

# Therapie von Pemphigus foliaceus mit Azathioprin und Prednisolon bei einer Warmblutstute

Ursula K. Mayer<sup>1</sup>, Gabriele Niedermaier<sup>2</sup>, Heidrun Gehlen<sup>3</sup>, und Ralf S. Mueller<sup>4</sup>

Tierdermatologie Mayer<sup>1</sup>, Pferdepraxis Niedermaier<sup>2</sup>, Klinik für Pferde<sup>3</sup> und Medizinische Kleintierklinik<sup>4</sup> der Ludwig-Maximilians-Universität München

## Zusammenfassung

Dieser Fall zeigt die typischen Symptome und den Diagnoseweg des Pemphigus foliaceus beim Pferd. Weiter deutet er auf potentielle Vorteile von Azathioprin in Kombination mit Prednisolon bei der Behandlung von Pemphigus foliaceus beim Pferd hin. Ein anhaltender Therapieerfolg ist nur durch ausreichende Aufklärung und Kommunikation mit dem Besitzer möglich und hängt, wie bei vielen chronischen Erkrankungen, stark von dessen Engagement ab.

**Schlüsselwörter:** Pemphigus foliaceus, Azathioprin, Prednisolon, Pferd, Akantholyse

## Therapy of pemphigus foliaceus with azathioprin and prednisolone in a warm blood mare

This case of pemphigus foliaceus in a 15 year old warm blood mare presented with typical dermatologic signs of patchy alopecia, dry yellowish crusts and scales, most severely on the neck, but generalized (face, trunk, extremities). Additionally systemic signs were present (fever, slightly reduced demeanor and moderate to severe lymph edema of the distal extremities) and the horse was initially painful to touch. Cytology (acantholytic cells) and biopsy (crusts and one large pustule with neutrophils and acantholytic cells) were consistent with a diagnosis of pemphigus foliaceus. After other diseases which can cause acantholysis (pyoderma and dermatophytosis) were excluded by cytology and fungal culture therapy was started with prednisolone. Since even a dose of 2 mg/kg per os twice daily improved singly the systemic signs but not the skin lesions azathioprine was added at a dose of 0.45 mg/m<sup>2</sup> (body surface area = 0.1 x 3√body weight<sup>2</sup>) per os once daily, which corresponds to 0.5 mg/kg/day. After 2 weeks the skin had improved so far that the prednisolone could be reduced to half the dose. After further reduction over seven weeks to a dose of 0,3 mg/kg prednisolone every other day and the original azathioprine dose every other day given on alternating days clinical signs recurred. Therefore the dose was increased to prednisolone 1 mg/kg daily und azathioprine 0.45 mg/m<sup>2</sup> daily. Since there was no response to treatment after one week, and new crusts had developed the owner decided for euthanasia, particularly since treatment was not inexpensive. This case report indicates potential benefits of azathioprin in combination with prednisolone in the horse for the treatment of pemphigus foliaceus. Long term successful therapy of pemphigus foliaceus, as with other chronic diseases, is only possible with very good owner communication and compliance and largely depends on the owner's effort and motivation.

**Keywords:** Pemphigus foliaceus, azathioprin, prednisolone, horse, acantholysis

## Einleitung

Bei Pemphigus foliaceus handelt es sich um eine autoimmunne Hauterkrankung, die beim Pferd zwar selten ist, jedoch die häufigste Autoimmunerkrankung in dieser Spezies darstellt (Zabel et al. 2005).

Bei Menschen, sowie bei Hunden mit Pemphigus wurden ursächliche Antikörper gegen Desmoglein(Dsg)1 nachgewiesen (Iwasaki et al. 1997, Fassih et al. 2006). Dsg1 ist ein extrazelluläres Protein der Desmosomen, welche Keratinozyten untereinander vernetzen (Sloet van Oldruitenborgh oosterbaan and Goering 2001). Beim Pemphigus kommt es zu einer Auflösung dieser interzellulären Verbindungen (Akantholyse) mit nachfolgender Pustelbildung. Da diese Pusteln jedoch nach kurzer Zeit aufbrechen, ist das klinische Bild in erster Linie durch Krustenbildung gekennzeichnet.

