



DOI 10.2377/0023-2076-68-116

Freie Universität Berlin, Klein- und Heimtierklinik, Berlin¹; Department of Pathology and Infectious Diseases, Royal Veterinary College, Hatfield, United Kingdom²; Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie, Freie Universität Berlin³; Laboklin GmbH & Co. KG, Bad Kissingen⁴

Peer-reviewed | Eingegangen: 06.07.2022 | Angenommen: 16.12.2022

Das C-reaktive Protein und Albumin als Biomarker bei der primär immunbedingten Polyarthrit des Hundes

Katharina Bayer¹, Anne-Katherine Jasensky², Roswitha Merle³, Corinna Weber⁴, Elisabeth Müller⁴, Barbara Kohn¹

Korrespondenzadresse: Katha.fank@gmail.com

Zusammenfassung Einleitung: Die primäre (idiopathische) immunbedingte Polyarthrit (IPA) ist eine entzündliche Gelenkerkrankung nichtinfektiöser Ätiologie, gekennzeichnet durch eine Synovitis mit oftmals systemischen Krankheitszeichen wie Lethargie und Fieber.

Akute-Phase-Proteine werden zur Diagnose, Prognose und Überwachung des Therapieerfolges bei verschiedenen Erkrankungen eingesetzt. Zur Verwendung als Biomarker bei IPA gibt es bisher wenige Daten.

Ziel der Studie: Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP) und Albumin im Verlauf bei Hunden mit IPA zu messen, mit dem klinischen Verlauf unter Therapie zu vergleichen und ihren Nutzen bezüglich des Monitoring der Patienten zu evaluieren.

Material und Methoden: Eingeschlossen wurden Hunde mit IPA, bei denen eine vollständige diagnostische Abklärung und Verlaufskontrollen an mindestens vier Zeitpunkten möglich waren. Bei jeder Kontrolle wurden Klinik und Laborwerte erfasst und die CRP- und Albuminkonzentrationen sowie die Leukozytenzahl an Tag 0 (To), innerhalb der Tage 2–7 (T1), Tage 8–14 (T2), Wochen 3–4 (T3), Wochen 5–8 (T4) und teilweise darüber hinaus gemessen.

Ergebnisse: 21 Hunde wurden eingeschlossen. Die immunsuppressive Therapie bestand bei allen aus Prednisolon; zusätzlich wurde bei einigen Leflunomid (zehn Hunde), Ciclosporin (drei Hunde) und Mycophenolat-Mofetil (ein Hund) eingesetzt. Alle Hunde wurden an To, 20/21 an T1 und T2, 19/21 an T3 und 16/21 an T4 nachuntersucht.

Bei allen Hunden war die CRP-Konzentration zum Zeitpunkt To erhöht (16–169 mg/l; Median 97,1 mg/l; Cut-off-Wert < 10 mg/l) und 13 Hunde hatten eine Hypoalbuminämie (Mittelwert 26,1 g/l; SD 3,4 g/l; Referenzbereich: 28–36 g/l). Zum Zeitpunkt T4 kam es zu einer signifikanten ($p < 0,0001$) Erniedrigung der CRP-Konzentration (0,5–38,5 mg/l; Median 1,8 mg/l) und 19 Hunde hatten eine Konzentration unterhalb des Cut-off-Wertes. Die Albuminkonzentration stieg bis zum Zeitpunkt T4 signifikant an ($p = 0,006$) (Mittelwert 30,7 g/l, SD 1,8 g/l). Die Leukozytenzahlen waren zwischen Zeitpunkt To und T4 nicht signifikant unterschiedlich. Bei acht Hunden kam

Evaluation of serum biomarkers C-reactive protein and albumin in diagnostics of primary immune-mediated polyarthrit in dogs.

Summary Introduction: Canine primary (idiopathic) immune-mediated polyarthrit (IPA) is a non-infectious inflammatory joint disease, characterized by synovitis and commonly accompanied by systemic signs of disease.

Acute phase proteins are used for diagnosis, prognosis and monitoring of therapeutic success in a wide variety of diseases but only limited data is available regarding their use in canine IPA.

Aim: The aim of this prospective study was to measure the leukocyte count, C-reactive protein (CRP) and albumin in dogs with IPA, to compare them with clinical progression under therapy, and evaluate their significance in terms of monitoring.

Material and methods: Included were dogs with IPA with a complete diagnostic work-up and a follow-up examination at least four times. At each follow-up examination, clinical and laboratory data were recorded and CRP, the leukocyte count and albumin concentration were measured on day 0 (To), within day 2–7 (T1), day 8–14 (T2), week 3–4 (T3) and week 5–8 (T4) and in some cases beyond these time periods.

Results: Twenty-one dogs with IPA were enrolled in the study and were treated immunosuppressively with prednisolone. Additionally, leflunomide (ten dogs), cyclosporine (three dogs) and mycophenolate mofetil (one dog) were given in several cases.

All dogs were examined at To, 20/21 at T1 and T2, respectively 19/21 at T3 and 16/21 at T4.

CRP was elevated in all dogs at To (16–169 mg/l; median 97,1 mg/l; cut-off value 10 mg/l) and 13 dogs had hypoalbuminemia (mean 26,1 g/l; SD 3,4 g/l; reference range: 28–36 g/l). At time point T4, there was a significant ($p < 0,0001$) decrease in CRP concentration (0,5–38,5 mg/l; median 1,8 mg/l) and 19 dogs had a concentration below the cut-off value. Albumin concentrations increased significantly ($p = 0,006$) at time point T4 (mean 30,7 g/l, SD 1,8 g/l) and 14 dogs had a concentration in the reference range. The leukocyte counts were not significantly different between time point To and



es zu einem Rezidiv, die CRP-Konzentration stieg signifikant an (19,9–159 mg/l [Median 66,3 mg/l]) und fiel nach Therapieanpassung erneut ab.

