenbank der Kleintierklinik der Tiermedizinischen Fakultät München durch Mangels (63) ergab als unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Ciclosporin vor allem meist milde gastrointestinale Störungen, daneben verruköse Hautläsionen, Anorexie, Muskelschwäche, Gingivahyperplasien, Diabetes mellitus und rote, geschwollene Ohren. Die Magen-

Tab. 2 Übersicht verschiedener Immunsuppressiva, deren Wirkmechanismen, Dosierungen, Beispiele für ihren Einsatz und Nebenwirkungen (Literaturzitate siehe Text)

Table 2 Summary of different immunosuppressive agents, mechanisms of action, dosages, examples of their medical use and adverse effects (references given in the text).

Immunsuppressivum	Wirkmechanismus	Dosierung	Einsatz	Nebenwirkung
Ciclosporin	Calcineurin-Inhibitor	Hund: 5 (3–10) mg/kg Katze: 7 (3–10) mg/kg jeweils 1 (–2) x tgl. p. o. ¹	IMHA, IMTP, selektive Aplasie der Erythropoese (Katze), atopische Dermatitis, Analfissuren, steroidrefraktäre IBD, Polyarthrit	gastrointestinale Nebenwirkungen, opportunistische Infektionen, Gingivahyperplasie
Azathioprin	Purinantagonist	Hund: 2 mg/kg 1 x tgl. p. o. über 7 Tage, ggf. Reduktion, z. B. Gabe alle 2 Tage	IMHA, IMTP, Polyarthrit	Hepatotoxizität, Pankreatitis, Knochenmarksuppression
Mycophenolat-Mofetil	Purinsynthese-Inhibitor	10 mg/kg 2 x tgl. i. v. oder p. o.	IMHA, IMTP, Dermatitis, Meningoenzephalomyelitis, immunvermittelte Glomerulonephritis	gastrointestinale Störungen, Gewichtsverlust, Lethargie, Papillomatose, allergische Reaktionen
humane Immunglobuline	nicht genau bekannt, Fc-Rezeptor-Blockade	0,5 (0,25–2,2) g/kg i. v., ggf. wiederholt an aufeinanderfolgenden Tagen	IMTP, IMHA, immunvermittelte Hauterkrankungen	akute Hypersensitivitätsreaktion, Hypotension, Thromboembolismus, Niereninsuffizienz, aseptische Meningitis

¹ Abhängig von Indikation und Ciclosporin-Blutspiegelkontrolle (siehe Text)

IBD = Inflammatory Bowel Disease, IMHA = immunvermittelte hämolytische Anämie, IMTP = immunvermittelte Thrombozytopenie

Darm-Probleme waren häufig selbstlimitierend oder besserten sich nach einer Dosisreduktion insbesondere bei Hunden. Katzen litten unter Gewichtsverlust, der möglicherweise auf eine reduzierte Futtermittelaufnahme zurückzuführen war. Insbesondere bei adipösen Tieren muss hier auf das Risiko einer hepatischen Lipidose geachtet werden (63). Auch Fellverlust und Hypertrichose sind beschrieben (4 [Übersichtsartikel]). In einem Transplantationsmodell entwickelten drei von fünf Hunden nach einer Nierentransplantation unter der Therapie mit Ciclosporin (20 mg/kg/Tag) und Prednisolon Gingivahyperplasien. Die ersten Veränderungen traten nach ca. 20 Wochen auf (71). Auch ein Hund unter Langzeittherapie mit Ciclosporin (12,2 mg/kg einmal täglich) über ca. 600 Tage entwickelte gingivale Hyperplasien (72). Sie bildeten sich ohne weitere Behandlung nach einer Dosisreduktion zurück.

Opportunistische Infektionen gehören ebenfalls zu den Nebenwirkungen von Ciclosporin (11, 13, 32, 57, 58, 60, 62, 65, 87, 113). Bei 32 Katzen, die mit Ciclosporin behandelt wurden, ließ sich jedoch kein bakterieller Harnwegsinfekt nachweisen (61). Opportunistische, invasive fungale Infektionen, insbesondere der Haut, wurden bei 13 % von Hunden unter immunsuppressiver Therapie nachgewiesen (65). Diese Infektionen waren deutlich mit dem Einsatz von Ciclosporin assoziiert. Weitere in dieser Studie eingesetzte Immunsuppressiva waren Prednisolon, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil (65). Auch in einer Studie an Hunden mit immunvermittelter Polyarthrit, die entweder mit Prednisolon (1 mg/kg zweimal täglich) oder Ciclosporin (5 mg/kg zweimal täglich) behandelt wurden, traten nur in der Ciclosporin-Gruppe opportunistische Infektionen (*Demodex*, *Erysipelothrix*) auf (87). Fallberichte (13, 32, 58) und eine experimentelle Studie an 30 Kat-

zen (57) machten auf das Risiko von disseminierten Toxoplasmeninfektionen bei Katzen unter Ciclosporin-Therapie aufmerksam. Auch bei Hunden wurden in Einzelfällen unter Ciclosporintherapie eine disseminierte Toxoplasmose und Neosporose beschrieben (60, 62, 113). Somit sollten Besitzer über die Risikofaktoren für eine Toxoplasmeninfektion (z. B. Rohfleischfütterung) aufgeklärt werden (79). In einer Untersuchung von Katzen mit akuter bullöser Keratinopathie wurde eine Ciclosporintherapie als Risikofaktor identifiziert (85). Neoplasien wurden im Rahmen einer Ciclosporintherapie im Einzelfall beschrieben (19) und bei Überprüfung der Pharmakovigilanz-Datenbank festgestellt (63), wobei Fallkontrollstudien fehlen. Bei gesunden Hunden führte eine Behandlung mit Ciclosporin zu einer erhöhten Thromboxansynthese, die gegebenenfalls das Risiko für Thromboembolien begünstigt (105). Dieser Effekt ließ sich durch Aspirin in niedriger Dosis (1 mg/kg einmal täglich oral) reduzieren (105), sodass zumindest bei Risikopatienten eine antithrombotische Prophylaxe sinnvoll sein kann.

Tacrolimus

Tacrolimus hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Ciclosporin. Es bindet am zytoplasmatischen Immunophilin (108 [Übersichtsartikel]). Systemisch wird es in der Tiermedizin aufgrund seiner starken Nebenwirkungen nicht eingesetzt. Lokal findet es z. B. bei perianalen Fisteln Anwendung (108), wobei die lokale Therapie für eine vollständige Remission in der Regel nicht ausreicht.

Azathioprin

Wirkmechanismus. Das Purinanalogue Azathioprin wird zu Ribonukleotidmonophosphaten metabolisiert. Da diese nicht zu Di- und Triphosphaten umgebaut werden, akkumulieren sie, was die für die Purinsynthese notwendigen Enzyme blockiert (44 [Übersichtsarbeit]). Grundsätzlich hemmt Azathioprin die humorale Antwort stärker als die zelluläre (44). Eine Wirkung von Azathioprin ist frühestens nach 10 Tagen zu erwarten (117).

Dosierung und Einsatz. Azathioprin findet fast ausschließlich in Kombination mit Kortikosteroiden Anwendung (117). In der Regel wird eine Dosis von 2 mg/kg oral einmal täglich bei Hunden (83), nicht aber Katzen verordnet. Zu den Anwendungsgebieten gehören IMHA (83), IMTP des Hundes (u. a. nach Erfahrung der Autoren) sowie Meningoenzephalomyelitis unbekannter Genese (118). Als Monotherapie bei der atopischen Dermatitis eignet sich Azathioprin vermutlich nicht, wie eine vorläufige Studie bei 12 Hunden zeigte. In der Dosierung von 2–2,5 mg/kg/Tag war es lediglich bei zwei der 12 Hunde (17%) effektiv (33). Bei Hunden mit einer Proteinverlustenteropathie und zugrundeliegender chronischer Enteropathie wurde die Kombinationstherapie mit Azathioprin und Prednisolon (n = 13) gegen die Kombinationstherapie mit Prednisolon und Chlorambucil (n = 14) retrospektiv verglichen. Die Hunde, die Chlorambucil erhielten, überlebten länger (29). Azathioprin könnte unter Umständen eine kostengünstigere Variante zur Behandlung von Analfissuren darstellen. Die Behandlung führte zu einer Reduktion der Analfissuren, nicht jedoch zu der durch Ciclosporin erreichten Remissionsrate (48).

Nebenwirkungen. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen Knochenmarksuppression mit resultierender Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie, akute Pankreatitis und Hepatotoxizität (44). Letztgenannte kann sowohl dosisabhängig als auch idiosynkratisch (immunvermittelt) und somit dosisunabhängig sein. In einer retrospektiven Studie (111) wurde bei fünf von 34 Hunden (15%) eine Hepatotoxizität festgestellt, definiert als mindestens zweifache Aktivitätserhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) (im Median neunfach). Nur jeweils einer dieser fünf Hunde zeigte klinische Symptome in Form von Anorexie und Diarrhö oder eine Hypoalbuminämie. Ikterus, eine Enzephalopathie oder Aszites entwickelten sich bei keinem der Hunde. Die ALT-Werte stabilisierten sich oder gingen nach Absetzen oder Reduktion der Dosis zurück. Ein Hund erhielt unterstützend S-Adenosylmethionin als Leberschutztherapie. Eine Myelosuppression, gekennzeichnet durch Neutropenie und Thrombopenie, wurde bei vier von 48 (8%) der Hunde mit Befunden von Nachuntersuchungen festgestellt, trat jedoch deutlich später auf als die Hepatotoxizität (111). Bei Hunden unter Azathioprintherapie sollten daher das rote Blutbild und die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden. Infolge der ausgeprägten myelosuppressiven Toxizität bei Katzen sollte Azathioprin bei dieser Spezies nicht zum Einsatz kommen (108).

Alkylanzien

Cyclophosphamid hemmt die Alkylsierung der DNA während der S-Phase des Zellzyklus. Es kommt zu einer Inhibition der T-Zell-Aktivität und der Antikörperproduktion (44). Der Wirkstoff wird vor allem bei der Katze unter anderem bei der selektiven Aplasie der Erythropoese eingesetzt (98). In einer kontrollierten, randomisierten Studie mit 18 Hunden mit IMHA verbesserte die Verabreichung von Cyclophosphamid ergänzend zu Prednisolon die Überlebenszeit im Vergleich zur Prednisonmonotherapie nicht (64). Myelosuppression, Gastroenteritis, Alopezie und hämorrhagische Zystitis zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen (44).