Beim gesunden Pferd wurde perizelluläres Desmoglein1-Antigen mittels Immunhistochemie (monoklonale Antikörper gegen bovines Dsg1 und -2 und humanes Dsg1) in Hautschnitten aus dem Maul nachgewiesen (Miragliotta et al. 2006). Mittels Immunhistologie und direkter Immunfluoreszenz wurde in drei Fällen von Pemphigus foliaceus beim Pferd

typische netzartige interzelluläre Ablagerung von Immunglobulin-G (vor allem in den oberen Epidermisschichten) nachgewiesen (Schulte et al. 1989, Wohlsein et al. 1993). Weitere Studien sind notwendig um den exakten Angriffspunkt von Antikörpern beim equinen Pemphigus zu definieren.

Es gibt nur wenige publizierte Fallberichte über das Auftreten und die Therapie des Pemphigus bei Pferden in Deutschland (Wohlsein et al. 1993, Wohlsein et al. 1994). In der Literatur ist dabei die immunsuppressive Behandlung mit Glukokortikoiden beschrieben. Im vorliegenden Fall wurde eine Kombination von zwei Immunsuppressiva (Azathioprin und Prednisolon) zur Therapie des Pemphigus foliaceus angewendet.

## Fallbericht

### Vorbericht

Eine 15-jährige Hannoveraner Schimmelstute (588 kg Körpergewicht) wurde wegen Alopezie und krustösen Hautveränderungen ohne Juckreiz an die Klinik für Pferde der LMU München überwiesen (Abbildungen 1 und 2). Drei Wochen zuvor

fielen dem Besitzer erstmals am seitlichen Hals vereinzelte haarlose Areale auf. Diese vergrößerten sich und es entstanden zusätzlich Schuppen und Krusten. In den letzten Tagen wirkte die Stute zudem leicht apathisch. Der überweisende Tierarzt hatte bereits Biopsien und Proben für eine Pilzkultur entnommen und an ein kommerzielles Labor versandt. Andere Tiere



**Abb. 1** Hautläsionen am Kopf und Hals am 2. Tag des Klinikaufenthaltes

*Skin lesions of the head and neck on day 2 in the hospital*



**Abb. 2** Verteilung der Hautläsionen ueber den Körper am 2. Tag des Klinikaufenthaltes

*Distribution of skin lesions on the body on day 2 of the hospital stay*



**Abb. 3** Nahaufnahme der Krusten am seitlichen Rumpf der Stute am 2. Tag des Klinikaufenthaltes

*Close up of the crust on the lateral rump of the mare on day 2 of the hospital stay*

oder Menschen waren nicht betroffen. Die Stute war in einer Box mit täglichem Weidegang untergebracht und wurde regelmäßig entwurmt und geimpft. Als Futter erhielt sie neben Weidegras, Heu ad libitum und täglich 2 kg Hafer. Bislang wurde keine Behandlung der Hautveränderungen vorgenommen.

## *Klinische Untersuchung*

Die Stute zeigte auch in der Klinik ein geringgradig reduziertes Allgemeinbefinden. Die Allgemeinuntersuchung ergab eine erhöhte Körperinnentemperatur (39,1 °C) und mittel- bis hochgradige Gliedmaßenödeme. Die Hautuntersuchung zeigte neben generalisierter, multifokaler Alopezie auch ausgeprägte trockene gelbliche Krusten und Schuppen (Abbildungen 1, 2 und 3). Die Läsionen konnten am Kopf, Rumpf und den Extremitäten gefunden werden. Der Hals war jedoch am stärksten betroffen. Der Kronsaum und die mukokutanen Übergänge waren nicht involviert. Die Stute war bei Berührung der veränderten Hautareale deutlich schmerzhaft.

## *Differentialdiagnosen*

Als Differentialdiagnosen kommen bezüglich der schuppigkrustösen Dermatitis Pemphigus foliaceus, Dermatophytose, bakterielle Follikulitis, Dermatophilose, Sarkoidose, epitheliotropes Lymphom, Medikamentenüberempfindlichkeit und primäre Seborrhoe in Betracht. Mögliche Pathomechanismen für das Gliedmaßenödem sind ein erhöhter hydrostatischer Druck, ein erniedrigter onkotischer Druck sowie eine Entzündung oder eine lymphatische Obstruktion. Wegen des gleichzeitigen Auftretens einer generalisierten krustösen Dermatitis, Gliedmaßenödem und Fieber wurden Pemphigus foliaceus, Sarkoidose oder epitheliotropes Lymphom als wahrscheinlichste Ursachen erachtet.