Die Leukozytenzahlen und Albuminkonzentrationen waren zum Rezidivzeitpunkt nicht signifikant verschieden, im Vergleich zur letzten Untersuchung vor dem Rezidiv.

Schlussfolgerung: CRP kann bei an IPA erkrankten Hunden als Biomarker hinsichtlich des Monitorings Verwendung finden. Der schnelle Konzentrationsanstieg des CRP spiegelt den Krankheitsverlauf der IPA im Vergleich zur Leukozytenzahl und Albumin am besten.

Schlüsselwörter Akute-Phase-Protein, Immunerkrankung, Arthritis

T4. Relapse occurred in eight dogs. CRP concentration increased significantly (19.9–159 mg/l [median 66.3 mg/l]) in patients with recurrence of disease and decreased following adjustment of therapy. The changes of the leukocyte count and albumin concentration were not significant at the time point of relapse compared to the last examination before relapse.

Conclusion: CRP can be used as a biomarker for monitoring of IPA in dogs. The concentration of CRP during follow-up measurements reflects the course of disease best compared to leukocyte count albumin concentration. It quickly and accurately indicates response to therapy and a recurrence of disease.

Keywords acute phase protein, immune-mediated disease, arthritis

Einleitung

Bei den immunbedingten Polyarthritiden handelt es sich um entzündliche Gelenkerkrankungen nichtinfektiöser Ätiologie, gekennzeichnet durch eine Synovitis mit oftmals systemischen Krankheitszeichen wie Lethargie und Fieber (Bennett 1987, 2010). Die idiopathischen Polyarthritiden lassen sich in Typ I bis Typ IV unterteilen, wobei nur die Typ-I-Form (im Folgenden kurz als IPA bezeichnet) wirklich „idiopathisch“ ist (Bennett 1987, Kohn 2017).

Bei Typ I (IPA) („unkomplizierte“ Form) ist die Ursache unbekannt und es ist keine Grunderkrankung nachweisbar, Typ II (reaktive Form) wird durch eine infektiöse oder entzündliche Erkrankung außerhalb des Gelenks verursacht (z. B. Anaplasmose), Typ III (enteropathische Form) ist mit gastrointestinalen oder hepatischen Erkrankungen und Typ IV mit Neoplasien außerhalb der Gelenke assoziiert (Bennett 1987, Lübke 2002, Rondeau et al. 2005).

Die IPA ist eine Ausschlussdiagnose. Grunderkrankungen, die andere Polyarthritiden (Typen II–IV) verursachen können, sowie andere Ursachen für Gelenkerkrankungen, wie septische Arthritis, andere infektiöse Arthritiden (z. B. Borreliose, Leishmaniose), degenerative Gelenkerkrankungen, neoplastische Arthropathien, Traumata und hämophile Arthropathien, müssen ausgeschlossen werden (Goldstein und Lappin 2014, Stone 2017).

Akute-Phase-Proteine (APP) können als Biomarker für die Diagnose, Prognose und Therapieüberwachung bei verschiedenen Erkrankungen verwendet werden (Nakamura et al. 2008). Basierend auf ihrer Reaktion auf den auslösenden Stimulus werden sie in zwei Gruppen eingeteilt: negative APP, z. B. Albumin, deren Konzentration während des Krankheitsverlaufs abfällt, und positive APP, z. B. C-reaktives Protein (CRP), deren Konzentration im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion ansteigt. Je nach Spezies zeigen bestimmte APP auf einen Stimulus eine „major“, „moderate“ oder „minor“ Antwort (Cerón et al. 2005, Eckersall und Bell 2010).

Das kanine CRP ist ein Major-APP. Es steigt bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes schnell und je nach Auslöser unterschiedlich stark an (Cerón et al. 2005). Innerhalb von vier Stunden nach Stimulation kann es zu einer signifikanten Konzentrationsänderung kommen (Caspi et al. 1984). Die maximale Konzentration wird nach 24–48 h erreicht (Conner et al. 1988, Cerón et al. 2005).

Albumin ist die größte Proteinfraction im Blut und macht 35–50 % des Totalproteins im Plasma gesunder Hunde aus (Cerón

et al. 2005). Es handelt sich bei Albumin um das am häufigsten gemessene negative APP, welches seine Konzentration unter dem Einfluss von IL-1, IL-6 und TNF-alpha verringert (Murata et al. 2004, Cerón et al. 2005). Ein Konzentrationsabfall ist vor allem bei chronisch entzündlichen Erkrankungen nachweisbar (Eckersall 2008).

In zahlreichen Studien wurde die Eignung von CRP zur Einschätzung von Prognose und Therapieerfolg bei verschiedenen Krankheitsbildern wie auch der IPA untersucht, jedoch nur selten im Krankheitsverlauf gemessen (Nakamura et al. 2008). In einer Studie mit 38 Hunden mit IPA konnte gezeigt werden, dass CRP einen nützlichen labordiagnostischen Parameter für das Ansprechen auf die Steroidbehandlung darstellt (Ohno et al. 2006). Eine weitere Studie untersuchte CRP- und IL-6-Konzentrationen bei neun Hunden mit IPA und konnte zeigen, dass sowohl CRP als auch IL-6 bei erkrankten Hunden signifikant höher als bei sechs gesunden Kontrollhunden waren (Foster et al. 2014). Zu Verlaufsmessungen des Albumins gibt es bisher keine Daten bei der IPA des Hundes.

