

Wirksamkeitsstudie zur Kombinationstherapie von Glukokortikoid, Mycophenolat-Mofetil und humanem Immunglobulin zur Therapie von primärer immunvermittelter hämolytischer Anämie beim Hund

D. Oggier¹, K. Tomsa², M. Mevissen³, T. Glaus⁴

¹EnnetSeeKlinik für Kleintiere AG, Hünenberg, ²VETrust AG, Küssnacht am Rigi, ³Abteilung Veterinärpharmakologie und Toxikologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, ⁴Abteilung Kardiologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

Eine idiopathische immunvermittelte hämolytische Anämie (IMHA) beim Hund zählt zu den häufigsten immunbedingten Erkrankungen mit einer hohen Mortalität. In dieser retrospektiven Studie untersuchten wir die Wirkung von Mycophenolat-Mofetil (MMF) und humanem intravenösem Immunglobulin (hIVIG) in Kombination mit Glukokortikoiden bei caninen IMHA-Patienten. Sechs Hunde wurden mit der Kombination Prednisolon/MMF behandelt (hIVIG–), bei 15 Patienten wurde zusätzlich hIVIG eingesetzt (hIVIG+). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter, Gewicht, Anzahl Bluttransfusionen oder Hämatokrit am Tag der Diagnose. Die Patienten der Gruppe hIVIG+ wiesen eine signifikant schnellere aber nur kurzfristige Erholung der Hämatokrit-Werte auf. Die 1-Jahr Überlebensrate war in beiden Gruppen ähnlich und lag mit 71.5% etwas höher als in anderen Studien. Die Zugabe von MMF zu Prednisolon bei der Behandlung von Hunden mit akuter IMHA war gut verträglich und schien den Krankheitsverlauf bei IMHA positiv zu beeinflussen. Randomisierte Studien zur Bestätigung dieser Beobachtung sind notwendig. Humanes Immunglobulin hatte nur einen geringen klinischen Nutzen und keinen Einfluss auf die Mortalität.

Schlüsselwörter: hämolytische Anämie, Mycophenolat-Mofetil, humanes Immunglobulin, Hund, Therapie

Efficacy of the combination of glucocorticoids, mycophenolate-mofetil and human immunoglobulin for the therapy of immune mediated haemolytic anaemia in dogs

Idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia (IMHA) is one of the most common immune-mediated diseases in dogs with a high mortality rate. In this retrospective study, we examined the effect of mycophenolate-mofetil (MMF) and human intravenous immunoglobulin (hIVIG) in combination with glucocorticoids on canine IMHA patients. Six dogs were treated with prednisolone and MMF (hIVIG–) and in 15 patients hIVIG was added (hIVIG+). There was no significant difference between the groups regarding age, weight, number of blood transfusions or hematocrit on the day of diagnosis. The hIVIG+ group showed a significantly faster recovery of the hematocrit, but this difference was only short-lived. The survival in the first year was similar in both groups and was with 71.5% somewhat higher than in other published studies. The addition of MMF to prednisolone for the treatment of dogs with acute IMHA was well tolerated and seemed to positively affect the course of the disease. Randomized studies are necessary to confirm this observation. Human immunoglobulin had only minimal clinical advantages and no effect on mortality.

Keywords: hemolytic anemia, mycophenolate-mofetil, human immunoglobulin, dog, therapy

<https://doi.org/10.17236/sat00151>

Eingereicht: 02.08.2017
Angenommen: 18.10.2017

Wirksamkeitsstudie zur Kombinationstherapie von Glukokortikoid, Mycophenolat-Mofetil und humanem Immunglobulin zur Therapie von primärer immun vermittelter hämolytischer Anämie beim Hund

D. Oggier et al.

Einleitung

Die idiopathische immunvermittelte hämolytische Anämie (IMHA) zählt zu den häufigsten immunbedingten Erkrankungen beim Hund. Die Mortalität von IMHA kann bis zu 70% betragen und ist vor allem in den ersten 2 Wochen nach der Diagnosestellung hoch (Grundy und Barton, 2001; Mellet et al., 2011; Piek, 2011; Swann und Skelly, 2011). Deshalb ist der Bedarf einer wirksamen Therapie, unmittelbar nach der Diagnosestellung, besonders wichtig. Der Einsatz von Glukokortikoiden (GC) in den 20er Jahren hat die Therapie von immunologischen Erkrankungen beim Menschen revolutioniert (Kruh und Foster, 2012). Eine GC-Monotherapie ist die Therapie der ersten Wahl jeder primären immunologischen Bluterkrankung und ist auch bei vielen caninen IMHA-Patienten wirksam (Piek et al., 2011). Die Zugabe verschiedener weiterer Immunsuppressiva erbrachte in bisherigen Studien keinen zusätzlichen Nutzen (Grundy und Barton, 2001; Whelan et al., 2009; Piek, 2011). Die lange Therapiedauer, suboptimales Ansprechen auf die GC-Therapie und unerwünschte Wirkungen (UAWs) aus Sicht des Besitzers rechtfertigen dennoch den Einsatz von alternativen Immunsuppressiva/Immunmodulatoren (Grundy und Barton, 2001; Whelan et al., 2009; Piek et al., 2011; Swann und Skelly, 2011).