Chlorambucil gehört ebenfalls zur Gruppe der Alkylanzien und wirkt hauptsächlich auf B-Lymphozyten. Der Wirkungseintritt kann erst nach 2 Wochen erfolgen (108 [Übersichtsartikel]). Chlorambucil wird häufig bei der Katze z. B. zur Therapie des niedrigmalignen Lymphoms, aber auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, IMTP und nichtregenerativen Anämien eingesetzt (18, 97, 108). Zu den Nebenwirkungen gehören in erster Linie Myelosuppression und Magen-Darm-Probleme (108).

Methotrexat findet aufgrund seines toxischen Potenzials in der Veterinärmedizin selten Anwendung (44).

Mycophenolat-Mofetil

Wirkmechanismus. Mycophenolat-Mofetil (MMF) stammt ursprünglich aus der humanen Transplantationsforschung und wurde als Ersatz für Azathioprin aufgrund von dessen Myelo- und Hepatotoxizität entwickelt (117 [Übersichtsarbeit]). MMF wird zu Mycophenolsäure metabolisiert und hemmt so die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase, ein essenzielles Enzym für die De-novo-Purinsynthese. Die Purinsynthese ist für die Lymphozytenproliferation essenziell. Durch MMF werden somit die B- und T-Zell-Proliferation, die Differenzierung von zytotoxischen T-Zellen und eine Antikörperantwort gehemmt (117).

Dosierung und Einsatz. Mittlerweile wird MMF auch zur Therapie von immunvermittelten Erkrankungen eingesetzt. Veterinärmedizinisch zugelassene Präparate gibt es derzeit nicht, während verschiedene humane Präparate zum oralen und parenteralen Einsatz zur Verfügung stehen (117). Ein Vorteil von MMF gegenüber Ciclosporin und Azathioprin ist sein schneller Wirkungseintritt, bereits 2–4 Stunden nach intravenöser Gabe (117). Bei Patienten in sehr kritischem Zustand kann die parenterale Lösung von Vorteil sein, da eine orale Medikation nicht immer möglich ist. In einer pharmakokinetischen Studie an 12 gesunden Menschen ergaben sich nach intravenöser und oraler Gabe von MMF ähnliche Plasmahalbwertszeiten der aktiven Mycophenolsäure. Nach oraler Verabreichung stieg jedoch die Mycophenolsäure-Konzentration nach 1 Stunde und dann nach 8 Stunden an (20). Dieser zweiphasige Anstieg wurde auch bei Katzen beschrieben, wobei hier eine starke inter- und intraindividuelle Variabilität vorlag (94).

Der Einsatz von MMF in der Veterinärmedizin ist unter anderem für IMHA, IMTP, Dermatitis und Meningoenzephalomyelitis

beschrieben (2, 10, 27, 112, 120). In den meisten Studien kam MMF in Kombination mit Glukokortikoiden zur Anwendung. Yau und Bianco (121) setzten es bei fünf Hunden mit IMTP als Monotherapie ein. Sie entschieden sich bei den langfristig mit nichtsteroidalen Antiphlogistika behandelten Patienten gegen Glukokortikoide aufgrund der zu erwartenden gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die Hunde erhielten im Median 8,5 mg/kg (7,1–14,4 mg/kg) MMF zweimal täglich. Die mediane Thrombozytenzahl stieg nach 2–6 Tagen von initial 3000/µl auf 50000/µl. Leichte gastrointestinale Symptome besserten sich nach Reduktion der Dosis auf < 10 mg/kg einmal täglich. In einer nichtkontrollierten Studie kam MMF bei Hunden mit immunvermittelten Hauterkrankungen in einer durchschnittlichen Dosierung von 14,7 mg/kg zweimal täglich zur Anwendung (2). Generell ist festzustellen, dass die Dosierungsangaben der Literatur stark variieren. Zwei Katzen mit IMHA erhielten MMF in einer Dosierung von 10 mg/kg zweimal täglich mit guter Verträglichkeit und Effektivität in den ersten beiden Monaten. Da die Behandlung in Kombination mit Prednisolon erfolgte, kann der Effekt nicht allein dem MMF zugeschrieben werden (8).

Zur Behandlung der Meningoenzephalomyelitis bei Hunden mit MMF liegen Originalstudien vor (10, 120). Eine retrospektive Datenanalyse zur Effizienz von MMF zeigte bei 92% der evaluierten Hunde nach einem Monat eine Besserung der neurologischen Symptomatik, sodass MMF vergleichbar effizient war wie andere immunsuppressive Wirkstoffe (120). Der Einsatz von MMF bei Hunden mit Myasthenia gravis erbrachte unterschiedliche Ergebnisse (1, 30). Während MMF bei drei Hunden mit refraktärer Myasthenia gravis nach 48 Stunden zu einer Besserung führte (1), zeigte sich in einer retrospektiven Studie mit 27 Hunden keine schnellere oder effizientere klinische Verbesserung mit einer Kombinationstherapie von MMF und Pyridostigmin im Vergleich zu einer Monotherapie mit Pyridostigmin (30). MMF ist im Vergleich zu beispielsweise Ciclosporin günstiger, was den Einsatz bei großen Hunden attraktiv macht.

Nebenwirkungen. Derzeit bekannte Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale Störungen, Gewichtsverlust, Lethargie, Papillomatose und allergische Reaktionen (2, 52, 108, 112, 121). In einer Studie mit fünf Hunden wurden bei der hohen Dosierung von 10–15 mg/kg dreimal täglich starke gastrointestinale Nebenwirkungen festgestellt. Bei zwei Hunden musste die Therapie beendet werden, wovon einer aufgrund der Schwere der Nebenwirkungen auf Besitzerwunsch euthanasiert wurde. Nach West et al. (115) ist dieses Dosierungsregime daher nicht anzuraten und die MMF-Tagesdosis sollte 20 mg/kg nicht überschreiten.

Leflunomid

Wirkmechanismus. Leflunomid wirkt immunmodulatorisch, indem es die Pyrimidinsynthese und somit die Lymphozytenfunktion hemmt (108).

Dosierung und Einsatz. Der Einsatz von Leflunomid beschränkt sich auf wenige Studien beim Hund (25, 35, 92). In den

meisten Studien, die zum Teil auch verschiedene immunvermittelte Erkrankungen (u. a. immunvermittelte Polyarthrit, IMHA, IMTP), und chronische Entzündungen mit einschlossen, wurden Dosierungen von ca. 3–4 mg/kg einmal täglich eingesetzt (25, 35, 92). In dieser Dosierung war Leflunomid effektiv mit einer gewünschten Antwort von ca. 80–93%. Eine Wirkung wurde bei Hunden mit immunvermittelter Polyarthrit und Thrombozytopenie nach ca. 1–2 Wochen beobachtet (92).

Nebenwirkungen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten in einer retrospektiven Datenanalyse von 92 Hunden Diarrhö, Lethargie, Thrombozytopenie, Blutungen und eine erhöhte Leberenzymaktivität (92). Bei einer Dosierung von 2 mg/kg war das Nebenwirkungspotenzial geringer. Die Wirksamkeit des Leflunomid war jedoch nicht mit der Dosis assoziiert, weshalb Sato et al. (92) eine Dosierung von 2 mg/kg empfehlen.

Humane Immunglobuline

Wirkmechanismus. Der genaue Wirkmechanismus der intravenösen Infusion humaner Immunglobuline (IVhIG) ist nicht vollständig geklärt. Durch den erfolgreichen Einsatz bei verschiedenen immunvermittelten Erkrankungen konnte jedoch eine immunmodulierende Wirkung nachgewiesen werden. Eine zentrale Wirkung ist vermutlich die Bindung an und dadurch Blockade des Fc-Rezeptors von Makrophagen und Lymphozyten (96 [Übersichtsartikel]). Ein Vorteil der Immunglobulintherapie ist die schnelle Wirkung durch eine sofortige Rezeptorblockade. Dadurch kann Patienten über die akute Phase der Erkrankung hinweggeholfen werden, bis die Langzeittherapien z. B. mit Azathioprin oder Ciclosporin wirken (96).

Dosierung und Einsatz. Zunächst kamen IVhIG bei Hunden mit IMHA zur Anwendung (37, 116). Weitere Einsätze sind für IMTP (9, 15, 17) und Hauterkrankungen in Einzelfällen (106) beschrieben. Dosierungsangaben schwanken beim Hund zwischen 0,25 und 2,2 g/kg (96 [Übersichtsartikel]). Meistens wurden jedoch ca. 0,5 g/kg verwendet, über einen Zeitraum von ca. 6 Stunden als Infusion appliziert (15, 17, 116) und die Behandlung gegebenenfalls an aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt. Die hohen Kosten der IVhIG limitieren vermutlich die Anwendung von IVhIG in der Veterinärmedizin und machen den Einsatz der niedrigsten, effektivsten Dosis erstrebenswert (96). Da bei Patienten mit IMHA unabhängig von einer Behandlung mit IVhIG gleichermaßen Bluttransfusionen erforderlich waren (116), ist der Einsatz von IVhIG vermutlich vor allem bei Tieren mit IMTP sinnvoll (15, 17; ► Tab. 2), wobei dies in Studien mit größeren Patientenzahlen bestätigt werden müsste.

Nebenwirkungen. Als häufigste Nebenwirkung tritt eine akute Hypersensitivitätsreaktion auf, weshalb häufig vorher Diphenhydramin appliziert wird. Weitere Nebenwirkungen sind Hypotension, Thromboembolismus, Niereninsuffizienz und aseptische Meningitis (96).

Vincristin

Wirkmechanismus. Vincristin bindet Tubulin und verhindert dadurch die Entstehung der mitotischen Spindel. Es erhöht die Thrombozytenzahl durch eine Stimulation der Megakaryozyten und reduziert die Phagozytose von opsonisierten Thrombozyten (117 [Übersichtsarbeit]).