Ziel der vorliegenden Studie war es, CRP, Albumin und die Leukozytenzahl im Verlauf bei Hunden mit IPA zu messen, mit dem klinischen Verlauf unter Therapie zu vergleichen und deren Nutzen bezüglich des Monitorings zu evaluieren.

Material und Methoden

In die Studie wurden Hunde mit IPA, die im Zeitraum Oktober 2014 bis Dezember 2019 an der Klein- und Heimtierklinik der Freien Universität Berlin vorstellig wurden, eingeschlossen.

Durch bildgebende und labordiagnostische Verfahren wurden andere (Poly-)Arthropathien inklusive der sekundären immunbedingten Formen bestmöglich ausgeschlossen. In die Studie aufgenommen wurden somit nur Hunde, bei denen eine vollständige diagnostische Abklärung sowie Verlaufskontrollen, an mindestens vier Zeitpunkten, möglich waren.

Bei allen Hunden wurden Signalement und Anamnese (insbesondere Vorerkrankungen, Erkrankungsbild, -dauer und -verlauf, Vorbehandlungen, Impfstatus, Auslandsaufenthalt) ausgewertet. Es erfolgte eine klinische Allgemein- und spezielle orthopädische Untersuchung.

Röntgenaufnahmen im latero-lateralen und ventro-dorsalen Strahlengang von Thorax und Abdomen sowie eine Sonografie des Abdomens wurden durchgeführt. Des Weiteren wurden Auf- ▶



nahmen von klinisch auffälligen Gelenken angefertigt, um erosive Formen oder andere Arthropathien zu exkludieren.

Es erfolgten eine hämatologische Untersuchung am Sysmex® XT-2000iV (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt), eine blutchemische Untersuchung am Konelab60i (Thermo Fischer Scientific Inc., Dreieich), eine Harnuntersuchung mittels Harnteststreifen (Combur-9, Roche Diagnostic, Mannheim) und Sediment, die Bestimmung der Urin-Protein-/Kreatininkonzentration (UPC) am Konelab60i und eine bakteriologische Untersuchung des Urins (Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, FU Berlin).

Die Bestimmung des CRP erfolgte mittels eines immunoturbidimetrischen Immunoassays (Canine CRP Immunoassay, Gentian AS, Moss, Norwegen), welcher auf dem Analysegerät für die klinische Chemie etabliert wurde (Konelab60i, Thermo Fischer Scientific Inc., Dreieich) (Cut-off-Wert: < 10mg/l [Eckersall et al. 1989]). Der Test wurde für den Hund validiert (Hillström et al. 2014).

Bei allen Hunden wurden eine Gelenkpunktion von mehreren Gelenken in Kurznarkose, eine Beurteilung der Synovia hinsichtlich Quantität, Aussehen, Viskosität, Zellzahl und eine zytologische Differenzierung der Zellen sowie Bestimmung des Proteingehaltes durchgeführt (Bennett 1987, Lübke 2002, Vollmerhaus 2007).

Für die Bestimmung des Differenzialzellbildes wurden direkt nach Punktion ein bis zwei Sofortausstriche angefertigt. Nach Trocknung wurden die Ausstriche nach Pappenheim oder mittels Schnellfärbung (Diff-Quick®, Dade, Unterschleißheim) angefärbt. Es erfolgte eine Differenzierung zwischen mononukleären Zellen und neutrophilen Granulozyten. Die Zellzahl wurde mittels Neubauer-improved-Zählkammer (Leuko-TIC® SF, Bioanalytik GmbH, Umkirch) oder als mikroskopische Zellschätzung (Auszählung von zehn Gesichtsfeldern bei 400-facher Vergrößerung) ermittelt (Sawyer 1963, Wood und Gibson 2020). Der Proteingehalt wurde mittels Refraktometer (A. KRÜSS Optronic GmbH, Hamburg) bestimmt. Bei veränderter Synovia (Trübung, erhöhte Zahl neutrophiler Granulozyten) wurde eine mikrobiologische Untersuchung auf Aerobier und Anaerobier eingeleitet (Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, FU Berlin). Teilweise erfolgte eine Untersuchung auf 16sRNA (Scharf et al. 2015).

Der Ausschluss von Infektionserkrankungen erfolgte für *Anaplasma phagocytophilum* und *Borrelia burgdorferi* sowie bei Auslandsvorbericht *Leishmania infantum* und *Ehrlichia canis* mittels entsprechender serologischer und PCR-Nachweise (Bennett 1987, Lübke 2002, Kohn et al. 2005; Labor für klinische Diagnostik GmbH & Co. KG, Bad Kissingen; Institut für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie, LMU München). Die qualitative und gegebenenfalls quantitative Untersuchung auf *Borrelia burgdorferi* (C₆-Peptid) wurde bei IDEXX Vet Med Labor GmbH (Ludwigsburg) durchgeführt.

Weitere diagnostische Maßnahmen waren je nach Befunden: die Bestimmung des ANA-Titers, Analyse des Liquors (V. a. Meningitis), Muskelbiopsie (V. a. Myositis), Thrombozyten-gebundene Antikörper, direkter Coombs-Test, Hautbiopsie, Zytologie von Lymphknoten und Knochenmark, Echokardiografie und Blutkulturen (Bennett 1987, Lübke 2002, Kohn et al. 2005, Stone 2017).