Verschiedene Wirkstoffe wurden in den vergangenen Jahren als „steroid-sparing drugs“ bezeichnet. Deren Anwendung sollte eine Reduktion der Dosis oder sogar das frühere Absetzen von Glukokortikoiden bei vergleichbarer oder sogar besserer Wirkung ermöglichen (Kruh und Foster, 2012). In der Humanmedizin ist Mycophenolat-Mofetil (MMF), ein Ester der Mycophenolsäure (MPA), als Immunsuppressivum aus der Gruppe der Antimetaboliten in der Transplantationsmedizin fest etabliert und erlaubt eine Reduktion der GC-Dosis (Whitley und Day, 2011). MMF ist ein reversibler Inhibitor der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und blockiert die Enzymkaskade der Purinsynthese (Whitley und Day, 2011). Da die B- und T-Lymphozyten, im Unterschied zu anderen Körperzellen, auf keinen alternativen Weg der Guaninsynthese ausweichen können, werden diese stärker gehemmt. Des Weiteren induziert MMF die Apoptose von aktivierten T-Lymphozyten, was zur Elimination von Klonen führt, die auf antigene Stimulation angesprochen haben (Allison und Eugui, 2000). In der Folge reduziert MMF auch die Antikörperproduktion. Aufgrund der Verfügbarkeit einer intravenösen und oralen Formulierung sowie des raschen Eintritts einer immunsuppressiven Wirkung innerhalb von 2–4 Stunden post applikationem, ist MMF eine attraktive Option auch bei IMHA-Patienten (Whitley und Day, 2011). MMF wurde in den letzten Jahren alleine oder in Kombination mit GC bei der Therapie von verschiedenen immunologischen Erkrankungen, wie

immun vermittelter Thrombozytopenie (ITP) (Yau und Bianco, 2014), IMHA (Bacek und Macintire, 2011, Wang et al., 2013, West und Hart, 2014), immun vermittelter aplastischer Anämie (Yuki et al., 2007), subepidermaler autoimmuner Erkrankung (Ginel et al., 2010), Meningoencephalitis (Barnoon et al., 2015) sowie Myasthenia gravis (Dewey et al., 2010) bei Hund und Katzen eingesetzt. MMF wird abgesehen von den in einer Studie beschriebenen starken gastrointestinalen UAWs (West und Hart, 2014) als gut verträglich und wirksam beurteilt.

HIVIG wird in der Humanmedizin vor allem zur Substitution bei primären Hypogammaglobulinämien eingesetzt. Aber auch die Immunmodulation bei idiopathischen thrombozytopänischen Purpura, optischer Neuromyelitis oder Therapie der schwersten Form der Immunhämolyse sind anerkannte Indikationen beim Menschen (Bunn und Rosse, 2005; Elson et al., 2014). Wirksamkeitsstudien bei kaniner IMHA gibt es nur wenige. Die Studie von Gerber et al. (2002) wies darauf hin, dass die Immunglobulintherapie einen positiven Einfluss auf die Überlebensrate der IMHA-Hunde mit schwersten Verläufen hat. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Studie von Kellermann und Bruyette (1997). Andere Quellen konnten hingegen keine positive Wirkung erkennen (Grundy und Barton, 2001; Whelan et al., 2009; Spurlock und Prittie, 2011).

Basierend auf den bisherigen Daten war unsere Hypothese, dass eine Kombinationstherapie von GC, MMF und hIVIG bedeutende Vorteile gegenüber einer GC-Monotherapie bietet, welche eine schnellere Remission, eine tiefere Mortalität, eine Verkürzung der erforderlichen Dauer einer GC-Anwendung, tiefere GC-Dosis und eine geringere Rezidivrate zur Folge hat. Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es deshalb, die in der EnnetSeeKlinik für Kleintiere AG gesammelten Daten von Hunden mit IMHA, welche mit den 3 genannten Immunsuppressiva/Immunmodulanzien behandelt wurden, auszuwerten und mit der verfügbaren Literatur zu vergleichen.

Tiere, Material und Methoden

Mit Hilfe der Kliniksoftware easyVet (IFS Informationssysteme GmbH) wurden retrospektiv sämtliche Patienten mit bestätigter IMHA ermittelt, welche zwischen den Jahren 2004 bis 2014 MMF (CellCept®, Roche Pharma AG) erhalten haben.

Nachfolgende Einschlusskriterien wurden für IMHA-Patienten definiert: Hämatokrit unter 30%, positiver Autoagglutinationstest und/oder positiver Coombs' Test und/oder Sphärozytose.

Als Ausschlusskriterien galten: Behandlung mit anderen immunsuppressiven Medikamenten als GC, MMF und humanem Immunglobulin, sekundäre Ursachen für IMHA (v.a. *Babesia canis*, Neoplasien) und unzureichende medizinische Dokumentation.