Dosierung und Einsatz. Bei immunvermittelten Erkrankungen wird Vincristin in der Regel zur adjuvanten Therapie bei schwerwiegender und refraktärer IMTP in einer Dosierung von 0,02 mg/kg eingesetzt (117). Durch die Kombination mit Vincristin konnte bei Hunden mit schwerer IMTP ein signifikant schneller Anstieg der Thrombozytenzahl im Vergleich zur Prednisonmonotherapie erzielt werden (90).

Nebenwirkungen. In einer Dosierung von 0,02 mg/kg hat Vincristin in der Regel keine klinisch signifikante myelosuppressive Wirkung (108 [Übersichtsarbeit]). Bei der intravenösen Injektion bedarf es besonderer Vorsicht, um eine Extravasation und perivaskuläre Nekrosen zu verhindern (108). Es sollte ein neuer intravenöser Zugang gelegt und dieser vor und nach der Injektion von Vincristin mit 0,9%iger Kochsalzlösung gespült werden.

Ausgewählte immunvermittelte Erkrankungen

Immunvermittelte (hämolytische) Anämie

Die IMHA ist definiert als Anämie mit positivem Coombs-Test oder anderen Hinweisen auf ein immunbedingtes Geschehen wie z. B. Sphärozyten. Sie stellt die häufigste Autoimmunerkrankung des Hundes dar (38). Ein immunvermittelter Abbau von Erythrozyten kann durch Medikamente (z. B. Propylthiouracil bei Katzen), potenziell auch Impfungen, Infektionen, entzündliche Organerkrankungen (z. B. Pankreatitis; 123) sowie Neoplasien begünstigt werden und entspricht dann einer sekundären IMHA (52, 103). Beim Hund spielen durch Vektoren übertragene Infektionserreger (z. B. Anaplasmen) als Trigger einer immunvermittelten Hämolyse eine wichtige Rolle (23). Bei Katzen kommen neben Infektionen durch das feline Immundefizienzvirus (FIV), das feline Leukämievirus (FeLV) und das Virus der feline infektiösen Peritonitis (FIP) Mykoplasmen als infektiöse Auslöser einer sekundären Immunantwort infrage (103). Hier stellt die Therapie vielfach eine Herausforderung dar, weil eine Behandlung der sekundären Immunantwort häufig notwendig ist, aber nur so lange wie nötig, da sich die Erreger sonst weiter ausbreiten können. Lässt sich kein Auslöser nachweisen, wird die immunvermittelte Anämie als primär oder idiopathisch bezeichnet (52, 103).

Aufgrund der Verfügbarkeit, schnellen und breiten Wirkung sind Glukokortikoide Mittel der ersten Wahl zur Immunsuppression. Ein Großteil der Hunde mit IMHA spricht auf eine Monotherapie mit Glukokortikoiden gut an (101). Der Einsatz zusätzlicher Immunsuppressiva ist bei Patienten indiziert, die diese für eine vollständige Immunsuppression benötigen, und bei Patienten,

bei denen aufgrund der steroidinduzierten Nebenwirkungen eine zeitnahe Dosisreduktion der Glukokortikoide erfolgen muss (52). Eine Bilirubinämie wurde beim Hund (83, 100, 102) und bei der Katze (103) als negatives prognostisches Kriterium beschrieben. Weitere negative prognostische Kriterien sind ein erhöhter Blutharnstoff-Gehalt (wahrscheinlich teilweise als Ausdruck gastrointestinaler Blutungen), eine Thrombozytopenie und eine relative Hypokoagulabilität (gemessen im Thromboelastogramm) (40, 41, 83). Auch bei diesen kritischen Patienten ist eine frühe Gabe ergänzender Immunsuppressiva sinnvoll, da insbesondere bei Azathioprin (Hund), oft aber auch bei Ciclosporin mit einem verzögerten Wirkungseintritt zu rechnen ist. Sollten Infektionserreger nachgewiesen werden, kann die immunsuppressive Therapie vor Entwicklung ihrer vollständigen immunsuppressiven Aktivität abgesetzt werden. Hinweisend auf eine IMHA im akuten Notfall ist eine regenerative Anämie (wobei bei einer akuten Hämolyse die Regeneration erst nach 3–5 Tagen auftreten kann) ohne Hinweis auf eine Blutung, Autoagglutination oder gegebenenfalls Sphärozyten im Blutausschlag (38).

Als ergänzende Immunsuppressiva stehen zunächst Ciclosporin, Azathioprin und MMF zur Verfügung. Swann et al. (102) untersuchten retrospektiv die Überlebensrate bei Hunden, die ausschließlich Prednisolon, Prednisolon und Azathioprin (1,8 mg/kg/Tag) bzw. Prednisolon und Ciclosporin (3–8 mg/kg/Tag; Median: 5 mg/kg/Tag) erhielten. In der initialen Phase erfolgte bei zwei Hunden der Ciclosporin-Gruppe eine einmalige Cyclophosphamidinjektion und bei weiteren drei Hunden die Applikation von IVhIG. Die längste Überlebenszeit ergab sich in der Prednisolon-Gruppe, die kürzeste in der Ciclosporin-Gruppe. Allerdings ist zu bedenken, dass Patienten der Ciclosporin-Gruppe vereinzelt Parametern zufolge (z. B. mehr Blutkonserven) unter Umständen eine schlechtere Ausgangsposition hatten. Zudem variierte die Ciclosporindosis deutlich und war für die Indikation zu niedrig.

Piek et al. (83) setzten ein festes Protokoll mit einer Kombinationstherapie aus Azathioprin und einem Glukokortikoid ein. Initial wurde Prednisolon (2 mg/kg täglich oral) oder – sofern keine orale Medikation möglich war – Dexamethason (0,5–1 mg/kg parenteral) gegeben. Nach Verbesserung des roten Blutbilds wurde Prednisolon über weitere 3 Tage in dieser Dosierung verabreicht und diese dann langsam in mehreren Schritten reduziert. Die Azathioprin-Dosis richtete sich nach dem Körpergewicht der Hunde: Bei < 20 kg betrug sie 2 mg/kg, bei ca. 25 kg, 30 kg, 40 kg bzw. 50 kg wurden 45 mg, 50 mg, 60 mg bzw. 70 mg pro Tier appliziert. Die Verabreichung endete ca. 10 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Prednisolon. Nebenwirkungen dieser Kombinationstherapie waren Vomitus, Diarrhö, Leukopenie und Thrombozytopenie. Ein Rezidiv entwickelten 18 der 197 Studienpatienten. Die Mortalität war in den ersten 2 Wochen am höchsten. Hunde, die diese initiale kritische Phase überlebten und entlassen werden konnten, hatten nach 6 Monaten eine Überlebensrate von 92,5% (83). In einer weiteren Untersuchung der gleichen Studiengruppe wurden 149 Hunde mit Azathioprin und Prednisolon und 73 Hunde ausschließlich mit Prednisolon nach dem oben beschriebenen

nen Protokoll behandelt. Hier konnte kein signifikanter Unterschied der Überlebensrate festgestellt werden, weshalb diese Autoren den Einsatz von Azathioprin infrage stellten. Allerdings trat bei den Hunden der Azathiopringruppe häufiger eine Thrombozytopenie auf, was die gleiche Studiengruppe als negatives prognostisches Kriterium beschrieb (84).

In einer weiteren retrospektiven Studie (112) an Hunden mit idiopathischer IMHA wurden 30 mit MMF und Glukokortikoiden behandelte Hunde mit einer heterogenen zweiten Studiengruppe verglichen. Tiere der letztgenannten Gruppe erhielten begleitend zur Glukokortikoidtherapie entweder Ciclosporin, Azathioprin oder IVhIG. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Mit MMF behandelte Tiere wiesen initial höhere Serum-Harnstoff- und -Bilirubinwerte auf, die als negative prognostische Kriterien gelten. Deshalb schlossen Wang et al. (112), dass die Ergebnisse hinsichtlich der MMF-Gruppe bei ähnlicher Verteilung unter Umständen besser ausgefallen wären. MMF wurde hier in einer medianen Dosierung von 20,5 mg/kg/Tag verabreicht (112).

Auch der Einsatz von IVhIG insbesondere bei akuten schwerwiegenden IMHA-Fällen ist bei Hunden beschrieben, wobei sich ein positiver Effekt nicht abschließend nachweisen ließ. In einer prospektiven, geblindeten und randomisierten Studie wurde weder eine verbesserte Überlebenszeit noch ein kürzerer stationärer Aufenthalt verzeichnet (116).

In einer retrospektiven Datenanalyse von 21 Hunden mit IMHA zeigte sich bei 15 Patienten, die neben der Kombinationstherapie aus Prednisolon und MMF IVhIG erhielten, eine schnellere Besserung als bei den sechs ausschließlich mit Prednisolon und MMF behandelten Hunden. Der Effekt war jedoch nur kurzfristig. Ein Unterschied hinsichtlich der Mortalitätsrate bestand nicht (75). Interessanterweise ergab eine systematische Auswertung von Studien zur kaninen IMHA keine Vorteile für Kombinationstherapien bezüglich Überlebenszeit und Nebenwirkungen im Vergleich zur Monotherapie mit Glukokortikoiden (101). Weitere, insbesondere Langzeitstudien, erscheinen hier jedoch lohnend.

Bei 60 Katzen mit primärer IMHA aus einer retrospektiven Studie mit insgesamt 107 Katzen erfolgte die Behandlung mit Glukokortikoiden (n = 29), Prednisolon und Chlorambucil (n = 22), Prednisolon und Ciclosporin (n = 6), Prednisolon, Ciclosporin und Chlorambucil (n = 2) bzw. Ciclosporin (n = 1). Die mittlere Überlebensrate bei Katzen mit primärer IMHA, die auch jünger waren, lag mit 516 Tagen deutlich über der von Katzen mit sekundärer IMHA mit 14 Tagen (103). Kohn et al. (56) evaluierten die Daten von 19 Katzen mit primärer IMHA. Die Mortalitätsrate der mit Prednisolon therapierten Tiere betrug 23% (56).