## *Laborbefunde*

Im Blutbild stellte sich eine geringgradige Neutrophilie (78 %, Referenzbereich 45-76 %) dar, die blutchemischen Parameter waren im Normbereich.

## *Weitere diagnostische Verfahren*

Im Trichogramm konnten keine Dermatophyten festgestellt werden. Die zytologische Untersuchung eines Abklatschpräparates zeigte einige akantolytische Zellen, wenige neutrophile Granulozyten, jedoch keine Bakterien. Die Untersuchung der Hautbiopsie, welche der überweisende Tierarzt entnommen hatte, bestätigte die Verdachtsdiagnose Pemphigus foliaceus. Die Biopsie zeigte eine hyperkeratotische, hyperplastische, perivaskuläre bis interstitielle gemischte Dermatitis mit serozellulären Krusten und einer großen subcornalen Pustel, welche beide Neutrophile und viele akantolytische Zellen enthielten. Die Periodic-Acid-Schiff (PAS) oder Periodsäure-Leukofuchsin - Färbung der Schnitte war negativ für Dermatophyten. In der Pilzkultur war nach zwei und vier Wochen kein Wachstum sichtbar.

## **Diagnose „Pemphigus foliaceus“**

### *Prognose*

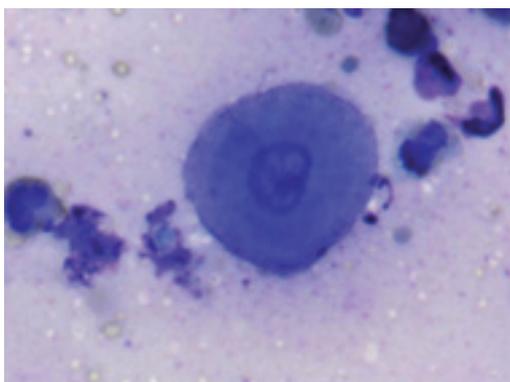
In zwei retrospektiven Studien wurden 14-38 % der Pferde mit Pemphigus wegen mangelndem Therapieerfolg, Hufrehe oder aus wirtschaftlichen Gründen euthanasiert. Andererseits gibt

es auch Berichte über Pferde, welche entweder unter Dauermedikation oder auch nach Beendigung der Behandlung über viele Jahre klinisch gesund blieben (Vandenabeele et al. 2004, Zabel et al. 2005). Eine langfristige Remission ist also durchaus möglich. Da es sich jedoch um eine chronische Erkrankung handelt, ist die Behandlung nur mit einem engagierten und motivierten Besitzer und mit den nötigen finanziellen Mitteln realisierbar. Eine langfristige Kontrolle der Erkrankung ist in den meisten Fällen nur mit einer lebenslangen medikamentösen Behandlung und regelmäßigen Kontrollen (Monitoring) möglich. Ausnahmen sind Fohlen, bei denen es häufiger zu einer Langzeitremission kommt, die auch nach Ende der Therapie anhält. Da der Schweregrad des Pemphigus (wie bei den meisten Autoimmunerkrankungen) schwankt, kann es auch immer wieder zu Rezidiven kommen. Eine ausführliche Aufklärung der Besitzer ist deshalb wichtig.

### Behandlung

Zunächst wurde eine orale immunsuppressive Behandlung mit 2 mg/kg Prednisolon einmal täglich (morgens) begonnen. Die Körpertemperatur war nach der ersten Prednisolongabe gesunken und blieb von da an im Normbereich. Eine Woche nach Behandlungsbeginn schien die Stute mehr Juckreiz als Schmerz zu empfinden. Die Gliedmaßenödeme waren um ca. 30 % zurückgegangen und die Stute war lebhafter. Die Hautveränderungen hatten sich jedoch nicht verändert und neue Krusten waren entstanden. Bei der zytologischen Untersuchung eines Hautabklatschs waren akantholytische Zellen und kokkoide Bakterien zu erkennen.