Basistherapie

Alle Hunde erhielten GC in immunsuppressiver Dosis. Falls eine orale Therapie mit Prednisolon nicht möglich war, wurde initial intravenös Dexamethason eingesetzt. Die Applikation von Immunglobulinen als intravenöse Dauertropfinfusion über 4–6 Stunden wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sogleich empfohlen, jedoch aufgrund der hohen Kosten nur eingesetzt, sofern dies für den Besitzer finanziell tragbar war. Unterstützende Massnahmen in Form von intravenösen Infusionen, Magenschutzmitteln, Bluttransfusionen oder Gerinnungshemmer wurden verabreicht, falls dies aus Sicht des Kliniklers als nötig empfunden wurde. Hunde, die aus einem Risikogebiet für *B. canis*-Infektion stammten, wurden vorsorglich einmalig mit Imidocarb (6 mg/kg, s.c.) behandelt, bevor der Ausschluss einer *Babesia*-Infektion mittels PCR vorlag. Eine orale Therapie mit Prednisolon kombiniert mit MMF wurde erst begonnen, wenn der Hund zur oralen Aufnahme fähig war. Die Dosierungen aller Medikamente sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Dauer des stationären Aufenthalts richtete sich nach dem klinischen Zustand des Patienten und der Entwicklung der Blutparameter (Hämatokrit und Retikulozyten). Die Patienten wurden entlassen sobald die orale Therapie etabliert war, ein konstant steigender Hämatokrit (mindestens 18%) vorlag und der klinische Zustand als stabil bis gut beurteilt wurde.

Kontrollen

Nachkontrollen wurden 4 (3–6, d1), 12 (10–15, d2), 28 (20–35, d3), 60 (50–70, d4), 90 (80–100, d5) und > 110 (d6) Tage nach der Diagnose durchgeführt und umfassten eine detaillierte Anamnese und eine klinische und hämatologische Untersuchung (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Retikulozyten). Um die Auswirkungen von MMF auf die Leber- und Nierenfunktion zu ermitteln, wurde frühestens 7 Tage nach vollständigem Absetzen von Prednisolon eine Blutchemie durchgeführt. Die Überlebenszeit sowie allfällige Rezidive wurden aus den Krankengeschichten entnommen oder über den telefonischen Kontakt mit den Besitzern erfragt.

Therapieanpassungen

Sobald der Hämatokrit mindestens die arbiträr gewählte 24% Marke erreicht hatte, wurde die Prednisolon-Dosis schrittweise reduziert. Die tägliche Dosis wurde alle 10–14 Tage um 25% gesenkt, solange dies zu keinem Rezidiv führte (Rezidiv: ein Abfall des Hämatokrit-Wertes und/oder ein Anstieg der Retikulozytenzahl im Ver-

gleich mit der vorherigen Kontrolle). Die tiefste Dosis wurde weitere 10–14 Tage jeden 2. Tag bis zum Absetzen verabreicht. Die MMF-Therapie wurde erst nach vollständigem Absetzen von Prednisolon und nur, sofern der Hämatokrit innerhalb des Referenzbereichs und die Retikulozytenzahl < 60.000 μ blieb, angepasst. Die Dosis wurde dann alle 3–4 Wochen, um 15–25% der ursprünglichen Menge reduziert, um eine totale Therapiedauer von 4–6 Monaten zu erreichen.

Statistik

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Softwareprogramms Prism (GraphPad Software Inc.) durchgeführt. Mittels parametrischer Tests wurden zwei Gruppen verglichen, die Gruppe hIVIG +: Hunde die Prednisolon, MMF und hIVIG erhielten, mit der Gruppe hIVIG -: Hunde welche nur auf Prednisolon und MMF gesetzt wurden. Der Verlauf der Hämatokrit-Werte in einer Gruppe wurden mittels One-way ANOVA und Sidak's multiple comparisons Test verglichen; erster Zeitpunkt war der Hämatokrit-Wert vom Tag der Diagnose (d0), welcher mit den Werten der Nachkontrollen (d1, d2, d3, d4, d5, d6) verglichen wurde. Zusätzlich wurden die Hämatokrit-Werte an den verschiedenen Zeitpunkten zwischen den beiden Gruppen verglichen. Alter, Gewicht, Hämatokrit am Tag der Diagnose, Anzahl Bluttransfusionen, Beginn der oralen Therapie, Zeitpunkt der Entlassung wurden zwischen den beiden Gruppen mit einem Student's t-Test verglichen. Alle Daten sind als Mittelwert und Maximal- und Minimalwert angegeben.

Ergebnisse

Im untersuchten Zeitraum erhielten 59 Hunde für verschiedene Indikationen MMF. Bei 29 dieser Hunde war eine IMHA diagnostiziert worden. Von diesen erfüllten 21 Patienten die Einschlusskriterien. Diese Population setzte sich aus 6 Mischlingshunden, 4 Chihuahua, 2 Labradoren und jeweils einem Airdale Terrier, Beagle, Berner Sennenhund, Crain Terrier, Jagd Terrier, Jura Laufhund, Norfolk Terrier, Papillon und ein Riesenschnauzer zusammen. Sechs Hunde waren männlich, 4 männlich kastriert, 8 weiblich und 3 weiblich kastriert. Das durchschnittliche Alter betrug 5 Jahre (8 Monate –

Wirksamkeitsstudie zur Kombinationstherapie von Glukokortikoid, Mycophenolat-Mofetil und humanem Immunglobulin zur Therapie von primärer immuner vermittelter hämolytischer Anämie beim Hund

D. Oggier et al.

Tabelle 1: Dosierung der Arzneimittel in dieser Studie im Vergleich zur empfohlenen immunsuppressiven Dosierung.