Black et al. (18) untersuchten 15 Katzen mit nichtregenerativer immunvermittelter Anämie (IMA), anhand des Knochenmarkbefunds differenziert als selektive Aplasie der Erythropoese (n = 7) oder nichtregenerative immunvermittelte Anämie (n = 8). Alle acht Katzen mit nichtregenerativer IMA hatten eine Hyperplasie der Erythropoese. Eine Erythrophagozytose war bei drei Katzen dieser Gruppe im Knochenmark feststellbar. Zwölf der 15 Katzen

waren jünger als 3 Jahre und somit sehr jung. Die Katzen wurden mit ausschließlich Glukokortikoiden, Glukokortikoiden in Kombination mit Chlorambucil, Ciclosporin allein oder in Kombination mit Glukokortikoiden behandelt (18). Zwei Katzen mit nichtregenerativer IMA und zwei Katzen mit selektiver Aplasie der Erythropoese wurden euthanasiert. Die Mortalitätsrate lag insgesamt bei 27%. Bei den überlebenden 11 Katzen kam es im Median nach 28 Tagen zur Remission (18).

Eine weitere Studie untersuchte bei 10 Katzen mit Aplasie der Erythropoese die Wirkung einer Kombinationstherapie aus Ciclosporin (5–20 mg/kg/Tag, im Median 8,5 mg/kg) und Glukokortikoiden. Die Patienten sprachen initial gut auf diese Behandlung an. Die immunsuppressive Therapie wurde bei sieben von acht Katzen, die im weiteren Verlauf untersucht werden konnten, abgesetzt. Fünf dieser sieben Katzen erlitten ein Rezidiv im Median 413 Tage nach Therapiestart und 236 Tage nach Absetzen der Immunsuppressiva. Zwei Katzen wurden euthanasiert (Herzversagen bzw. diabetische Ketoazidose). Die restlichen Tiere benötigten eine Langzeittherapie mit zum Teil reduzierter Ciclosporindosis (109). Generell scheint es bei Katzen mit IMHA länger zu dauern, bis die immunsuppressive Therapie Wirkung zeigt, insbesondere wenn der immunvermittelte Zellabbau bereits im Knochenmark stattfindet.

Die Therapie von Patienten mit IMHA stützt sich neben den immunmodulierenden Medikamenten zur Hemmung der Hämolyse auf eine Antikoagulation zur Vermeidung von Thromboembolien (101). Auch wenn es sich bei einem Großteil um primäre IMHA handelt, lassen sich Infektionen in der Regel bei initialer Vorstellung nicht ausschließen, weshalb begleitend zur immunsuppressiven Therapie eine antibiotische Abdeckung erfolgen sollte (z. B. Doxycyclin). Die Mortalitätsrate bei Patienten mit IMHA ist mit 30–70% zum Teil sehr hoch (52). Im Vordergrund steht hier die Hyperkoagulabilität (34, 41) und das hiermit verbundene Risiko für Thromboembolien, eine häufige Todesursache bei Hunden mit IMHA (22). Die Hyperkoagulabilität besteht bereits initial, kann aber auch durch die medikamentöse Therapie unter anderem mit Glukokortikoiden verstärkt werden. Die Ätiologie der Hyperkoagulabilität bei der IMHA ist vermutlich multifaktoriell. Die unter anderem durch die Hämolyse ausgelöste systemische Entzündungsreaktion und eine erhöhte Gewebefaktorkonzentration begünstigen eine Verbrauchskoagulopathie (82) und somit vermutlich auch die Thromboseneigung. Eine primäre Hyperreaktivität der Thrombozyten ist eine weitere Erklärung – zumindest bei einigen Hunden (45). In verschiedenen Studien konnte eine verbesserte Überlebenszeit durch eine antithrombotische Therapie verzeichnet werden (101, 114). Als Therapeutika kommen unfraktioniertes Heparin, Dalteparin, Enoxaparin, Clopidogrel und gegebenenfalls Acetylsalicylsäure infrage (70, 80, 101). Clopidogrel wurde allerdings nur bei einer kleinen Gruppe an Hunden mit IMHA getestet und eine orale Applikation muss möglich sein (67). Mellet et al. (67) behandelten 24 Hunde mit primärer IMHA entweder mit Clopidogrel in einer Erhaltungsdosis von 2–3 mg/kg einmal täglich, Acetylsalicylsäure mit 0,5 mg/kg einmal täglich



Abb. 2 Petechiale Blutungen in der Mundhöhlenschleimhaut einer Dobermann-Hündin, die zudem Hautblutungen an der ventralen Bauchwand und vaginale Blutungen aufwies. Ursächlich war eine ausgeprägte Thrombozytopenie (18000/ μ l). Der positive Test auf plättchengebundene Antikörper sprach für eine immunvermittelten Pathomechanismus, passend dazu war die Megakaryopoese im Knochenmark hochaktiv. Die Hündin sprach gut auf eine Therapie mit Prednisolon an, 6 Tage später lag die Plättchenzahl bei 105000/ μ l.

Fig. 2 Petechial bleedings in the mucous membranes of the oral cavity in a female Dobermann, which also showed cutaneous haemorrhage at the lower abdominal wall and vaginal bleeding. These were caused by a distinct thrombocytopenia (18000/ μ l). The positive test for platelet-bound antibodies indicated an immune-mediated pathomechanism, which fitted well with the highly active megakaryopoiesis in the bone marrow. The dog responded well to an immunosuppressive therapy with prednisolone, 6 days later the platelet count was 105000/ μ l.

oder einer Kombination aus beidem. Die Überlebenszeit und die Notwendigkeit für Transfusionen differierten zwischen den Studiengruppen nicht. Enoxaparin wurde in einer Dosierung von 0,8 mg/kg alle 6 Stunden bei 21 Hunden mit IMHA getestet. Bis auf zwei leichte Blutungen wurden keine Nebenwirkungen festgestellt (80). Rivaroxaban, ein direkter Faktor-Xa-Hemmer, konnte – eine komplikationslose orale Verabreichung vorausgesetzt – ebenfalls sicher bei Hunden mit IMHA in einer Dosierung von 0,5–1 mg/kg einmal täglich eingesetzt werden (69). Neben der antikoagulativen und immunsuppressiven Therapie benötigen einige Patienten Blutkonserven. Hier sollten sofern möglich „frische“ Blutkonserven verwendet werden, da in einer Studie Morbidität und Mortalität insbesondere bei Patienten mit IMHA mit der Dauer der Konservenlagerung assoziiert waren (46).

Schlussendlich stellt sich die Frage nach Kontinuität und Langzeittherapie mit Immunsuppressiva, zu der es keinen klaren Konsens gibt (101). Bei jedem Patienten muss evaluiert werden, ob ein Auslöser für die Autoimmunität wie Medikamente, Infektionen oder Impfungen vorliegt. Das Risiko eines Rezidivs beim Absetzen der Immunsuppressiva, wie es bei einer primären Autoimmunerkrankung besteht, muss mit den Besitzern diskutiert werden. Auch bezüglich der Impfung muss das für den Patienten unter Umständen ungünstige Risiko-Nutzen-Verhältnis (eingeschränkte

Wirksamkeit bei Risiko zur Aktivierung der Autoimmunität) kritisch mit den Besitzern besprochen werden.

Immunvermittelte Thrombozytopenie

Die IMTP entsteht durch eine Bildung von Antikörpern gegen Oberflächenproteine der Thrombozytenmembran und/oder darauf abgelagerte Partikel (117 [Übersichtsarbeit]). Klassisch werden die Patienten mit sehr niedrigen Thrombozytenzahlen vorgestellt, auch wenn Fälle mit deutlich höheren Thrombozytenzahlen bei Patienten mit IMTP beschrieben sind (117). Viele Patienten zeigen ein ungestörtes Allgemeinbefinden und nur die für die Thrombozytopenie klassischen Symptome wie Petechien und Ekchymosen werden in der klinischen Allgemeinuntersuchung erfasst (► Abb. 2) (74). Meläna und ein erhöhter Blutharnstoffgehalt konnten als negative prognostische Kriterien identifiziert werden (77). Die IMTP kann primär oder sekundär sein. Eine sekundäre IMTP entsteht z. B. durch eine Infektion, Medikamente, möglicherweise Impfungen, oft auch Neoplasien (74). Eine primäre IMTP ist klassischerweise idiopathisch und somit ohne nachweisbaren Auslöser (74). Die durchflusszytometrische Bestimmung von plättchengebundenen Antikörpern („Antiplättchenfaktor“) gibt Hinweise auf eine Autoimmunität bei Hund und Katze. Es kann jedoch nicht zwischen einer primären und sekundären IMTP unterschieden werden (23, 55).

Therapeutika der ersten Wahl sind auch bei der IMTP Glukokortikoide. Auch Azathioprin, Ciclosporin (27), Vincristin (90) und MMF (27) werden eingesetzt. Vincristin wurde insbesondere in Kombination mit Prednisolon zur Therapie der IMTP beschrieben (81, 90). In einer prospektiven, nichtrandomisierten Studie konnten Hunde nach Vincristingabe signifikant früher entlassen werden und es kam schneller zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl. Auch bei Tieren ohne Anstieg der Thrombozytenzahl nach 7 Tagen erfolgte dieser nach einer Vincristininjektion (90). Zudem sind IVhIG für die Therapie der IMTP beschrieben (15, 17). In einer kleinen Studie bewirkten IVhIG bei vier von fünf Hunden einen Anstieg der Thrombozytenzahl auf über 50000/ μ l innerhalb von 24 Stunden (15). Der Einsatz von IVhIG parallel zu Prednisolon führte in einer prospektiven, randomisierten, doppelt geblindeten, plazebokontrollierten Studie bei Hunden zu einem verkürzten stationären Aufenthalt. Die Thrombozytenzahl stieg in der IVhIG/Glukokortikoid-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit Glukokortikoidmonotherapie ca. 4 Tage früher an (17). Balog et al. (9) verglichen in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Effektivität von Vincristin und IVhIG. Alle Hunde erhielten begleitend Glukokortikoide. Patienten, die entlassen werden konnten, blieben im Median 4 Tage stationär. Die Zeit bis zu einer Erhöhung der Thrombozytenzahl auf 40000/ μ l betrug im Median 2,5 Tage. Bezüglich der Zeit bis zu einem effizienten Anstieg der Thrombozytenzahl und der Dauer des stationären Aufenthalts differierten die Gruppen nicht. Die Überlebensrate der Hunde, die IVhIG (7/10) erhielten, war niedriger als die der Vincristin-Patienten (10/10), doch erreichte der Unterschied vermutlich aufgrund

der kleinen Gruppengröße keine statistische Signifikanz (9). Somit muss der Einsatz der kostenintensiveren IVhIG beim einzelnen Patienten kritisch evaluiert werden.