Akantholytische Zellen sind Keratinozyten, die aus dem epidermalen Zellverband herausgelöst sind und sich zytologisch nach einer DiffQuick-Färbung als große Zellen mit blauem bis violetter Zytoplasma und zentralem dunkelblauen bis dunkelviolettem Kern darstellen (Abbildung 4). Sie sind häufig bei zytologischen Präparaten von Patienten mit Pemphigus foliaceus zu finden, können aber auch gelegentlich bei Hautinfektionen mit Bakterien oder Pilzen auftreten. Aufgrund der



**Abb. 4** Akantholytische Zelle und neutrophile Granulozyten in der Zytologie  
*Acantholytic cell and neutrophils on cytology*

bakteriellen Infektion wurde der Stute zusätzlich eine Trimehoprim-Sulfadiazin-Paste (TrimetoTadâ) in einer Dosierung von 18 mg/kg zweimal täglich oral verabreicht und die Prednisolongabe auf zweimal täglich 2 mg/kg KG erhöht. Eine Woche später hatte sich das Lymphödem um 80 % reduziert, aber klinisch waren immer noch neue Krusten und auf

Abklatschpräparaten einige akantholytische Zellen feststellbar. Deshalb wurde die Therapie nun mit Azathioprin in einer Dosierung von 300 mg (0,45 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) einmal täglich ergänzt und die Stute einmal wöchentlich mit 2%igem Chlorhexidin gewaschen. Eine Woche später war das Lymphödem vollständig verschwunden und es waren nur noch am Hals wenige neue Krusten sichtbar. Da mittels Zytologie keine Bakterien mehr gefunden wurden, wurde das Trimethoprim-Sulfonamid-Präparat abgesetzt. Die wöchentliche Waschung mit Chlorhexidin wurde jedoch beibehalten, um einer erneuten sekundären Pyodermie der betroffenen Hautareale vorzubeugen.

Nachdem unter dieser Therapie keine neuen Hautläsionen entstanden, wurde das Prednisolon in der fünften Behandlungswoche auf 2 mg/kg KG einmal täglich reduziert und die Waschungen wurden eingestellt. Am Ende der fünften Woche war neues Haarwachstum zu beobachten und die Hautoberfläche war bis auf kleine krustöse Hautläsionen an den distalen Gliedmaßenabschnitten normal. Auch das Blutbild und die Leberenzyme waren normal. Die Stute wurde mit täglich 1 mg/kg Prednisolon und 300 mg Azathioprin nach Hause entlassen (Abbildung 5). Das Prednisolon sollte in den nächsten 6 Wochen langsam weiter reduziert werden (siehe Tabelle 1). Zwei Wochen nach Klinikentlassung war die Stute wohl auf, neue Hautläsionen waren nicht entstanden und das Fell wuchs weiter nach.

### Kontrolluntersuchung und Verlauf

Bei einer Kontrolluntersuchung sechs Wochen nach Klinikentlassung (Medikamente: Prednisolon 0,3 mg/kg und Azathioprin 300mg/Tier, beides jeden 2. Tag an alternierenden Tagen) wurden jedoch neue Krusten festgestellt, die laut Besitzer 3 Tage zuvor entstanden waren. Bei der klinischen Untersuchung waren mittelgroße Krusten und Schuppen am Hals und Kopf feststellbar. Die zytologische Untersuchung zeigte erneut akantholytische Zellen, aber keine Bakterien. Im Trichogramm konnten keine Dermatophyten nachgewiesen wer-



**Abb. 5** Präsentation der Stute am Tag der Klinikentlassung  
*Resolution of skin lesions on the day of discharge from the hospital*

den und eine Pilzkultur wurde eingereicht. Die Dosis von Prednisolon (1 mg/kg/Tag) und Azathioprin (0,45 mg/m<sup>2</sup>/Tag) wurde wieder erhöht. Eine Woche später hatten sich jedoch die Krusten über den ganzen Rumpf ausgebreitet. Die zytologische Untersuchung zeigte nun neutrophile Granulozyten und viele akantholytische Zellen. In der Kultur waren kei-

ne Dermatophyten gewachsen. Da sich keine Besserung ergab und neue Krusten entstanden, entschied sich der Besitzer gegen eine weitere Therapie und ließ die Stute euthanasieren.