Alle Hunde erhielten zunächst eine antibiotische Therapie, zumeist mit Doxycyclin, bis ein negatives Ergebnis für die entsprechenden Infektionskrankheiten vorlag (Bennett 1997, Lübke

2002). Weiterhin erhielten alle Patienten zu Beginn ein oder eine Kombination von zwei Analgetika wie Metamizol (20–30 mg/kg 3 x tgl. p. o./i. v.), Buprenorphin (0,01–0,03 mg/kg 3 x tgl. i. v.), Fentadon-Lidocain-Ketamin-Sterofundin Dauertropfinfusion (Fentadon® 50 µg/ml [2–5 µg/kg/h], Lidocard 100 mg/5 ml [25–80 µg/kg/min], Anesketin 100 mg/ml [5–10 µg/kg/min]) (Plumb 2018).

Hunde mit bestätigter IPA wurden immunsuppressiv mit Prednisolon in einer Dosierung von ca. 1 mg/kg/d p. o. behandelt (Kohn 2017). Eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Immunsuppressivum wurde bei schweren Krankheitsverläufen, mangelndem Ansprechen auf die Therapie, nicht tolerierbaren Glukokortikoidnebenwirkungen oder bei Rezidiven eingesetzt. Zusätzlich verwendete Medikamente waren: Ciclosporin (5 mg/kg 2 x tgl. p. o.), Leflunomid (2–3 mg/kg 1 x tgl. p. o.), Mycophenolat-Mofetil (5–8 mg/kg 2 x tgl.), Dexamethason (0,5 mg/kg 1 x tgl.) (als Ersatz für Prednisolon) (Bennett 1987, Colopy et al. 2010, Rhoades et al. 2016, Sato et al. 2017).

Bei Ansprechen auf die Therapie wurde die Dosis des Prednisolons um 1/4–1/5 alle zwei bis drei Wochen reduziert. Die Reduktion bei Einsatz zusätzlicher Immunsuppressiva wurde alternierend mit Prednisolon durchgeführt (Kohn 2017).

Als Magenschutz wurden der Protonenpumpeninhibitor Omeprazol in einer Dosierung von 1 mg/kg 2 x tgl. p. o. bzw. i. v. und/oder Sucralfat, 20 mg/kg 2 x tgl. p. o., nach Beginn der Prednisolongabe eingesetzt (Plumb 2018).

Verlaufskontrollen

Bei jeder Kontrolle erfolgten eine Allgemein- und orthopädische Untersuchung sowie die Bestimmung der CRP-Konzentration, der Leukozytenzahl und der Albuminkonzentration. Die Probengewinnung erfolgte ausschließlich zu diagnostischen Zwecken.

Alle Patienten wurden bei Erstvorstellung (T₀) beprobt. Nach Möglichkeit wurden weitere Seren an den Tagen 2–7 (T₁) und 8–14 (T₂), in den Wochen 3–4 (T₃) und 5–8 (T₄) gesammelt. Bei einigen Tieren erfolgten weitere Kontrollen über die genannten Zeitpunkte hinaus. Die Häufigkeit und Regelmäßigkeit der Messungen richteten sich nach Schweregrad, Auftreten von Komplikationen, der Besitzercompliance und dem Auftreten von Rezidiven. Es wurden mindestens Messungen von vier Zeitpunkten ausgewertet, davon mindestens zwei von T₀–T₄.

Statistik

Die Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 27 (IBM, Armonk, USA). Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha \leq 0,05$ festgesetzt. Alle metrischen Daten wurden visuell sowie mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Bei nicht normalverteilten Daten wurden nicht-parametrische Tests angewendet. Alle Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Folgende Parameter wurden ermittelt: Median, Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung (SD). Die Daten wurden grafisch mittels Punktediagramm ausgewertet (GraphPad Prism® Version 9 GraphPad Software, San Diego, USA).

Um zu überprüfen, ob sich die Mediane bestimmter Datensätze signifikant unterschieden, wurde der Wilcoxon-Test (Vergleich von zwei abhängigen Stichproben) oder der Friedman-Test (Vergleich von mehr als zwei abhängigen Stichproben) durchgeführt. ▶





Ergebnisse

Hunde

Eingeschlossen wurden 21 Hunde mit IPA. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen zehn und 720 Tagen (Median 55). Von 14 Hunden konnten Proben zu jedem Zeitpunkt (T0–T4) gesammelt werden, bei sechs weiteren an mindestens vier und bei einem Hund an lediglich zwei dieser Zeitpunkte. Über Zeitraum T4 hinaus war bei zwölf Hunden Probenmaterial vorhanden.

Das mediane Alter der Hunde lag bei vier Jahren (1–15 Jahre) und das Gewicht im Mittel bei 29,5 kg (6–57 kg). Das Geschlechterverhältnis war nahezu ausgeglichen (weiblich intakt, fünf Hunde [Hd.]; weiblich kastriert, sechs Hd.; männlich intakt, fünf Hd.; männlich kastriert, fünf Hd.).

Am häufigsten vertreten waren Mischlingshunde (fünf Hd.), die übrigen 16 Hunde waren reinrassig.