Medikament	Standard Dosierung*	Dosierung in dieser Studie
Dexamethason	0.5–1 mg/kg/Tag	0.2–1.3 mg/kg/Tag
Prednisolon	bis zu 2.2 mg/kg/Tag	1.4–4.5 mg/kg/Tag
MMF	12–17 mg/kg/Tag	10–20 mg/kg/Tag
Immunglobulin	0.5–1.5 g/kg	0.26–1.6 g/kg

*Plumb's veterinary drug handbook, 7th edition

Wirksamkeitsstudie zur Kombinationstherapie von Glukokortikoid, Mycophenolat-Mofetil und humanem Immunglobulin zur Therapie von primärer immun vermittelter hämolytischer Anämie beim Hund

D. Oggier et al.

11 Jahre) und das durchschnittliche Gewicht lag bei 17.5 kg (2.6–50 kg).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhielten 6 Hunde kein hIVIG und 15 Tiere erhielten hIVIG. Elf Patienten erhielten total 14 Bluttransfusion, darunter 3 Hunde der hIVIG- Gruppe (1 Hund zweimal) und 8 Hunde der Gruppe hIVIG+ (2 Patienten je zweimal). Bei 5 Patienten konnte unmittelbar mit oraler Prednisolon und MMF Therapie begonnen werden (1 hIVIG-, 4 hIVIG+). Bei 16 Patienten wurde die orale Prednisolon- und MMF-Therapie nach 4.5 Tagen (2–7 Tage) eingeleitet. Zwanzig Patienten konnten nach 4.6 Tagen (3–7 Tage) entlassen werden, ein Patient (hIVIG-) verstarb während des stationären Aufenthalts (7. Tag). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied in Gewicht, Alter, Hämatokrit am Tag der Diagnose, Anzahl der Bluttransfusionen, Zeitpunkt des Beginns der oralen Therapie oder Zeitpunkt des Entlassens zwischen beiden Gruppen vor. Patienten der hIVIG+ Gruppe zeigten eine statistisch signifikant schnellere Erholung des Hämatokrit-Wertes ($P \leq 0.0001$ ab Zeitpunkt d2), gegenüber den Patienten der hIVIG- ($P \leq 0.0001$ ab Zeitpunkt d4). Im Vergleich beider Gruppen konnte lediglich zum Zeitpunkt d3 ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($P \leq 0.0001$) (Abb. 1).

Die GC-Dosis wurde durchschnittlich am 14. Tag, bei einem Hämatokrit von 30.4%, erstmals reduziert (7–27 Tage; Hkt 24–38%). Nach 53 Tagen konnte Prednisolon ganz abgesetzt werden (22–109 Tage). Die MMF-Therapie konnte ab dem 63. Tag (30–122 Tage)

reduziert werden und dauerte 170 Tage (41–757 Tage). Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der initialen Prednisolon-Dosis, des Zeitpunkts der Dosisreduktion von Prednisolon, des Zeitpunkts des kompletten Absetzens von Prednisolon, des Zeitpunkts der Reduktion des MMF und der Therapiedauer mit MMF vor.

Von 21 behandelten Hunden zeigten 11 Patienten eine oder mehrere UAW. Nur bei einem Patienten musste die MMF-Dosis aufgrund generalisierter Demodikose angepasst werden (Tab. 2).

Die Leber- und Nierenwerte wurden durchschnittlich 24 Tage (7–48 Tage) nach Ende der Prednisolon-Therapie kontrolliert. Dabei waren die Nierenwerte im Referenzbereich und die alkalische Phosphatase (ALP) bei 3 Patienten (2 hIVIG-, 1 hIVIG+) leichtgradig erhöht (181 U/L; 154–211 U/L). Aufgrund der geringen Stichprobenzahl wurde keine statistische Auswertung vorgenommen.

Total zeigten 4 Hunde ein Rezidiv, davon wurden 3 euthanasiert. In 2 Fällen (Rezidiv 48. und 96. Tag) hatte sich der Besitzer entschieden, entgegen Empfehlung Prednisolon und MMF abzusetzen (30. und 47. Tag, beide hIVIG+), als der Hämatokrit im Referenzbereich lag. Ein weiterer Hund (hIVIG-) zeigte ein Rezidiv am 374. Tag (nicht in 1-Jahr-Überlebensstatistik, da später als 1 Jahr nach Diagnosestellung). Dieser Hund erhielt seit dem 91. Tag keine immunsuppressive Therapie mehr. Der vierte Hund (hIVIG+) zeigte ein Rezidiv am 138. Tag, 76 Tage nach dem alle Immunsuppressiva abgesetzt worden waren. Dieser Hund konnte wieder in Remission gebracht werden, indem erneut Prednisolon in einer Dosierung von 2 mg/kg und MMF in einer Dosierung von 14 mg/kg (erst 11 Tage nach Rezidiv) vom Privattierarzt gegeben wurden. Der Patient wurde labordiagnostisch nicht weiterverfolgt, lebte nach einem Jahr jedoch noch.