**Tab. 1** Dosisreduktion von Prednisolon und Azathioprin nach Klinikentlassung. Ab der 3. Woche wurde Prednisolon und Azathioprin an alternierenden Tagen gegeben

*TDose reduction of prednisolone and azathioprin after discharge from the hospital. Starting with week 3 prednisolone and azathioprin were given on alternating days.*

Woche	Prednisolon	Azathioprin
1	600 mg einmal täglich	300 mg einmal täglich
2	500 mg einmal täglich	300 mg einmal täglich
3	500 mg jeden zweiten Tag	300 mg jeden zweiten Tag
4	400 mg jeden zweiten Tag	300 mg jeden zweiten Tag
5	300 mg jeden zweiten Tag	300 mg jeden zweiten Tag
6	200 mg jeden zweiten Tag	300 mg jeden zweiten Tag

## Diskussion

Die bei dieser Stute beobachteten klinischen Symptome sind typisch für den Pemphigus foliaceus beim Pferd. Die häufigsten in der Literatur erwähnten Symptome sind Krusten (75 %) und Ödeme (30-75 %). Fieber und Berührungsschmerz werden in 30 % der Fälle festgestellt. Eine Neutrophilie ist bei 25 - 30 % der Patienten zu erwarten (White 1992, Scott 2003, Vandenabeele et al. 2004, Zabel et al. 2005). Typisch sind auch die subkornealen Pusteln mit Neutrophilen und akantholytischen Zellen, wie sie in der Biopsie der Stute zu sehen waren. Makroskopisch findet man bei der klinischen Untersuchung jedoch selten Pusteln.

Auch bei bakteriellen oder mykotischen Hautinfektionen kann, ausgelöst durch Proteasen, eine Akantholyse auftreten und zu ähnlichen klinischen und histologischen Bildern führen (Peters et al. 2007). Diese Erkrankungen wurden im vorliegenden Fall vor Therapiebeginn mittels Zytologie, Pilzkultur und negativer PAS Färbung der Hautbiopsie ausgeschlossen.

In den meisten Publikationen zum Pemphigus konnte keine Geschlechts-, Alters- oder Rasseprädispositionen aufgedeckt werden. Auffällig ist jedoch, dass sechs der sieben publizierten Warmblüter mit Pemphigus foliaceus aus Europa stammen (Zabel et al. 2005), obwohl dies auch die regionalen Unterschiede in der Rassehäufigkeit widerspiegeln könnte. In einer retrospektiven Studie aus Kalifornien (USA) wurde bei 75 % der Pferde ein saisonaler Beginn der Erkrankung in den Monaten September bis Februar festgestellt (Vandenabeele et al. 2004). Auch bei dem hier dargestellten Fall brach die Erkrankung in diesem Zeitraum aus. Eine mögliche Erklärung für eine Saisonalität wäre eine jahreszeitlich unterschiedliche Exposition zu auslösenden Umweltfaktoren (z.B. Sonne, Insektenstiche, Futterbestandteile). Beim Menschen ist in Brasilien eine Form von Pemphigus bekannt (Fogo selvagem), welche durch regionale, saisonale und temporale Häufung von Fällen gekennzeichnet ist. Kriebelmücken (*Simulium nigricornum*) stehen im Verdacht, der auslösende Faktor bei genetisch prädisponierten Individuen zu sein (Hans-Filho et al. 1999). Es gibt einige wenige Berichte von saisonalen Rezidiven und einen Bericht einer Häufung von Pemphigus foliaceus in einer Gruppe von Pferden mit

Culicoides Allergie (White 1992, von Tscherner et al. 2000, Zabel et al. 2005). Eine weitere Studie konnte jedoch keine Saisonalität nachweisen (Zabel et al. 2005).

Nachdem Prednisolon, obwohl preiswerter, beim Pferd eine sehr schlechte gastrointestinale Absorption und Effektivität aufweist (Peroni et al. 2002), wurde im hier beschriebenen Fall die Therapie mit Prednisolon in immunsuppressiver Dosierung begonnen. Die Erfahrung vieler Praktiker ist es, dass ein Therapiebeginn mit Dexamethason (0,05-0,1 mg/kg/Tag morgens per os oder per injectionem) zu einer schnelleren Remission führt, dies ist jedoch nicht durch Studien belegt. Ein Bericht erwähnt, dass vier von elf Pferden, die mit Dexamethason behandelt wurden, Hufrehe entwickelten (Vandenabeele et al. 2004). Drei dieser Pferde wurden deswegen euthanasiert. Zwei der Pferde zeigten zeitgleich eine Hypoalbuminämie, welche als Risikofaktor für eine Rehe gesehen wurde, da dadurch der im Blut frei verfügbare Anteil von Glukokortikoiden erhöht ist. Die Häufigkeit von Hufrehe in der oben genannten Studie ist um vieles höher als in Berichten von anderen Erkrankungen, welche mit Steroiden behandelt wurden (Bailey 2007). Dies mag durch den Einsatz von höheren Dosen oder durch die Autoimmunerkrankung selbst bedingt sein.