Vorbehandlungen

Fünfzehn Hunde waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits mit einem oder mehreren Medikamenten vorbehandelt. Verabreichte Medikamente waren: Schmerzmittel (Metamizol: sechs Hd.; Meloxi-

cam: sieben Hd.; Tramadol, Carprofen, Firocoxib, Tolfenaminsäure: jeweils ein Hd.), Antibiotika (Doxycyclin: acht Hd.; Enrofloxacin: drei Hd.; Amoxicillin: zwei Hd.; Amoxicillin/Clavulansäure, Trimethoprim-Sulfonamid, Marbofloxacin: jeweils ein Hd.) und Glukokortikoide (Prednisolon: fünf Hd.; Dexamethason und Triamcinolon: jeweils ein Hd.). Die Dauer der vorangegangenen Steroidtherapie lag zwischen fünf und 300 Tagen (Median 30 Tage). Ein Hund erhielt aufgrund einer atopischen Dermatitis Ciclosporin (5 mg/kg/d, als Dauermedikation).

Diagnostik

Die Symptome (Dauer 1–300 Tage, Median 16) bei Erstvorstellung umfassten Fieber (20 Hd.), gestörtes Allgemeinbefinden (19 Hd.), Lahmheit (14 Hd.), vermehrte Gelenkfüllung (zwölf Hd.), Gelenkbiegeschmerz (13 Hd.), vermehrt warme Gelenke (zehn Hd.), Halsbiegeschmerz/Dolenz der Wirbelsäule (vier Hd.).

Die Röntgenaufnahmen ergaben bei 13 Hunden einen vermehrten Kapsel-/Weichteilschatten an mindestens einem Gelenk. Die häufigste ultrasonografische Veränderung war eine homogene Splenomegalie (neun Hunde). Die häufigsten hämatologischen Veränderungen waren eine Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie und Thrombozytose (► Tab. 1).

Bei der blutchemischen Untersuchung ergaben sich deutliche Abweichungen vom Referenzbereich bei der alkalischen Phosphatase (AP) (14 Hd.), dem Totalprotein (TP) (sieben Hd.), der Alanin-Amino-Transferase (ALT) (drei Hd.) und beim Kreatinin (zwei Hd.) (► Tab. 2).

Punktiert wurden je Tier zwischen vier und sieben Gelenke (Median sechs Gelenke). Je Tier waren median vier Gelenke (zwei bis sieben Gelenke) entzündlich verändert (Zellzahl > 1000/µl, Neutrophile > 5 % [Bennett 1997]). Zu den entzündlich veränderten Gelenken gehörten: Karpus (28/31; 90 %), Knie (35/39; 89 %), Tarsus (24/30; 80 %), Ellenbogen (18/23; 78 %), Schulter (2/2).

Tab. 1: Hämatologische Untersuchung bei 21 Hunden mit IPA zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (T0)

Laborwert	Spanne	Median	O/U	Referenzbereich
Leukozyten (G/l)	5,2–73,36	14,94	10/1	5,5–14,0
Hämatokrit (l/l)	0,28–0,50	0,37	–/13	0,42–0,56
Thrombozyten (G/l)	69–729	322	4/4	165–400

O: Anzahl der Tiere oberhalb des Referenzbereichs; U: unterhalb des Referenzbereichs

Tab. 2: Blutchemische Untersuchung bei 21 Hunden mit IPA zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Laborwert (Einheit)	Spanne	Median	O/U	Referenzbereich
Natrium (mmol/l)	135–151	146	2/4	140–150
Kalium (mmol/l)	2,9–4,8	3,9	2/3	3,6–4,8
Glucose (mmol/l)	4,2–7,3	5,4	1/1	4,5–6,2
Phosphor (mmol/l)	0,62–2,1	1,28	1/1	0,96–1,6
Ca-Gesamt (mmol/l)	2,1–2,9	2,6	1/6	2,5–2,9
Kreatinin (µmol/l)	40–198	77	2/–	53–< 106 (< 20 kg) 53–< 124 (> 20 kg)
Harnstoff (mmol/l)	2,2–19,5	4,8	2/2	3,5–10,0
AP (IE/l)	25–1869	153	14/–	bis 97
ALT (IE/l)	13–1112	41	3/–	bis 76
AST (IE/l)	15–127	26,5	3/–	bis 41
Billirubin (µmol/l)	1,1–5,6	2,85	1/–	bis 5,1
Totalprotein (g/l)	56,4–80,7	64,7	7/–	54–66
Albumin (g/l)	18,4–32,2	26,1	–/13	28–36

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AP: alkalische Phosphatase, Ca: Kalzium; O: oberhalb des Referenzbereichs; U: unterhalb des Referenzbereichs

Therapie

Nach Diagnosestellung erfolgte eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon (ca. 1 mg/kg/d) bei allen Hunden. Bei 13 Hunden wurde ein weiteres Immunsuppressivum (Leflunomid zehn Hd., 2–3 mg/kg/ 1 x tgl., Ciclosporin drei Hd., 5 mg/kg 2 x tgl., Mycophenolat-Mofetil 1 Hd., 5–8 mg/kg 2 x tgl.) ergänzt. Bei einem Hund wurde Prednisolon durch Dexamethason (0,5 mg/kg 1 x tgl.; Tag 648 [zweites Rezidiv]) ersetzt.

Verlaufsmessungen

Pro Patient wurden zwischen vier und 16 Blutproben (Median sieben) gewonnen und ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen zehn und 720 Tagen (Median 55 Tage).