Die 1-Jahr-Überlebensrate dieser 21 IMHA-Hunde betrug 71.5%, bei Hunden der Gruppe hIVIG- waren es 66.7%, bei Gruppe hIVIG+ waren es 73.3%. Sechs Hunde wurden euthanasiert (Gründe und Zeitpunkte: fehlender Therapieerfolg, 3 Hunde (1 hIVIG-, 2 hIVIG+): 7. Tag, 10. Tag, 10. Tag; Rezidiv, 2 Hunde (2 hIVIG+): 48. Tag, 96. Tag; epileptiforme Anfälle, 1 Hund (hIVIG-): 67. Tag, Zusammenhang mit IMHA nicht ersichtlich).

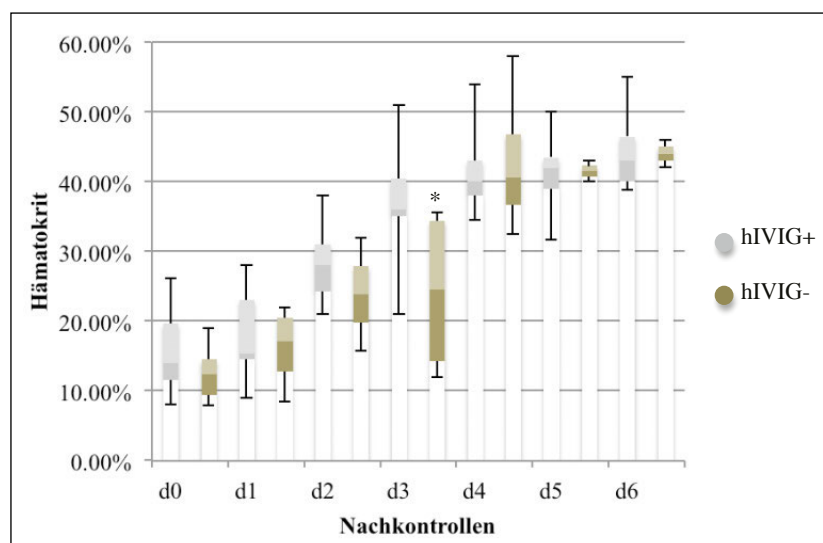


Abbildung 1: Vergleich der Entwicklung der Hämatokrit-Werte von Patienten, die mit hIVIG behandelt wurden und entsprechenden Kontrollen. Die Daten sind als Boxplot mit Quartiles \pm Whiskers dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind mit Stern (*) gekennzeichnet. Nachkontrollen: d0 (Tag der Diagnose), d1 (3–6 Tage), d2 (10–15 Tage), d3 (20–35 Tage), d4 (50–70 Tage), d5 (80–100 Tage), d6 (> 110 Tage).

Diskussion

Die Wirksamkeit von immunsupprimierenden Dosierungen von GC, als Standardtherapie der IMHA, steht

ausser Frage (Piek, 2011; Piek et al., 2011). Genauso unumstritten sind die teilweise sehr belastenden UAWs von GC in der Human- und Tiermedizin (Viviano, 2013; Waljee et al., 2016). Die (zusätzliche) Gabe anderer Immunmodulanzen/Immunsuppressiva, insbesondere von Azathioprin, Danazol, Cyclosporin, Cyclophosphamid und hIVIG, kann jedoch mangels überzeugender Daten hinsichtlich der Prognose nicht routinemässig empfohlen werden (Grundy und Barton, 2001; Whelan et al., 2009; Piek et al., 2011; Swann und Skelly, 2011). Die Resultate unserer retrospektiven Studie bestätigen, dass die routinemässige Gabe von hIVIG keine Verbesserung bezüglich der Mortalität erbringt. Demgegenüber deuten unsere Daten darauf hin, dass die Zugabe von MMF einen positiven Einfluss auf den Verlauf bei IMHA-Patienten hat. So konnte, im Vergleich mit bereits veröffentlichten Studien, ein schnelleres Ansprechen, eine kürzere Einsatzzeit von GC und eine erhöhte Überlebenszeit (> 1 Jahr) erreicht werden. Dies bei einer vergleichbaren Hospitalisationsdauer (Grundy und Barton, 2001; Whelan et al., 2009; Piek et al., 2011; Swann und Skelly, 2011; Wang et al., 2013).

Der statistisch signifikant schnellere Anstieg der Hämatokrit-Werte in der Gruppe hIVIG+ mag auf den ersten Blick als bedeutend beurteilt werden, da die Mortalität und der Therapieaufwand zu Beginn der Erkrankung am höchsten sind (Grundy und Barton, 2001; Mellet et al., 2011; Piek, 2011; Swann und Skelly, 2011). Eine ähnliche Beobachtung konnte in einer ITP-Studie von Bianco et al., 2009 gezeigt werden, bei welcher der Einsatz von hIVIG die Erholungszeit der Thrombozyten und die Hospitalisationszeit verkürzte. Allerdings konnten wir lediglich zum Zeitpunkt d3 (20–35 Tage) nach Diagnosestellung einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen; zu früheren und späteren Zeitpunkten war kein Unterschied zu beobachten. Basierend auf den vorliegenden Resultaten kann der routinemässige Einsatz von hIVIG nicht empfohlen werden. Sicher tragen auch die kleinen Fallzahlen, insbesondere in der Gruppe ohne hIVIG, dass die evaluierten Parameter zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant waren. Zudem fehlte eine Kontrollgruppe ohne MMF, weshalb unsere Resultate mit denen aus anderen Publikationen verglichen wurden. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen aus der Literatur hat grundsätzlich den systematischen Fehler, dass die Selektionskriterien der Patienten, die behandelnden Tierärzte und die Klinikumgebung variieren. Dennoch vermitteln unsere Daten nützliche neue Information, was nicht zuletzt auf unseren strengen Auswahlkriterien, einem standardisierten Protokoll und der sehr langen Verlaufskontrolle zurückzuführen ist.