In einer Studie wurden 41 Hunde mit IMTP nach Ausschluss auslösender Erkrankungen (Neoplasien, zytotoxische Medikamente) entsprechend dem Knochenmarkbefund in Patienten mit amegakaryozytärer Thrombozytopenie ($n = 7$) und Hunde mit vermutlich primärer IMTP mit normaler oder gesteigerter Megakaryopoese eingeteilt ($n = 34$). Die Hunde der erstgenannten Gruppe wurden mit signifikant mehr Blutungsanzeichen vorgestellt und waren signifikant häufiger transfusionspflichtig. Sechs dieser sieben Hunde verstarben oder wurden euthanasiert, wobei der eine Hund, der entlassen werden konnte, zusätzlich zu Glukokortikoiden IVhIG erhielt. Die amegakaryozytäre Thrombozytopenie ist eine sehr seltene Erkrankung und kann auch immunvermittelt sein (26). Eine frühzeitige Knochenmarkpunktion ist bei Patienten mit starken Blutungen und hochgradiger Anämie sinnvoll, um die Auswirkung der immunsuppressiven Therapie besser einschätzen und die Besitzer hinsichtlich Prognose und Dauer des stationären Aufenthalts besser beraten zu können (26).

Als Alternative zur immunsuppressiven Therapie kann insbesondere in refraktären Fällen beim Hund eine Splenektomie in Betracht gezogen werden (51). Im Falle einer sekundären IMTP infolge einer Ehrlichiose ließ sich die Thrombozytenzahl bei drei Hunden kurzfristig durch eine Injektion von Desmopressin erhöhen (39).

Auch bei Katzen wurde eine primäre IMTP beschrieben, doch tritt sie vergleichsweise selten auf (16, 53, 55). Sekundäre IMTP der Katze können durch FIV, FeLV, FIP, andere entzündliche Erkrankungen und Neoplasien entstehen. Der Antiplättchen-Faktor (an Thrombozyten gebundene Antikörper) kann bei diesen zugrundeliegenden Erkrankungen positiv sein. Somit lässt sich auch bei Katzen anhand dieses Faktors nicht zwischen primärer und sekundärer IMTP unterscheiden.

Zur Behandlung kommen in der Regel Glukokortikoide zum Einsatz (16, 53, 55). In einer Fallserie mit vier Katzen mit vermutlich primärer IMTP wurden zunächst alle Tiere mit Glukokortikoiden behandelt. Eine Katze erhielt zusätzlich Vincristin an Tag 2. Sie verstarb einen Tag darauf vermutlich aufgrund von Lungenblutungen, wie die Sektion zeigte. Eine weitere Katze wurde im Verlauf mit Ciclosporin in einer Dosis von 5 mg/kg zweimal täglich therapiert, da die Thrombozytenzahl bei initial gutem Ansprechen nach Reduktion der Prednisolondosis abfiel. Eine Woche nach Therapiestart mit Ciclosporin stieg die Zahl der Thrombozyten von 30000/ μ l auf 90000/ μ l an. Aufgrund einer rezidivierenden Zystitis wurde die Ciclosporindosis auf 5 mg/kg einmal täglich reduziert. Eine stärkere Dosisreduktion war aufgrund von mehreren Thrombozytopenie-Rezidiven nicht möglich. Bei einer Erhaltungstherapie mit 5 mg/kg Ciclosporin und 1 mg/kg Prednisolon einmal täglich war die Katze 18 Monate nach initialer Vorstellung klinisch stabil. Die beiden Katzen mit ausschließlicher Glukokortikoidtherapie (Prednisolon und Dexamethason) entwickelten einen Diabetes mellitus, wobei die eine durch Reduktion der Dexamethasondosis durch Applikation nur jeden zweiten Tag in Remission ging und die andere mit Insulin gut eingestellt werden konnte. Fünf Jahre nach Erstvorstellung zeigten sich auch diese beiden Katzen unter der Therapie mit Glukokortikoiden klinisch stabil. Ein Absetzen der immunsuppressiven Medikamente war bei diesen drei Katzen nicht möglich (16). Bei einer Katze mit immunvermittelter Aplasie der Erythropoese und Megakaryozyten wurden in der akuten Phase IVhIG eingesetzt und gut vertragen (122).

methasondosis durch Applikation nur jeden zweiten Tag in Remission ging und die andere mit Insulin gut eingestellt werden konnte. Fünf Jahre nach Erstvorstellung zeigten sich auch diese beiden Katzen unter der Therapie mit Glukokortikoiden klinisch stabil. Ein Absetzen der immunsuppressiven Medikamente war bei diesen drei Katzen nicht möglich (16). Bei einer Katze mit immunvermittelter Aplasie der Erythropoese und Megakaryozyten wurden in der akuten Phase IVhIG eingesetzt und gut vertragen (122).

Immunvermittelte Glomerulopathie

Zur immunsuppressiven Therapie einer Glomerulonephritis gibt es keine kontrollierten Studien. Orientierung zur Behandlung bieten die Consensus Recommendations der International Renal Society (50). Eine immunsuppressive Therapie wird bei Hunden empfohlen, die – vor allem gemessen an einer Proteinurie – unter einer schwerwiegenden und progressiven Glomerulopathie leiden, deren immunvermittelte Pathogenese durch eine Biopsie unterstützt wird und bei denen keine identifizierbaren Kontraindikationen wie Infektionen nachgewiesen werden können. Die Wahl des Immunsuppressivums sollte sich nach der Schwere der Erkrankung sowie der Progression richten. Hunde mit nachgewiesener immunvermittelter Glomerulopathie, bei denen eine starke Proteinurie, eine Hypoalbuminämie bis hin zum nephrotischen Syndrom oder eine progressive Azotämie vorliegen, sind auf schnell wirksame Medikamente angewiesen. Der Einsatz von Glukokortikoiden ist jedoch umstritten. Ihr alleinige Anwendung birgt ein hohes Risiko an relevanten Nebenwirkungen (u. a. Verstärkung der Hypertension, erhöhtes Risiko für Harntraktinfektionen, Förderung der Proteinurie), weshalb sie möglichst in Kombinationstherapien eingesetzt werden sollten. Außerdem sollte die Dosis schnellstmöglich auf die minimal wirksame Dosis reduziert werden. Die Behandlung mit Glukokortikoiden kann jedoch bei multisystemischen immunvermittelten Erkrankungen (Kombination mit IMHA, begleitende Polyarthrit) sinnvoll sein. Interessanterweise sieht ein Großteil der Autoren der Consensus Recommendations nach eigenen Einschätzungen und Erfahrungen MMF aufgrund seiner schnellen Wirkung und des vergleichsweise geringen Nebenwirkungspotenzials als Mittel der ersten Wahl für eine schnell fortschreitende bzw. perakute immunvermittelte glomeruläre Erkrankung (50).

Immunvermittelte Polyarthrit

Klassische Anzeichen einer Polyarthrit sind wechselnde Lahmheiten und in der Regel mehrere (per Definition mindestens fünf) geschwollene bzw. entzündete Gelenke. Sofern die Untersuchung der Synovia eine steril-eitrige Entzündung ergibt und sich keine infektiösen oder nichtinfektiösen Auslöser nachweisen lassen, ist von einer immunvermittelten Polyarthrit auszugehen (42 [Übersicht]). Die immunvermittelte Polyarthrit kann durch verschiedene immunsuppressive Medikamente nach Ausschluss insbesondere der infektiösen Agenzien behandelt werden. Bis zum Erhalt

der Ergebnisse bezüglich der Infektionserkrankungen wird eine Therapie mit Doxycyclin empfohlen (42). Ein Vorteil dieser antibiotischen Therapie ist neben der guten Wirksamkeit gegen Erreger wie Anaplasmen, Ehrlichien und Borrelien der immunmodulatorische Effekt. Unter Umständen kann auch Prednisolon in antiinflammatorischer Dosis eingesetzt und diese Dosis bei fehlendem Nachweis von Infektionserregern erhöht werden (42).

Rhoades et al. (87) therapierten jeweils 10 Hunde randomisiert mit 1 mg/kg Prednisolon zweimal täglich oder Ciclosporin 5 mg/kg zweimal täglich. Die Effizienz der Behandlung war für beide Gruppen gleich mit jeweils sieben von 10 Hunden, die gut auf die Therapie ansprachen. Die Patienten der Glukokortikoid-Gruppe zeigten die gängigen Nebenwirkungen wie Polyurie und Polydipsie, während bei zwei Hunden unter Ciclosporintherapie eine disseminierte Infektion auftrat (87). In einer retrospektiven Studie mit 39 Hunden mit immunvermittelter Polyarthritiden wurden unterschiedlichste Therapien beschrieben. Hierzu gehörte Prednisolon in antiinflammatorischen und immunsuppressiven Dosen allein oder in der Kombination mit Levamisol (5 mg/kg alle 2 Tage), Azathioprin (2 mg/kg für die ersten 7 Tage, dann Reduktion auf alle 2 Tage über 8 Wochen), Cyclophosphamid (50 mg/m² einmal täglich über 7 Tage, dann alle 2 Tage) oder Ciclosporin (5 mg/kg einmal täglich). Die Therapieerfolge differierten zwischen den Gruppen nicht (24). Die Tierzahlen je Gruppe waren jedoch klein, sodass sich aus dieser Datenanalyse keine Therapieempfehlung ableiten lässt. Die mit Ciclosporin behandelten Hunde dieser Studien benötigten eine ergänzende immunsuppressive Therapie mit Prednisolon (24). Vermutlich war die Dosis mit 5 mg/kg einmal täglich im Gegensatz zu der von Rhoades et al. (87) praktizierten zweimal täglichen Gabe zu gering. Leflunomid führte in einer retrospektiven Studie in einer Dosierung von ca. 2–4 mg/kg einmal täglich zu einer vollständigen klinischen Remission bei acht von 14 Hunden, zu einer deutlichen Verbesserung

bei fünf Hunden und zu einer minimalen Verbesserung bei einem Hund (25).