Bei allen Hunden erfolgte eine Probenentnahme zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (T0). Von 14 Hunden konnten Proben an T1–T4 gesammelt werden. Bei 20 Patienten erfolgten Messungen an den Tagen 2–7 (T1) und 8–14 (T2). Bei einem Hund war keine Messung an T1 und T2 möglich. Neunzehn Hunde wurden in den Wochen 3–4 (T3) und 16 Hunde in den Wochen 5–8 (T4) nachuntersucht. Über diese Zeiträume hinaus wurden bei zwölf Hunden Proben gemessen. Aufgrund der unterschiedlichen Entnahmezeitpunkte ab T4 konnten die Verläufe lediglich beschrieben werden.



C-reaktives Protein

T0-T1 (20 Hd.): An T0 wiesen alle Hunde eine erhöhte CRP-Konzentration von > 10 mg/l auf und hatten klinische Symptome der IPA. Der Median lag bei 97,1 mg/l (16,3–169,0 mg/l) und insgesamt zehn Hunde (48 %) hatten Werte > 100 mg/l. Bereits an T1 fiel das CRP bei fünf von 20 Hunden unter den Cut-off-Wert (Median 26,6 mg/l; 3,5–150 mg/l) bei gleichzeitigem Rückgang der Symptome. Die Konzentrationsunterschiede von T0 zu T1 waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,31$).

Vorbehandelte Hunde (15 Hunde) hatten keine signifikant unterschiedlichen CRP-Konzentrationen an T0 zu Hunden ohne Vorbehandlung ($p = 0,21$).

T1-T2 (20 Hd.): An T2 lag der Median bei 7,4 mg/l (0,3–88,6 mg/l). Die Werte von acht weiteren Hunden lagen unter dem Cut-off-Wert. Somit wiesen 13/20 Hunde an T2 ein CRP unterhalb des Cut-off-Wertes (keine Symptome der IPA) auf. Bei 6/7 Hunden mit einem erhöhten CRP fiel die Konzentration von T1 zu T2 ab (CRP < 15 mg/l bei 5/6). Der Konzentrationsabfall von T0 zu T2 war statistisch signifikant ($p = 0,01$), während der Konzentrationsunterschied von T1 zu T2 nicht signifikant war ($p = 0,09$).

T2-T3 (19 Hd.): Der Median an T3 betrug 3,0 mg/l (0,2–100,1 mg/l). Bei 16/19 Hunden lagen die Werte unterhalb des

Cut-off-Wertes (keine Symptome der IPA). Zehn dieser Hunde hatten bereits an T2 und sechs an T3 ein CRP unterhalb des Cut-off-Wertes. Ein Hund (Hund 4) stieg mit der CRP-Konzentration auf 11,7 mg/l an und lahmt erneut. Zwei weitere Hunde (Hund 16 [CRP 12,2 mg/l], Lahmheit; Hund 21 [CRP 100 mg/l], Fieber und Lahmheit) wiesen weiterhin eine erhöhte CRP-Konzentration auf. Der Konzentrationsunterschied von T2 zu T3 war statistisch nicht signifikant ($p = 0,86$), im Gegensatz zur CRP-Konzentration von T0 zu T3 ($p < 0,0001$).

T3-T4 (16 Hd.): Der Median an T4 betrug 1,8 mg/l (0,5–38,5 mg/l). Zwei von 16 Hunden hatten ein CRP > 10 mg/l. Hund 11 hatte ein Rezidiv (erneute Lahmheit, Fieber; CRP 34,5 mg/l), Hund 21 (CRP 145 mg/l) wies weiterhin eine Lahmheit und Fieber auf. Der Konzentrationsunterschied des CRP von T3 zu T4 war statistisch nicht signifikant ($p > 0,99$).

T0-T4 (16 Hd.): Bei allen Patienten konnte ein signifikanter Abfall des CRP-Wertes zwischen T0 und T4 verzeichnet werden ($p < 0,0001$) (► Abb. 1a).

Albumin

Im Gegensatz zu CRP und der Leukozytenzahl war die Albuminkonzentration normalverteilt. ►