Es gibt zwei Szenarien, wo der Einsatz gerechtfertigt sein könnte. Einerseits bei der Therapie von schwersten

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen (UAWs) und Therapieanpassungen.

UAW	Anzahl Patienten	GC	MMF	Anpassung der Therapie
PU/PD	7	7	7	Reduktion Prednisolon (n=2)
Polyphagie	4	4	4	keine
Hautveränderungen	4	3	4	Reduktion Prednisolon (n=1)
				Reduktion MMF (n=1; Demodex)
GIT-Probleme (Erbrechen)	3	3	3	Ranitidin/Omeprazol (n=3)
Pankreatitis	1	1	1	stationäre Betreuung (Prednisolon und MMF beibehalten) (n=1)
AZ reduziert	1	1	1	keine

Formen der Erkrankung wie eine intravaskuläre Hämolyse oder einem Evans-Syndrom, andererseits in Fällen, bei welchen infolge Komplikationen wie einer schweren Pankreatitis die GC vorübergehend abgesetzt werden müssen, aber eine schnell wirkende Immunsuppression unverändert von zentraler Wichtigkeit ist.

GC beeinflussen sehr viele Zellen des Körpers, primär durch die Bindung an zytoplasmatische GC-Rezeptoren (Zen et al., 2011). Dadurch sind UAWs beinahe unvermeidbar und umfassen Polyurie/Polydipsie (PU/PD), Polyphagie, Hecheln, Erbrechen, Durchfall, gastrointestinale Ulzera, Muskelschwund, Insulinresistenz, Hautveränderungen und Calcinosis cutis (Viviano, 2013). Der Schweregrad der UAWs hängt allerdings nicht nur von der Dosis der GC, aber auch von der individuellen Empfindlichkeit und der Dauer der Therapie ab. Schliesslich spielt auch die Wahrnehmung des Besitzers eine wichtige Rolle. Die klinische Erfahrung zeigt, dass auch eine tiefe Dosierung bei langer Therapiedauer schwerwiegende Komplikationen wie Diabetes mellitus oder Calcinosis cutis verursachen kann (K. Tomsa, unveröffentlichte Beobachtung). In der vorliegenden Studie zeigten 33% Prozent der Patienten Polyurie/Polydipsie (PU/PD), wahrscheinlich aufgrund von teilweise hoher Initialdosierung (bis 4.5 mg/kg/Tag). Dies stimmt mit anderen Studien überein, welche darauf hinweisen, dass eine GC-Dosierung über 2 mg/kg kein besseres Ansprechen auf die Therapie, sondern vor allem mehr UAWs verursacht (Grundy und Barton, 2001; Swann und Skelly, 2011). Die GC konnten nach durchschnittlich 53 Tagen (22–109 Tage) komplett abgesetzt werden, was das Risiko von schweren UAWs wie Calcinosis cutis oder Diabetes mellitus reduzieren sollte. Die Beobachtungen, dass neben der hohen Zahl überlebender Tiere auch die beobachteten UAWs auffällig gering waren, weisen darauf hin, dass bei Auftreten von GC-UAWs eine rasche Reduktion der Prednisolon-Dosis bei Patienten mit MMF-Therapie möglich war. Diese GC-Therapiedauer unterscheidet sich deutlich von der umfangreichen Studie von Piek et al. (2011) in welcher die durchschnittliche Dauer der GC-Therapie mit

Wirksamkeitsstudie zur Kombinationstherapie von Glukokortikoid, Mycophenolat-Mofetil und humanem Immunglobulin zur Therapie von primärer immun vermittelter hämolytischer Anämie beim Hund

D. Oggier et al.

68 (0–936 Tage), resp. der Kombinationstherapie GC-Azathioprin mit 59 Tagen (0–622 Tage) angegeben wurde. Die am häufigsten auftretenden UAWs von MMF manifestieren sich im Gastrointestinaltrakt. In der genannten Studie hatten alle Patienten gastrointestinale Probleme (teils schwere Kolitis), welche auf den Einsatz von MMF zurückgeführt wurden und das Absetzen dessen notwendig machte (West und Hart, 2014). Demgegenüber entwickelten nur 14% unserer Patienten gastrointestinale Probleme (Erbrechen), welche rasch mit gastroprotektiven Medikamenten behoben werden konnten. Es scheint naheliegend, dass die Begleittherapie mit MMF entscheidend dazu beitrug, die Therapiedauer der GC zu reduzieren und die UAWs in einem akzeptablen Rahmen zu halten.