Schlussfolgerung

Glukokortikoide sind bei den meisten immunvermittelten Erkrankungen Mittel der ersten Wahl. Sie besitzen ein sehr weites Wirkungsspektrum, aber auch Nebenwirkungsspektrum. Da bei primären immunvermittelten Erkrankungen (d. h. nach Ausschluss unter anderem von Vektoren übertragenen Erkrankungen) jedoch häufig eine Langzeittherapie notwendig ist, erscheinen Kombinationstherapien mit steroidarmen Präparaten oder lokal wirksamen Wirkstoffen sinnvoll. Ciclosporin und Azathioprin kommen häufig im Rahmen der Langzeittherapie beim Hund zur Anwendung. Bei einer Therapie mit Azathioprin empfehlen sich Laboruntersuchungen insbesondere zur Kontrolle des Blutbilds und der Leberenzymaktivität. Für die akute Therapie kann bei Hunden mit immunvermittelter Thrombozytopenie auch Vincristin eingesetzt werden. Mycophenolat-Mofetil ist ein schnell wirksames Immunsuppressivum, was ebenfalls zur Langzeittherapie beim Hund dienen kann. Bei der Behandlung von Katzen ist vor allem Ciclosporin eine gut wirksame Ergänzung oder Ersatz für Glukokortikoide.

Interessenkonflikt

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Abelson AL, Shelton GD, Whelan MF, Cornejo L, Shaw S, O'Toole TE. Use of mycophenolate mofetil as a rescue agent in the treatment of severe generalized myasthenia gravis in three dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2009; 19 (4): 369–374.
- Ackermann AL, May ER, Frank LA. Use of mycophenolate mofetil to treat immune-mediated skin disease in 14 dogs – a retrospective evaluation. *Vet Dermatol* 2017; 28 (2): 195–e44.
- Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, Gröne A, Steffan J, Strehlau G, Gaschen F. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2006; 20 (2): 239–244.
- Archer TM, Boothe DM, Langston VC, Fellman CL, Lunsford KV, Mackin AJ. Oral cyclosporine treatment in dogs: a review of the literature. *J Vet Intern Med* 2014; 28 (1): 1–20.
- Archer TM, Stokes JV, Kumari E, Fellman C, Thomason J, Haraschak J, Wills R, Pinchuk L, Mackin A. In vivo effects of aspirin and cyclosporine on regulatory T cells and T-cell cytokine production in healthy dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 2018; 197: 63–68.
- Atopica. Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels Atopica® 50mg, Ciclosporin, Weichkapseln für Hunde. 2008.
- Atopica. Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels Atopica® 100mg/ml Lösung zum Eingeben für Katzen. 2011.
- Bacek LM, Macintire DK. Treatment of primary immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in two cats. *J Vet Emerg Crit Care* 2011; 21 (1): 45–49.
- Balog K, Huang AA, Sum SO, Moore GE, Thompson C, Scott-Moncrieff JC. A prospective randomized clinical trial of vincristine versus human intravenous immunoglobulin for acute adjunctive management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27 (3): 536–541.
- Barnoon I, Shamir MH, Aroch I, Bdolah-Abram T, Srugo I, Konstantin L, Chai O. Retrospective evaluation of combined mycophenolate mofetil and prednisone treatment for meningoencephalomyelitis of unknown etiology in dogs: 25 cases (2005–2011). *J Vet Emerg Crit Care* 2016; 26 (1): 116–124.
- Barrs VR, Martin P, Beatty JA. Antemortem diagnosis and treatment of toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. *Aust Vet J* 2006; 84 (1–2): 30–35.
- Barth T, Mischke R, Nolte I. Cyclosporin A in aplastic anemia in dogs: first results. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1997; 110 (2): 60–67.
- Beatty J, Barrs V. Acute toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. *Aust Vet J* 2003; 81 (6): 339.
- Beccati M, Martini V, Comazzi S, Fanton N, Cornegliani L. Lymphocyte subpopulations and Treg cells in dogs with atopic dermatitis receiving cyclosporin therapy: a prospective study. *Vet Dermatol* 2016; 27 (1): 17–25.
- Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. Treatment of severe immune-mediated thrombocytopenia with human IV immunoglobulin in 5 dogs. *J Vet Intern Med* 2007; 21 (4): 694–699.
- Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. Presumed primary immune-mediated thrombocytopenia in four cats. *J Feline Med Surg* 2008; 10 (5): 495–500.
- Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of human intravenous immunoglobulin for the acute management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23 (5): 1071–1078.
- Black V, Adamantos S, Barfield D, Tasker S. Feline non-regenerative immune-mediated anaemia: features and outcome in 15 cases. *J Feline Med Surg* 2016; 18 (8): 597–602.
- Blackwood L, German AJ, Stell AJ, O'Neill T. Multicentric lymphoma in a dog after cyclosporine therapy. *J Small Anim Pract* 2004; 45 (5): 259–262.
- Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 1996; 36 (4): 315–324.
- Canonne AM, Bolen G, Peeters D, Billen F, Clercx C. Long-term follow-up in dogs with idiopathic eosinophilic bronchopneumopathy treated with inhaled steroid therapy. *J Small Anim Pract* 2016; 57 (10): 537–542.
- Carr AP, Panciera DL, Kidd L. Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *J Vet Intern Med* 2002; 16 (5): 504–549.
- Chirek A, Silaghi C, Pfister K, Kohn B. Granulocytic anaplasmosis in 63 dogs: clinical signs, laboratory results, therapy and course of disease. *J Small Anim Pract* 2018; 59 (2): 112–120.
- Clements DN, Gear RN, Tattersall J, Carmichael S, Bennett D. Type I immune-mediated polyarthritis in dogs: 39 cases (1997–2002). *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224 (8): 1323–1327.
- Colopy SA, Baker TA, Muir P. Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006–2008). *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236 (3): 312–318.
- Cooper SA, Huang AA, Raskin RE, Weng HY, Scott-Moncrieff JC. Clinical data, clinicopathologic findings and outcome in dogs with amegakaryocytic thrombocytopenia and primary immune-mediated thrombocytopenia. *J Small Anim Pract* 2016; 57 (3): 142–147.
- Cummings FO, Rizzo SA. Treatment of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia with mycophenolate mofetil versus cyclosporine in dogs. *J Small Anim Pract* 2017; 58 (2): 96–102.
- Cyclavance. Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels Cyclavance® 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hunde, Ciclosporin 2014.
- Dandrieux JR, Noble PJ, Scase TJ, Cripps PJ, German AJ. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007–2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013; 242 (12): 1705–1714.
- Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Fletcher DJ, Harb-Hauser MF, Levine JM, Badgley BL, Olby NJ, Shelton GD. Mycophenolate mofetil treatment in dogs with serologically diagnosed acquired myasthenia gravis: 27 cases (1999–2008). *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236 (6): 664–668.
- Dye TL, Diehl KJ, Wheeler SL, Westfall DS. Randomized, controlled trial of budesonide and prednisone for the treatment of idiopathic inflammatory bowel disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27 (6): 1385–1391.
- Evans NA, Walker JM, Manchester AC, Bach JF. Acute respiratory distress syndrome and septic shock in a cat with disseminated toxoplasmosis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2017; 27 (4): 472–478.
- Favrot C, Reichmuth P, Olivry T. Treatment of canine atopic dermatitis with azathioprine: a pilot study. *Vet Rec* 2007; 160 (15): 520–521.
- Fenty RK, Delaforcade AM, Shaw SE, O'Toole TE. Identification of hypercoagulability in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia by means of thromboelastography. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 238 (4): 463–467.
- Fukushima K, Eguchi N, Ohno K, Kanemoto H, Takahashi M, Igarashi H, Ohmi A, Nakashima K, Tsujimoto H. Efficacy of leflunomide for treatment of refractory inflammatory colorectal polyps in 15 Miniature Dachshunds. *J Vet Med Sci* 2016; 78 (2): 265–269.
- Galler A, Shibly S, Bilek A, Hirt RA. Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *J Small Anim Pract* 2013; 54 (10): 531–536.
- Gerber B, Steger A, Hässig M, Glaus TM. Use of human intravenous immunoglobulin in dogs with primary immune mediated hemolytic anemia. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2002; 144 (4): 180–185.
- Gershwin LJ. Current and newly emerging autoimmune diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2018; 48 (2): 323–338.
- Giudice E, Giannetto C, Gianesella M. Effect of desmopressin on immune-mediated haemorrhagic disorders due to canine monocytic ehrlichiosis: a preliminary study. *J Vet Pharmacol Ther* 2010; 33 (6): 610–614.
- Goggs R, Dennis SG, Di Bella A, Humm KR, McLauchlan G, Mooney C, Ridyard A, Tappin S, Walker D, Warman S, Whitley NT, Brodbelt DC, Chan DL. Predicting Outcome in dogs with Primary Immune-Mediated