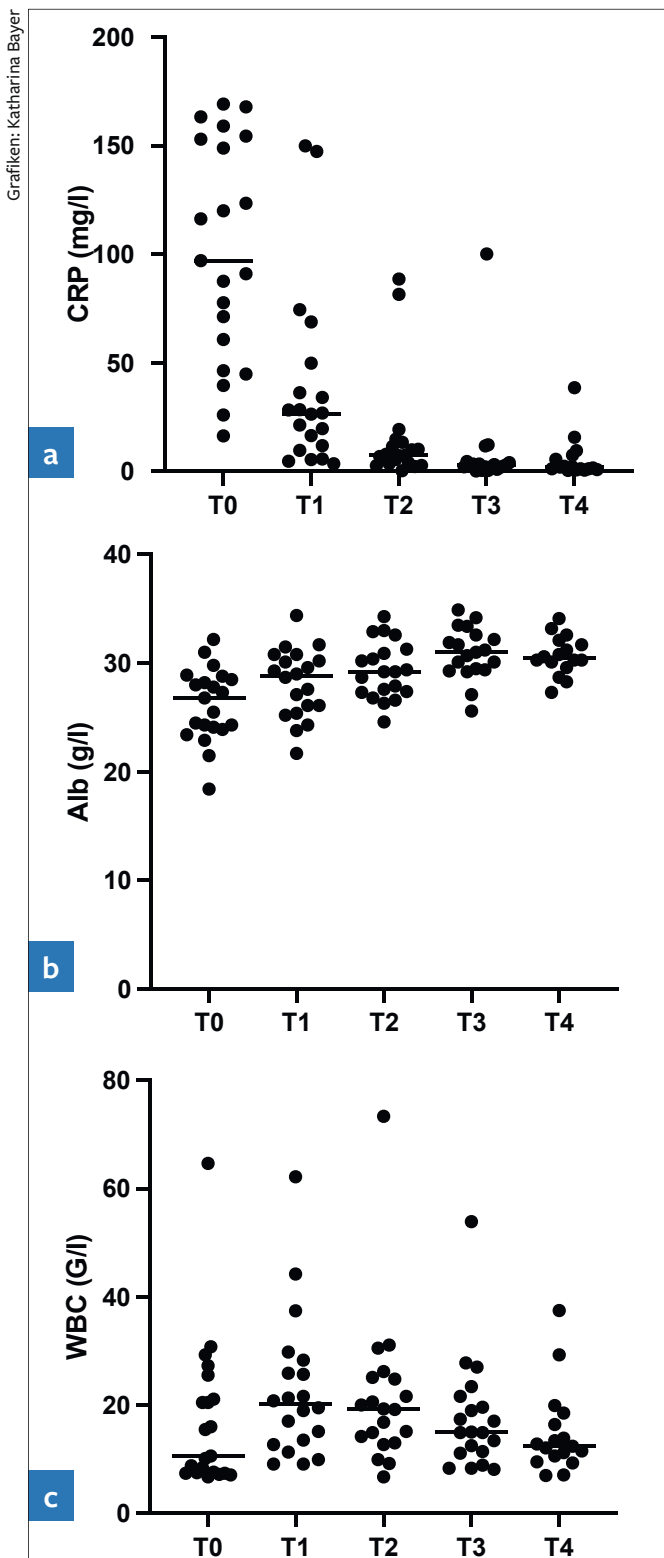


Abb. 1: Punktediagramme des CRP (a), Albumins (b) und WBC (c) an T0 (Tag 0), T1 (Tage 2–7), T2 (Tage 8–14), T3 (Wochen 3–4) und T4 (Wochen 5–8) bei 21 Hunden mit IPA (CRP: C-reaktives Protein; IPA: immunbedingte Polyarthrit Typ I; T: Zeitpunkt; WBC: Leukozytenzahl).

T0–T1 (20 Hd.): Dreizehn Hunde wiesen an T0 eine Hypoalbuminämie auf (Referenzbereich: 28–36 g/l) auf.

Der Mittelwert an T0 betrug 26,1 g/l (SD \pm 3,4 g/l). An T1 stieg die Albuminkonzentration bei 4/20 Hunden in den Referenzbereich an (Mittelwert 28,2 g/l; SD \pm 3,3 G/l). Die Konzentration des Albumins stieg von T0 zu T1 um 2,04 % (KI –4,04 bis –0,05; $p = 0,04$). Vorbehandelte Hunde wiesen keine signifikant unterschiedlichen Albuminkonzentrationen an T0 zu Hunden ohne Vorbehandlung auf ($p = 0,51$).

T1–T2 (20 Hd.): An T2 wiesen drei weitere Hunde eine Albuminkonzentration im Referenzbereich auf. Der Mittelwert betrug 29,3 g/l (SD \pm 2,6 G/l). Die Differenz von T1 zu T2 war statistisch nicht signifikant ($p = 0,215$), im Gegensatz zum Anstieg der Albuminkonzentration von T0 zu T2 (3,29 %; –5,03 bis –0,15; $p < 0,0001$).

T2–T3 (19 Hd.): Zum Zeitpunkt T3 wiesen 17/19 Hunden eine Albuminkonzentration im Referenzbereich auf. Der Mittelwert an T3 betrug 30,9 g/l (SD \pm 2,4 G/l). Der Konzentrationsunterschied von T2 zu T3 war statistisch nicht signifikant ($p = 0,39$).

T3–T4 (16 Hd.): Der Mittelwert der Albuminkonzentration an T4 betrug 30,7 G/l (SD \pm 1,8g/l). Vierzehn von 16 Hunden wiesen eine Albuminkonzentration im Referenzbereich auf. Die Konzentrationsunterschiede von T3 zu T4 waren statistisch nicht signifikant ($p > 0,99$).

T0–T4 (16 Hd.): Die Messwerte für Albumin stiegen um 4,15 % (–7,2 bis –1,03; $p = 0,006$) im Verlauf signifikant von T0 zu T4 an (► Abb. 1b).

Leukozytenzahl

T0–T1 (20 Hd.): Zehn der 21 Hunde (48 %) hatten eine Leukozytose (Referenzbereich: 5,6–14,0 G/l) an T0 (alle Hunde symptomatisch, CRP bei 100 % erhöht). Die initial gemessene Leukozytenzahl lag im Median bei 15,5 G/l (6,7–64,7 G/l). An T1 lag der Median bei 20,8 G/l (9,1–62,2 G/l) und 14/20 Hunde wiesen eine Leukozytose auf (4/14 Hd., CRP-Konzentration unter Cut-off-Wert, keine Symptome). Die Änderung der Leukozytenzahl von T0 zu T1 war statistisch nicht signifikant ($p = 0,17$).

T1–T2 (20 Hd.): Der Median der Leukozytenzahl an T2 lag bei 19,3 G/l (6,7–73,4 G/l) und 15/20 Hunde hatten eine Leukozytose (10/15 Hd., CRP-Konzentration unter Cut-off-Wert, keine Symptome).