Nachdem auch die Dosiserhöhung des Prednisolons in unserem Fall nicht zu einer Kontrolle des Pemphigus führte und Goldsalze nicht verfügbar waren, wurde Azathioprin als zweites immunsuppressives Medikament eingesetzt. Azathioprin blockiert die Synthese von DNA und RNA (das 6-Mercaptopurin interferiert als atypisches Nukleosid mit der DNA-/ RNA-Synthese) und hemmt somit die Vermehrung der T- und B-Zellen. Es ist nicht für Tiere zugelassen, darf also nur bei Therapienotstand entsprechend der Umwidmungskaskade und nur bei nicht Lebensmittel liefernden Pferden eingesetzt werden. Azathioprin wird bei Hunden mit Pemphigus foliaceus neben den Glukokortikoiden häufig eingesetzt (Mueller et al. 2006). Es gibt bisher nur wenige Berichte über den Einsatz von Azathioprin bei autoimmunen Erkrankungen des Pferdes (v.a. immunmedierte hämolytische Anämie, immunmedierte Thrombozytopenie) Die Resultate lassen jedoch vermuten, dass Azathioprin auch beim Pferd wirksam ist (Humber et al. 1991, Messer 1991, Vandenabeele et al. 2004, White et al. 2005). Meist wird Azathioprin dabei in einer Anfangsdosis von 1-2,5 mg/kg/Tag eingesetzt. Im vorliegenden Fall wurde die Dosis per Quadratmeter Körperoberfläche (Körperoberfläche =  $0.1 \times \sqrt{\text{Körpergewicht}^2}$ ) berechnet, da diese Dosierung besser mit der metabolischen Aktivität unterschiedlich großer Tiere korreliert, niedriger als bisher in der Literatur beschrieben und deshalb auch preisgünstiger ist und das Risiko für Nebenwirkungen geringer ist. Typische Nebenwirkungen bei anderen Spezies, wie Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lebertoxizität und Pankreatitis sind bisher beim Pferd nicht beschrieben worden. Auf Grund des Wirkungsmechanismus sind jedoch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen sowie Knochenmarksuppression möglich. Die Kombination von Azathioprin und Prednisolon (je 1 mg/kg/Tag) führte bei einem 18 jährigem Vollblut Wallach zur Remission des Pemphigus und beide Medikamente konnten ohne Rezidiv ausgeschlossen werden (Follow up 1-3 Jahre) (Vandenabeele et al. 2004).

Eine Studie zur Pharmakokinetik von Azathioprin bei sechs gesunden Pferden in einer Dosierung von 3 mg/kg Körper-

gewicht per os zeigte eine schlechte Bioverfügbarkeit, was durch schlechte Absorption oder einen hohen „First-Pass-Effekt“ erklärt werden kann (White et al. 2005). Beim Menschen wird ein hoher „First-Pass-Effekt“ vermutet, da Azathioprin ebenfalls eine schlechte Bioverfügbarkeit, jedoch eine gute klinische Wirksamkeit zeigt (Maddocks 1979). In unserem Fall kam es 2-3 Wochen nach der zusätzlichen Verabreichung von Azathioprin zur Resolution der Symptome und erneutem Haarwachstum. Beim Hund ist genau dies ebenfalls die Zeitspanne, nach der die Wirksamkeit von Azathioprin sichtbar wird (Scott et al. 2001). Es wäre jedoch auch möglich, dass im vorliegenden Fall die längere Gabe der hohen Prednisolondosis zur Resolution der Erkrankung führte.