- Hemolytic Anemia: Results of a Multicenter Case Registry. *J Vet Intern Med* 2015; 29 (6): 1603–1610.
41. Goggs R, Wiinberg B, Kjelgaard-Hansen M, Chan DL. Serial assessment of the coagulation status of dogs with immune-mediated haemolytic anaemia using thromboelastography. *Vet J* 2012; 191 (3): 347–353.
 42. Goldstein RE, Lappin MR. Infectious causes of Polyarthritits in Dogs. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. Bonagura JD, Twedt DC, eds. Philadelphia: Saunders 2014; 1224–1228.
 43. Graham-Mize C, Rosser E. Bioavailability and activity of prednisone and prednisolone in the feline patient. *Vet Dermatol* 2004; 15 (Suppl. 1): 9–10.
 44. Gregory CR. Immunosuppressive Agents. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. Bonagura JD, Twedt DC, eds. Philadelphia: Saunders 2014; 268–274.
 45. Hamzianpour N, Chan DL. Thromboelastographic assessment of the contribution of platelets and clotting proteases to the hypercoagulable state of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2016; 26 (2): 295–299.
 46. Hann L, Brown DC, King LG, Callan MB. Effect of duration of packed red blood cell storage on morbidity and mortality in dogs after transfusion: 3,095 cases (2001–2010). *J Vet Intern Med* 2014; 28 (6): 1830–1837.
 47. Hardie RJ, Gregory SP, Tomlin J, Sturgeon C, Lipscomb V, Ladlow J. Cyclosporine treatment of anal furunculosis in 26 dogs. *J Small Anim Pract* 2005; 46 (1): 3–9.
 48. Harkin KR, Phillips D, Wilkerson M. Evaluation of azathioprine on lesion severity and lymphocyte blastogenesis in dogs with perianal fistulas. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007; 43 (1): 21–26.
 49. Hauck V, Hügli P, Meli ML, Rostaer A, Fischer N, Hofmann-Lehmann R, Favrot C. Increased numbers of FoxP3-expressing CD4+ CD25+ regulatory T cells in peripheral blood from dogs with atopic dermatitis and its correlation with disease severity. *Vet Dermatol* 2016; 27 (1): 26–e9.
 50. IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup, Segev G, Cowgill LD, Heiene R, Labato MA, Polzin DJ. Consensus recommendations for immunosuppressive treatment of dogs with glomerular disease based on established pathology. *J Vet Intern Med* 2013, 27 (S1): S55–S59.
 51. Jans HE, Armstrong PJ, Price GS. Therapy of immune mediated thrombocytopenia. A retrospective study of 15 dogs. *J Vet Intern Med* 1990; 4 (1): 4–7.
 52. Johnson V, Dow S. Management of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. Bonagura JD, Twedt DC, eds. Philadelphia: Saunders 2014; 275–279.
 53. Jordan HL, Grindem CB, Breitschwerdt EB. Thrombocytopenia in cats: a retrospective study of 41 cases. *J Vet Intern Med* 1993; 7 (5): 261–265.
 54. Keppel KE, Campbell KL, Zuckermann FA, Greeley EA, Schaeffer DJ, Husmann RJ. Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 123 (3–4): 337–344.
 55. Kohn B, Linden T, Leibold W. Platelet-bound antibodies detected by a flow cytometric assay in cats with thrombocytopenia. *J Feline Med Surg* 2006; 8 (4): 254–260.
 56. Kohn B, Weingart C, Eckmann V, Ottenjann M, Leibold W. Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy, and outcome (1998–2004). *J Vet Intern Med* 2006; 20 (1): 159–166.
 57. Lappin MR, VanLare KA, Seewald W, Roycroft LM, Scorza AV, King S, Roberts ES. Effect of oral administration of cyclosporine on *Toxoplasma gondii* infection status of cats. *Am J Vet Res* 2015; 76 (4): 351–357.
 58. Last RD, Suzuki Y, Manning T, Lindsay D, Galipeau L, Whitbread TJ. A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. *Vet Dermatol* 2004; 15 (3): 194–198.
 59. Leemans J, Kirschvink N, Clercx C, Snaps F, Gustin P. Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *Vet J* 2012; 192 (1): 41–48.
 60. Legnani S, Pantchev N, Forlani A, Zini E, Schares G, Balzer J, Rocchianca P, Ferri F, Zanna G. Emergence of cutaneous neoplasia in a dog receiving immunosuppressive therapy: molecular identification and management. *Vet Dermatol* 2016; 27 (1): 49–e14.
 61. Lockwood SL, Schick AE, Lewis TP, Newton H. Investigation of subclinical bacteriuria in cats with dermatological disease receiving long-term glucocorticoids and/or ciclosporin. *Vet Dermatol* 2018; 29 (1): 25–e12.
 62. Magaña A, Sánchez F, Villa K, Rivera L, Morales E. Systemic neoplasia in a dog treated for immune-mediated thrombocytopenia and hemolytic anemia. *Vet Clin Pathol* 2015; 44 (4): 592–596.
 63. Mangels, C. Unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Anwendung von Cyclosporin A (Atopica®) bei Hund und Katze. Dissertation, Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2012.
 64. Mason N, Duval D, Shofer FS, Giger U. Cyclophosphamide exerts no beneficial effect over prednisone alone in the initial treatment of acute immune-mediated hemolytic anemia in dogs: a randomized controlled clinical trial. *J Vet Intern Med* 2003; 17 (2): 206–212.
 65. McAtee BB, Cummings KJ, Cook AK, Lidbury JA, Heseltine JC, Willard MD. Opportunistic invasive cutaneous fungal infections associated with administration of cyclosporine to dogs with immune-mediated disease. *J Vet Intern Med* 2017; 31 (6): 1724–1729.
 66. McKeage K, Goa KL. Budesonide (Entocort EC Capsules): a review of its therapeutic use in the management of active Crohn's disease in adults. *Drugs* 2002; 62 (15): 2263–2282.
 67. Mellett AM, Nakamura RK, Bianco D. A prospective study of clopidogrel therapy in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med* 2011; 25 (1): 71–75.
 68. Miller J, Popiel J, Chełmońska-Soyta A. Humoral and Cellular Immune Response in Canine Hypothyroidism. *J Comp Pathol* 2015; 153 (1): 28–37.
 69. Morassi A, Bianco D, Park E, Nakamura RK, White GA. Evaluation of the safety and tolerability of rivaroxaban in dogs with presumed primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care* 2016; 26 (4): 488–494.
 70. Morris TA, Marsh JJ, Konopka R, Pedersen CA, Chiles PG. Anti-thrombotic efficacies of enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in venous thromboembolism. *Thromb Res* 2000; 100 (3): 185–194.
 71. Nam HS, McAnulty JF, Kwak HH, Yoon BI, Hyun C, Kim WH, Woo HM. Gingival overgrowth in dogs associated with clinically relevant cyclosporine blood levels: observations in a canine renal transplantation model. *Vet Surg* 2008; 37 (3): 247–253.
 72. Namikawa K, Maruo T, Honda M, Hirata H, Lynch J, Madaram H. Gingival overgrowth in a dog that received long-term cyclosporine for immune-mediated hemolytic anemia. *Can Vet J* 2012; 53 (1): 67–70.
 73. Navarro C, Séguy L, Vila M, Birckel P. Bioequivalence study between two formulations of ciclosporin A (Cyclavance® oral solution and Atopica® soft capsules) following a single oral administration to dogs. *BMC Vet Res* 2016; 12: 54. doi: 10.1186/s12917-016-0669-9.
 74. Neel JA, Birkenheuer AJ, Grindem CB. Thrombocytopenia. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. Bonagura JD, Twedt DC, eds. Philadelphia: Saunders 2014; 280–286.
 75. Oggier D, Tomsa K, Mevissen M, Glaus T. Efficacy of the combination of glucocorticoids, mycophenolate-mofetil and human immunoglobulin for the therapy of immune mediated haemolytic anaemia in dogs. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2018; 160 (3): 171–178.
 76. Olivry T, Bizikova P. A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008–2011 update. *Vet Dermatol* 2013; 24 (1): 97–117.
 77. O'Marra SK, Delaforcade AM, Shaw SP. Treatment and predictors of outcome in dogs with immune-mediated thrombocytopenia. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 238 (3): 346–352.
 78. Optimmune. Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels Optimmune® 2,0mg/g Augensalbe, Ciclosporin. 2016.
 79. Palmeiro BS. Cyclosporine in veterinary dermatology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013; 43 (1): 153–171.
 80. Panek CM, Nakamura RK, Bianco D. Use of enoxaparin in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia: 21 cases. *J Vet Emerg Crit Care* 2015; 25 (2): 273–277.