Die MMF Dosierung lag in unserer Studie bei 13.4 mg/kg/Tag und somit wesentlich tiefer als bei West und Hart, 2014, welche MMF mit einer mittleren Dosierung von 12.3 mg (9.25 – 13.7 mg/kg/q8h) dreimal täglich dosiert hatten. Die vergleichsweise niedrige MMF-Dosis erklärt möglicherweise die geringen UAWs. Yau und Bianco (2014) konnten durch eine Dosisreduktion von 17 mg/kg/Tag auf weniger als 10 mg/kg/Tag, die bei MMF-Therapie bekannte Dickdarm-Diarrhoe stoppen. Aufgrund der Daten in dieser Publikation empfehlen wir, eine MMF-Dosis von 15 mg/kg/Tag nicht zu überschreiten.

Bei allen Rezidivpatienten (4/21) fallen eine rasche Reduktion, ein rasches Absetzen der Medikation sowie eine kurze Gesamttherapiedauer von durchschnittlich 57 Tagen auf. Dagegen dauerte die Gesamttherapie bei den Überlebenden durchschnittlich 150 Tage (31–757 Tage). Es wird ohne publizierte Daten kolportiert, dass ein Rezidiv einer Immunerkrankung wesentlich schwieriger zu kontrollieren ist als die erste Episode. Wir empfehlen deshalb grundsätzlich eine Therapiedauer von insgesamt 4–6 Monaten, obwohl Piek et al. (2011) eine 3-monatige Therapie als ausreichend bezeichnete.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt, dass IMHA-Patienten von einer zusätzlichen Therapie mit MMF profitieren können. Neben der hohen Zahl überlebender Tiere konnte gezeigt werden, dass bei Auftreten von GC-UAWs, eine rasche Reduktion der Prednisolon-Dosis bei Patienten mit MMF-Therapie möglich war. Die intravenöse Verabreichung von humanem Immunglobulin hatte nur einen geringen klinischen Nutzen und keinen Einfluss auf die Mortalität. Die Ergebnisse dieser Studie sollten in prospektiven, randomisierten Untersuchungen überprüft werden.

Etude de l'efficacité d'un traitement combinant glucocorticoïdes, mycophénolate mofétil et immunoglobulines humaines dans les cas d'anémie hémolytiques auto-immunes primaires chez le chien

Une anémie hémolytique auto-immune idiopathique (IMHA) compte chez le chien au nombre des affections auto-immunes les plus fréquentes avec un taux de mortalité élevé. Dans le cadre de la présente étude rétrospective, nous avons examiné l'effet du mycophénolate mofétil (MMF) et des globulines humaines par voie intraveineuse (hIVIG) en combinaison avec des glucocorticoïdes sur des chiens souffrant d'IMHA. Six chiens ont été traités au moyen d'une combinaison prédnisone/MMF (hIVIG-) et chez 15 patients on a en plus utilisé des hIVIG (hIVIG+). Les deux groupes ne se différenciaient pas de façon significative en ce qui concerne l'âge, le poids, le nombre de transfusions sanguines ou l'hématocrite lors du diagnostic. Les patients du groupe hIVIG+ ont montré une normalisation significativement plus rapide mais de courte durée de l'hématocrite. Le taux de survie à une année était similaire

Studi sugli effetti di una terapia combinata di glucocorticoidi, micofenolato mofetile e immunoglobulina umana per il trattamento di anemia emolitica immuno-mediata primaria nei cani

L'idiopatica anemia emolitica immuno-mediata (IMHA) nei cani è una delle malattie immuno-correlate più frequenti con un alto tasso di mortalità. In questo studio retrospettivo si è studiato l'effetto del micofenolato mofetile (MMF) e delle immunoglobuline umane somministrate per via endovenosa (hIVIG) in combinazione con glucocorticoidi in cani affetti da IMHA. Sei cani sono stati trattati con la combinazione di prednisolone/MMF (hIVIG-) e a 15 cani è stato aggiunto hIVIG (HIVIG+). Entrambi i gruppi non differivano significativamente per età, peso, numero di trasfusioni sanguigne o ematocrito al momento della diagnosi. I valori dell'ematocrito nei pazienti nel gruppo HIVIG+ miglioravano in modo significativo più rapidamente ma per breve tempo. Il tasso di sopravvivenza di 1 anno era simile in entrambi i gruppi ma risultava di poco più alto (71.5%) comparato ad altri studi. L'aggiunta di MMF al predni-

dans les deux groupes avec 71,5%, ce qui est un peu plus élevé que dans d'autres études. L'ajout de MMF à la prédnisolone dans le traitement de chiens atteints d'IMHA est bien supporté et semble influencer le cours de la maladie de façon positive. Des études randomisées sont nécessaires pour confirmer ces observations. Les immunoglobulines humaines n'ont eu qu'un effet limité et pas d'influence sur la mortalité.

solone per il trattamento dei cani affetti da IMHA acuta è stato ben tollerato ed è apparso che influenzava positivamente il corso della malattia IMHA. Ulteriori studi randomizzati sono necessari per confermare questa osservazione. L'immunoglobulina umana dava poco beneficio clinico e nessun'influenza sulla mortalità.