Wie auch in oben erwähnter pharmakokinetischer Studie zeigte die Stute in dem hier beschriebenen Fall keinerlei klinische oder hämatologische Nebenwirkungen (White et al. 2005). Die häufigste Nebenwirkung beim Menschen und Hund ist die Knochenmarksuppression. Weitere Nebenwirkungen sind Hepatitis, Pankreatitis, Durchfall, Erbrechen und Alopezie (Scott et al. 2001). Azathioprin wird in der Leber durch das Enzym Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) metabolisiert. Dieses Enzym wird auch in Erythrozyten gefunden, wobei eine niedrige Enzymkonzentration beim Menschen mit erhöhtem Risiko für Knochenmarksuppression einhergeht. Bei den Haustieren ist die Konzentration in Hunderythrozyten am höchsten, gefolgt von Katzen und bei Pferden am niedrigsten (Lennard 1992, White et al. 2000). Bisher wurden beim Pferd keine Nebenwirkungen beschrieben. Dafür gibt es drei mögliche Erklärungen. Die Absorption des Azathioprins beim Pferd könnte schlechter sein als bei Hund und Mensch, der Metabolismus ist möglicherweise nicht von TPMT abhängig oder die Konzentration von TPMT ist in der Leber um vieles höher als in Erythrozyten (Vandenabeele et al. 2004).

Klinische Symptome, die mit einer Diagnose von Pemphigus foliaceus vereinbar sind, traten sechs Wochen nach massiver Dosisreduktion (50-60 %) auf. Obwohl manche Pferde auch bei der Gabe von sehr geringen Dosen oder, insbesondere bei Fohlen, sogar nach Beendigung der Therapie symptomfrei bleiben, benötigen andere höhere Dosen zur Remissionserhaltung (Scott 2003, Vandenabeele et al. 2004). Der Besitzer sah sich im vorliegenden Fall (auch aus finanziellen Gründen) nicht in der Lage, die Behandlung fortzuführen, nachdem das Pferd innerhalb von einer Woche nicht auf die Dosiserhöhung angesprochen hatte und entschloss sich zur Euthanasie. Für den Besitzer eines solchen Pferdes liegen die ungefähren Kosten für Prednisolon in einer Dosis von 2 mg/kg/Tag bei 500 Euro/Monat, bei Azathioprin in einer Dosis von 0,5-1 mg/kg/Tag müssen 200-400 Euro/Monat veranschlagt werden. Viele Pferde können jedoch auf deutlich niedrigeren Erhaltungsdosen viele Jahre mit guter Lebensqualität gehalten werden (z.B. Prednisolon 0,5mg/kg jeden zweiten Tag liegt bei ca 62,50 Euro/Monat).

In der Regel werden immunsuppressive Medikamente nach Erreichen der Remission bei Autoimmunerkrankungen stufenweise auf die niedrigste Dosis reduziert, die die Symptome verhindert, um mögliche Nebenwirkungen und Behandlungskosten zu minimieren. Da die Erhaltungsdosis von Individuum zu Individuum stark schwankt, wird in der Regel solange reduziert, bis wieder Symptome der Erkrankung auftreten, um dann die Dosis um ein bis zwei Reduktionsstufen zu erhöhen,

bis erneut eine Remission eintritt. Oft werden die Reduktionsschritte Anfangs größer gewählt, um Nebenwirkungen vorzubeugen oder auszugleichen. Je mehr man sich der vermuteten Erhaltungsdosis nähert, umso kleiner und langsamer sollte die Reduktion gestaltet werden.

In dem hier beschriebenen Fall ist es möglich, dass die Stute auf längere Behandlung mit der erhöhten Dosis nach dem Rückfall oder auf weiter Dosiserhöhung angesprochen hätte, wie dies auch bei der ersten Behandlung gesehen wurde. Es ist auch möglich, dass der Rückfall bei langsamerer Reduktion weniger massiv ausgefallen wäre und leichter zu kontrollieren gewesen wäre.

Dieser Fall zeigt die typischen Symptome und den Diagnoseweg des Pemphigus foliaceus beim Pferd. Weiter deutet er auf potentielle Vorteile von Azathioprin in Kombination mit Prednisolon bei der Behandlung von Pemphigus foliaceus beim Pferd hin. Ein anhaltender Therapieerfolg ist nur durch ausreichende Aufklärung und Kommunikation mit dem Besitzer möglich und hängt, wie bei vielen chronischen Erkrankungen, stark von dessen Engagement ab.