81. Park HJ, Kim JW, Song KH, Seo KW. Application of vincristine-loaded platelet therapy in three dogs with refractory immune-mediated thrombocytopenia. *J Vet Sci* 2015; 16 (1): 127–130.
82. Piek CJ, Brinkhof B, Teske E, Rothuizen J, Dekker A, Penning LC. High intravascular tissue factor expression in dogs with idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 144 (3–4): 346–354.
83. Piek CJ, Junius G, Dekker A, Schrauwen E, Slappendel RJ, Teske E. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22 (2): 366–373.
84. Piek CJ, van Spil WE, Junius G, Dekker A. Lack of evidence of a beneficial effect of azathioprine in dogs treated with prednisolone for idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective cohort study. *BMC Vet Res* 2011; 7: 15. doi: 10.1186/1746-6148-7-15.
85. Pierce KE Jr, Wilkie DA, Gemensky-Metzler AJ, Curran PG, Townsend WM, Petersen-Jones SM, Bartoe JT. An association between systemic cyclosporine administration and development of acute bullous keratopathy in cats. *Vet Ophthalmol* 2016; 19 (Supplement 1): 77–85.
86. Pietra M, Fracassi F, Diana A, Gazzotti T, Bettini G, Peli A, Morini M, Pagliuca G, Roncada P. Plasma concentrations and therapeutic effects of budesonide in dogs with inflammatory bowel disease. *Am J Vet Res* 2013; 74 (1): 78–83.
87. Rhoades AC, Vernau W, Kass PH, Herrera MA, Sykes JE. Comparison of the efficacy of prednisone and cyclosporine for treatment of dogs with primary immune-mediated polyarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2016 15; 248 (4): 395–404.
88. Roberts ES, Speranza C, Friberg C, Griffin C, Steffan J, Roycroft L, King S. Confirmatory field study for the evaluation of ciclosporin at a target dose of 7.0 mg/kg (3.2 mg/lb) in the control of feline hypersensitivity dermatitis. *J Feline Med Surg* 2016; 18 (11): 889–897.
89. Roberts ES, Tapp T, Trimmer A, Roycroft L, King S. Clinical efficacy and safety following dose tapering of ciclosporin in cats with hypersensitivity dermatitis. *J Feline Med Surg* 2016; 18 (11): 898–905.
90. Rozanski EA, Callan MB, Hughes D, Sanders N, Giger U. Comparison of platelet count recovery with use of vincristine and prednisone or prednisone alone for treatment for severe immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220 (4): 477–481.
91. Rychlik A, Kołodziejaska-Sawerska A, Nowicki M, Szweđa M. Clinical, endoscopic and histopathological evaluation of the efficacy of budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease in dogs. *Pol J Vet Sci* 2016; 19 (1): 159–164.
92. Sato M, Veir JK, Legare M, Lappin MR. A retrospective study on the safety and efficacy of leflunomide in dogs. *J Vet Intern Med* 2017; 31 (5): 1502–1507.
93. Schultze AE. Interpretation of canine leukocyte responses. In: Schalm's Veterinary Hematology, 6th edn. Weiss DJ, Wardrop KJ, eds. Ames: Wiley-Blackwell 2010; 321–334.
94. Slovak JE, Rivera SM, Hwang JK, Court MH, Villarino NF. Pharmacokinetics of mycophenolic acid after intravenous administration of mycophenolate mofetil to healthy cats. *J Vet Intern Med* 2017; 31 (6): 1827–1832.
95. Sporimune®. Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels Sporimune® 50 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hunde und Katzen. 2016.
96. Spurlock NK, Prittie JE. A review of current indications, adverse effects, and administration recommendations for intravenous immunoglobulin. *J Vet Emerg Crit Care* 2011; 21 (5): 471–483.
97. Stein TJ, Pellin M, Steinberg H, Chun R. Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010; 46 (6): 413–417.
98. Stokol T, Blue JT. Pure red cell aplasia in cats: 9 cases (1989–1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214 (1): 75–79.
99. Swann JW, Garden OA. Novel immunotherapies for immune-mediated haemolytic anaemia in dogs and people. *Vet J* 2016; 207 (1): 13–19.
100. Swann JW, Skelly BJ. Evaluation of immunosuppressive regimens for immune-mediated haemolytic anaemia: a retrospective study of 42 dogs. *J Small Anim Pract* 2011; 52 (7): 353–358.
101. Swann JW, Skelly BJ. Systematic review of evidence relating to the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27 (1): 1–9.
102. Swann JW, Skelly BJ. Systematic review of prognostic factors for mortality in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med* 2015; 29 (1): 7–13.
103. Swann JW, Szladovits B, Glanemann B. Demographic characteristics, survival and prognostic factors for mortality in cats with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med* 2016; 30 (1): 147–156.
104. Swann JW, Woods K, Wu Y, Glanemann B, Garden OA. Characterisation of the immunophenotype of dogs with primary immune-mediated haemolytic anaemia. *PLoS One* 2016; 11 (12): e0168296.
105. Thomason J, Archer T, Wills R, Press S, Mackin A. The effects of cyclosporine and aspirin on platelet function in normal dogs. *J Vet Intern Med* 2016; 30 (4): 1022–1230.
106. Trotman TK, Phillips H, Fordyce H, King LG, Morris DO, Giger U. Treatment of severe adverse cutaneous drug reactions with human intravenous immunoglobulin in two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42 (4): 312–320.
107. Valenciano AC, Decker LS, Cowell RL. Interpretation of feline leukocyte responses. In: Schalm's Veterinary Hematology, 6th edn. Weiss DJ, Wardrop KJ, eds. Ames: Wiley-Blackwell 2010; 335–344.
108. Viviano KR. Update on immunosuppressive therapies for dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013; 43 (5): 1149–1170.
109. Viviano KR, Webb JL. Clinical use of cyclosporine as an adjunctive therapy in the management of feline idiopathic pure red cell aplasia. *J Feline Med Surg* 2011; 13 (12): 885–895.
110. Volkman M, Hepworth MR, Ebner F, Rausch S, Kohn B, Hartmann S. Frequencies of regulatory T cells in the peripheral blood of dogs with primary immune-mediated thrombocytopenia and chronic enteropathy: a pilot study. *Vet J* 2014; 202 (3): 630–633.
111. Wallisch K, Trepanier LA. Incidence, timing, and risk factors of azathioprine hepatotoxicosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 513–518.
112. Wang A, Smith JR, Creevy KE. Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). *J Small Anim Pract* 2013; 54 (8): 399–404.
113. Webb JA, Keller SL, Southorn EP, Armstrong J, Allen DG, Peregrine AS, Dubey JP. Cutaneous manifestations of disseminated toxoplasmosis in an immunosuppressed dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41 (3): 198–202.
114. Weinkle TK, Center SA, Randolph JE, Warner KL, Barr SC, Erb HN. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993–2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226 (11): 1869–1880.
115. West LD, Hart JR. Treatment of idiopathic immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in five dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2014; 24 (2): 226–231.
116. Whelan MF, O'Toole TE, Chan DL, Rozanski EA, DeLaforcade AM, Crawford SL, Cotter SM. Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care* 2009; 19 (2): 158–164.
117. Whitley NT, Day MJ. Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J Small Anim Pract* 2011; 52 (2): 70–85.
118. Wong MA, Hopkins AL, Meeks JC, Clarke JD. Evaluation of treatment with a combination of azathioprine and prednisone in dogs with meningoencephalomyelitis of undetermined etiology: 40 cases (2000–2007). *J Am Vet Med Assoc* 2010; 237 (8): 929–935.
119. Woolcock AD, Keenan A, Cheung C, Christian JA, Moore GE. Thrombocytosis in 715 dogs (2011–2015). *J Vet Intern Med* 2017; 31 (6): 1691–1699.
120. Woolcock AD, Wang A, Haley A, Kent M, Creevy KE, Platt SR. Treatment of canine meningoencephalomyelitis of unknown aetiology with mycophenolate mofetil and corticosteroids: 25 cases (2007–2012). *Vet Med Sci* 2016; 2 (2): 125–135.

121. Yau VK, Bianco D. Treatment of five haemodynamically stable dogs with immune-mediated thrombocytopenia using mycophenolate mofetil as single agent. *J Small Anim Pract* 2014; 55 (6): 330–333.
122. Zini E, Hauser B, Meli ML, Glaus TM. Immune-mediated erythroid and megakaryocytic aplasia in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230 (7): 1024–1027.
123. Zoia A, Drigo M. Association between pancreatitis and immune-mediated haemolytic anaemia in cats: a cross-sectional study. *J Comp Pathol* 2017; 156 (4): 384–388.



ATF-anerkannte Fortbildung

Fragen zum Artikel: J. Rieder; R. Mischke: „Immunsuppressive Therapie bei Hunden und Katzen“

1. Warum wird bei einer Immunsuppression mit Glukokortikoiden Katzen besser Prednisolon als Prednison verabreicht?

- a) Die verfügbaren Präparate erlauben bei Prednisolon eine genauere Dosierung.
- b) Prednisolon verursacht bei Katzen weniger Nebenwirkungen.
- c) Resorption von Prednison und seine Metabolisierung in die aktive Form Prednisolon scheinen bei der Katze beeinträchtigt zu sein.
- d) Prednison hat durch seine deutlich längere Halbwertszeit den Vorteil einer weniger häufig erforderlichen Tabletteneingabe.

2. Auf welchem Mechanismus beruht die Wirkung von Ciclosporin?

- a) Purinantagonismus
- b) Calcineurin-Inhibition
- c) Blockierung des Glukokortikoidrezeptors
- d) Bindung des Fc-Rezeptors

3. Welche beiden Immunsuppressiva sind schnell wirksam?

- a) Ciclosporin und Mycophenolat-Mofetil
- b) Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil
- c) Mycophenolat-Mofetil und humane Immunglobuline
- d) Humane Immunglobuline und Azathioprin

4. Welche Befunde wurden bei Hunden mit immunvermittelter Thrombozytopenie als negative prognostische Kriterien ermittelt?

- a) Meläna und erhöhte Harnstoffkonzentration im Blut
- b) Rezidivierende Hyperglykämie und Durchfall
- c) Hautrötung und erhöhter Hämatokrit
- d) Erhöhte Bilirubinkonzentration und Erbrechen

5. Für welchen Wirkstoff gibt es für Hunde und Katzen zugelassene Präparate?

- a) Ciclosporin
- b) Azathioprin
- c) Humane Immunglobuline
- d) Mycophenolat-Mofetil

6. Ab welcher Prednisolon-Tagesdosis kann von einer immunsuppressiven Wirkung ausgegangen werden?

- a) 0,5 mg/kg
- b) 1 mg/kg
- c) 2 mg/kg
- d) 3 mg/kg

7. Welche zusätzliche Medikation empfiehlt sich zur Behandlung von Hunden mit schwerwiegender und refraktärer immunvermittelter Thrombozytopenie?

- a) Budenosid
- b) Tacrolimus
- c) Chlorambucil
- d) Vincristin

8. Bei einem Patienten unter Ketokonazolbehandlung ist eine immunsuppressive Therapie erforderlich. Für welchen Wirkstoff sind Wechselwirkungen belegt?

- a) Prednisolon
- b) Cyclophosphamid
- c) Azathioprin
- d) Ciclosporin

9. Welche(r) Laborparameter sollte(n) bei einer Behandlung mit Azathioprin überwacht werden?

- a) Harnstoff und Kreatinin
- b) Blutbild und Aktivität der Leberenzyme
- c) Glukose
- d) Triglyzeride

ACHTUNG, NEUE BEDINGUNGEN

Mit dem Wechsel des Schattauer Verlages zur Thieme Verlagsgruppe endete zum Jahreswechsel 2017 unser Angebot einer Online-gestützten Teilnahme an den ATF-anerkannten Fortbildungsmodulen der *Tierärztlichen Praxis*.

Bitte kreuzen Sie auf einem Ausdruck des Fragebogens die richtigen Antworten eindeutig an, tragen Sie unten Ihren Namen ein und senden Sie den eingescannten Fragebogen per E-Mail an atf@schattauer.de.

Pro Frage trifft nur eine Antwort zu. Bei richtiger Beantwortung von 80% der Fragen gilt das Modul als bestanden. Sie erhalten dann Ihre Teilnahmebestätigung per E-Mail. Zur Anerkennung der Fortbildung von einer Stunde reichen Sie einen Ausdruck der Bestätigung über die erfolgreiche Teilnahme bei Ihrer Landestierärztekammer ein.

Teilnahmeschluss für dieses Modul ist der 25. April 2019.

Fortbildungsmodule älterer Ausgaben der *Tierärztlichen Praxis* stehen bis auf Weiteres zur Online-Beantwortung unter www.schattauer-atf.de zur Verfügung.

10. Wie hoch sollte der Ciclosporinspiegel im Blut sein und wann sollte er gemessen werden?

- a) 100–400 ng/ml, 1 Stunde nach Tablettengabe
- b) 300–1000 ng/ml, 12 Stunden nach Tablettengabe
- c) 200–600 ng/ml, 12 Stunden nach Tablettengabe
- d) 200–600 ng/ml, 4–6 Stunden nach Tablettengabe

Name des Teilnehmers: _____