Wirksamkeitsstudie zur Kombinationstherapie von Glukokortikoid, Mycophenolat-Mofetil und humanem Immunglobulin zur Therapie von primärer immun vermittelter hämolytischer Anämie beim Hund

D. Oggier et al.

Literatur

- Allison A. C., Eugui E. M.: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000, 47: 85-118.
- Bacek L. M., Macintire D. K.: Treatment of primary immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in two cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2011, 21: 45-49.
- Barnoon I., Shamir M. H., 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: 116-124.
- Bianco D., Armstrong P. J., Washabau R. J.: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of Human Intravenous Immunglobulin for the Acute Management of Presumptive Primary Immune-Mediated Thrombocytopenia in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2009, 23: 1071-1078.
- Bunn H. F., Rosse W.: Hemolytic anemias and acute blood loss. In: Harrison's Principles of internal medicine 16th edition. Hrsg. Kasper D. L., Fauci A. S., Longo D. L., Braunwald E., Hauser S. L., Jameson J. L., McGraw-Hill Companies Inc., United States, 2005, 607-617.
- Dewey C. W., Cerda-Gonzalez S., Fletcher D. J., Harb-Hauser M. F., Levine J. M., Badgley B. L., Olby N. J., Shelton G. D.: Mycophenolate mofetil treatment in dogs with serologically diagnosed acquired myasthenia gravis: 27 cases (1999-2008). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2010, 236: 664-668.
- Elsone L., Panicker J., Mutch K., Bogglid M., Appleton R., Jacob A.: Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult. Scler.* 2014, 4: 501-504.
- Gerber B., Steger A., Hässig M., Glauz T. M.: Anwendung von humanem Immunglobulin bei Hunden mit primärer immunbedingter hämolytischer Anämie. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2002, 144: 180-185.
- Ginel P. J., Blanco B., Lucena R., Jiménez C. R., Peinado-Guirtart C., Mozos E.: Steroid-sparing effect of mycophenolate mofetil in the treatment of a subepidermal blistering autoimmune disease in a dog. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 2010, 81: 253-257.
- Grundy S. A., Barton C.: Influence of drug treatment on survival of dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 88 cases (1989-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, 218: 543-546.
- Kellerman D. L., Bruyette D. S.: Intravenous Human Immunglobulin for the Treatment of Immune-Mediated Hemolytic Anemia in 13 Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1997, 11: 327-332.
- Kruh J., Foster C.: Corticosteroid-sparing agents: conventional systemic immunosuppressants. *Dev. Ophthalmol.* 2012, 51: 29-46.
- Mellet A. M., Nakamura R. K., Bianco D.: A Prospective Study of Clopidogrel Therapy in Dogs with Primary Immune-Mediated Hemolytic Anemia. *J. Vet. Intern. Med.* 2011, 25: 71-75.
- Piek C. J.: Canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia: a review with recommendations for future research. *Vet. Q.* 2011, 31: 129-141.
- Piek C. J., Evert van Spil W., 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 Veterinary Research* 2011, 7: 1-9.
- Spurlock N. K., Prittie J. E.: A review of current indications, adverse effects, and administration recommendations for intravenous immunoglobulin. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2011, 21: 471-483.
- Swann J. W., Skelly B. J.: Evaluation of immunosuppressive regimens for immune-mediated haemolytic anaemia: a retrospective study of 42 dogs. *J. Small. Anim. Pract.* 2011, 52: 353-358.
- Viviano K. R.: Update on Immununosuppressive Therapies for Dogs and Cats. *Vet. Clin. Small. Anim.* 2013, 43: 1149-1170.
- Waljee A., Wiitala W., Govani S., Stidham R., Saini S., Hou J., Feagins L., Khan N., Good C., Vijan S., Higgins P.: Corticosteroid Use and Complications in a US Inflammatory Bowel Disease Cohort. *PLoS ONE* 2016, 11: 1-14.
- Wang A., Smith J. R., Creevy K. E.: Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). *J. Small. Anim. Pract.* 2013, 54: 399-404.
- West L. D., Hart J. R.: Treatment of idiopathic immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in five dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2014, 24: 226-231.
- Whelan M. F., O'Toole T. E., Chan D. L., Rozanski E. A., deLaforcade A. M., Crawford S. L., Cotter S. M.: 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: 158-164.
- Whitley N. T., Day M. J.: Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J. Small. Anim. Pract.* 2011, 52: 70-85.

Wirksamkeitsstudie zur Kombinationstherapie von Glukokortikoid, Mycophenolat-Mofetil und humanem Immunglobulin zur Therapie von primärer immun vermittelter hämolytischer Anämie beim Hund

D. Oggier et al.

Yau V. K., Bianco D.: Treatment of five haemodynamically stable dogs with immune-mediated thrombocytopenia using mycophenolate mofetil as single agent. *J. Small. Anim. Pract.* 2014, 55: 330-333.

Yuki M., Sugimoto N., Otsuka H., Tanahashi S., Katoh M., Hirano T., Nishii N., Suzuki K.: Recovery of a dog from aplastic anaemia after treatment with mycophenolate mofetil. *Aust. Vet. J.* 2007, 85: 495-497.

Zen M., Canova M., Campana C., Bettio S., Nalotto L., Rampudda M., Ramonda R., Iaccarino L., Doria A.: The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun. Rev.* 2011, 10: 305-310.

Korrespondenz

Meike Mevissen, Prof. Dr. med. vet.
Abteilung für Veterinär-Pharmakologie & Toxikologie
Vetsuisse-Fakultät Universität Bern
Länggassstr. 124
3012 Bern
Tel.: +41 31 631 22 31
E-Mail: meike.mevissen@vetsuisse.unibe.ch