## Literatur

- Bailey S. R. and Elliott J. (2007) The corticosteroid laminitis story: 2. Science of if, when and how. *Equine Veterinary Journal* 39, 7-11
- Fassih H., Wong T., Wessagowit V., McGrath J. A. and Mellerio J. E. (2006) Target proteins in inherited and acquired blistering skin disorders. *Clin. Experim. Dermatol.* 31, 252-259
- Hans-Filho G., Aoki V., Rivitti E., Eaton D. P., Lin M. S. and Diaz L. A. (1999) Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem)-1998. The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *Clin. Dermatol.* 17, 225-235; discussion 105-226
- Humber K. A., Beech J., Cudd T. A., Palmer J. E., Gardner S. Y. and Sommer M. M. (1991) Azathioprine for treatment of immune-mediated thrombocytopenia in two horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199, 591-594
- Iwasaki T., Shimizu M., Obata H., Isaji M., Yanai T., Kitagawa H. and Sasaki Y. (1997). Detection of canine pemphigus foliaceus autoantigen by immunoblotting. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 59, 1-10
- Lennard L. (1992). The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 43, 329-339
- Maddocks J. L. (1979) Assay of azathioprine, 6-mercaptopurine and a novel thiopurine metabolite in human plasma. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 8, 273-278
- Messer N. T. and Arnold K. (1991). Immune-mediated hemolytic anemia in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 198, 1415-1416
- Miragliotta V., Donadio E., Felicioli A., Podesta A., Ricciardi M. P., Ceccardi S. and Abramo F. (2006) Immunolocalisation of desmoglein-1 in equine muzzle skin. *Equine Vet J* 38, 485-487
- Mueller R. S., Krebs I., Power H. T. and Fieseler K. V. (2006) Pemphigus foliaceus in 91 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 42, 189-196
- Peroni D. L., Stanley S., Kollias-Baker C. and Robinson N. E. (2002) Prednisone per os is likely to have limited efficacy in horses. *Equine Vet J* 34, 283-287
- Peters J., Scott D. W., Erb H. N. and Miller W. H. Jr. (2007) Comparative analysis of canine dermatophytosis and superficial pemphigus for the prevalence of dermatophytes and acantholytic keratinocytes: a histopathological and clinical retrospective study. *Vet. Dermatol.* 18, 234-240
- Schulte A., Stadler P., Otto B., Deegen E. and Trautwein G. (1989) Pemphigus foliaceus beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 5, 23-30
- Scott D. W. and Miller H. M. (2003) *Equine Dermatology*. St. Louis, MO, W.B. Saunders
- Scott D. W., Miller W. H. Jr. and Griffin C. E. (2001) Immune mediated disorders. Muller and Kirk s: *Small Animal Dermatology*. D. W. Scott, Miller W. H., Jr. and Griffin C. E. Philadelphia, W. B. Saunders, 667-779
- Sloet van Oldruitenborg Oosterbaan M. and Goering M. (2001) Immunvermittelte Hautkrankheiten beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 17, 346-356
- Vandenabeele S. I., White S. D., Affolter V. K., Kass P. H. and Ihrke P. J. (2004) Pemphigus foliaceus in the horse: a retrospective study of 20 cases. *Vet. Dermatol.* 15, 381-388
- Von Tscherner C., Kunkle G. and Yager J. (2000) Stannard's illustrated equine dermatology notes. *Vet. Dermatol.* 11, 172-175
- White S. D., Maxwell L. K., Szabo N. J., Hawkins J. L. and Kollias-Baker C. (2005) Pharmacokinetics of azathioprine following single-dose intravenous and oral administration and effects of azathioprine following chronic oral administration in horses. *Am. J. Vet. Res.* 66, 1578-1583
- White S. D., Rosychuk R. A., Outerbridge C. A., Fieseler K. V., Spier S., Ihrke P. J. and Chapman P. L. (2000) Thiopurine methyltransferase in red blood cells of dogs, cats, and horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 499-502
- White S. L. (1992) Bullous autoimmune skin disease: diagnostics, therapy, prognosis. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* 38, 507-513
- Wohlsein P., Harps O. and Trautwein G. (1994) Pemphigus foliaceus in a foal. A case history. *Tierärztl. Praxis* 22, 151-154
- Wohlsein P., Trautwein G. and Deegen E. (1993) Pemphigus Foliaceus in a Horse. *Vet. Dermatol.* 4, 27-32
- Zabel S., Mueller R. S., Fieseler K. V., Bettenay S. V., Littlewood J. D. and Wagner R. (2005) Review of 15 cases of pemphigus foliaceus in horses and a survey of the literature. *Vet. Rec.* 157, 505-509

Dr. Ursula Mayer Dipl. ECVD, Cert. VD  
Kapuzinerstr. 13  
80337 München  
urbswien@hotmail.com