Der Änderung von T1 zu T2 war statistisch nicht signifikant ($p > 0,99$).

T2–T3 (19 Hd.): Der Median an T3 betrug 17,0 G/l (8,1–53,9 G/l). Zwölf von 19 Hunden wiesen eine Leukozytose auf (10/12 Hd., CRP-Konzentration unter dem Cut-off-Wert, keine Symptome). Die Änderung von T2 zu T3 war statistisch nicht signifikant ($p = 0,74$).

T3–T4 (16 Hd.): Der Median an T4 betrug 12,8 G/l (7,0–37,5 G/l). Fünf von 16 Hunden hatten eine Leukozytose (4/5 Hd., CRP-Konzentration unter Cut-off-Wert, keine Symptome). Die Änderung der Leukozytenzahl von T3 zu T4 ($p > 0,23$) war statistisch nicht signifikant. Signifikant war der Abfall der Leukozyten von T2 zu T4 mit einem p -Wert von $< 0,001$.

T0–T4 (16 Hd.): Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen T0 und T4 nachgewiesen werden ($p > 0,99$) (► Abb. 1c).



Rezidive

Bei acht Hunden kam es zum Rezidiv (Hunde 4, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16). Bei Hund 4 traten zwei Rezidive auf (Tage 19, 630). Die Spanne bis zum erneuten Auftreten von Symptomen lag zwischen elf und 651 Tagen (Median 131 Tage) (► Tab. 3). Von den insgesamt neun Rezidiven bei acht Hunden traten fünf (62 %) nach Beendigung der Therapie auf. Hunde, die noch unter Behandlung waren, erhielten Prednisolon in einer Dosierung von 0,4–1 mg/kg/d (Median 0,5 mg/kg/d).

Alle acht Hunde zeigten zum Zeitpunkt des Rezidivs einen signifikanten Anstieg der CRP-Konzentration ($p = 0,01$) von median 2,4 mg/l (0,1–36,2 mg/l) auf median 66,3 mg/l (19,9–159,4 mg/l). Nach erneutem Therapiebeginn, Erhöhung der Dosis des Prednisolons respektive Hinzunahme eines zweiten Immunsuppressivums gingen die Symptome innerhalb von median 11,5 Tagen (2–90 Tage) zurück und das CRP fiel auf < 10 mg/l ab. Hunde mit Rezidiven wiesen keine signifikant unterschiedlichen CRP-Werte an T0 im Vergleich zu Tieren ohne Rezidiv auf.

In Bezug auf die Leukozytenzahl ergaben sich keine signifikanten Änderungen zum Zeitpunkt vor Rezidiv und bei Auftreten der Rezidive.

Bei 5/9 Rezidiven (56 %) trat eine Hypoalbuminämie auf (statistisch nicht signifikant; $p = 0,07$). Die Konzentrationen des Albumins zwischen Tieren mit und ohne Rezidiv waren zum Zeitpunkt T0 nicht signifikant verschieden (► Tab. 3).

Besonderheiten bei einzelnen Hunden

Bei 16/19 Hunden lagen die Werte unterhalb des Cut-off-Wertes (keine Symptome der IPA). Zehn dieser Hunde hatten bereits an T2 und sechs an T3 ein CRP unterhalb des Cut-off-Wertes.

Hund 21 wies als einziger Hund einen sehr heterogenen Abfall des CRP auf. An T0 lag die CRP-Konzentration bei 154,4 mg/l. Bis Tag 8 (T2) kam es nur zu einem geringen Abfall der CRP-Konzentration auf 88,6 mg/l. Es erfolgte eine zusätzliche Gabe von Leflunomid (2 mg/kg 1 x tgl.).

Am Tag 17 (T3) stieg die CRP-Konzentration erneut auf über 100 mg/l (144,9 mg/l), die Albuminkonzentration fiel auf 25,6 g/l. Klinisch zeigte der Hund bis Tag 19 Apathie, Dolenz, Fieber, Lahmheit und geschwollene und vermehrt warme Gelenke, ab Tag 21 (CRP-Konzentration 100,1 mg/l; Albuminkonzentration 26,9 g/l) bis Tag 28 (CRP-Konzentration 89,4 mg/l; Albuminkonzentration

27,3 g/l) Fieber. Am Tag 28 wurde eine infizierte Wunde im palmaren Bereich des Metakarpus der rechten Vordergliedmaße diagnostiziert und chirurgisch versorgt. Die CRP-Konzentration fiel daraufhin bis Tag 45 auf 11,2 mg/l ab, die Albuminkonzentration stieg auf 29,3 g/l, am Tag 67 wurde der Cut-off-Wert der CRP-Konzentration von 10 mg/l erreicht und der Hund war vollständig symptomlos.

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die CRP-, Albumin- und Leukozytenzahl-Verläufe bei 21 Hunden mit IPA untersucht. Es sollte die Frage beantwortet werden, inwiefern sich diese als Biomarker bezüglich des Patientenmonitorings eignen.

Bei allen Patienten wurden, wie auch in früheren Studien zur IPA des Hundes, signifikant erhöhte CRP-Konzentrationen am Tag der Erstvorstellung gemessen (Ohno et al. 2006, Foster et al. 2014, Hillström et al. 2016).

Nur wenige physiologische Zustände, wie z. B. Trächtigkeit, führen zu einer Erhöhung der CRP-Konzentration, jedoch in der Regel nicht über den Cut-off-Wert hinaus (Holst et al. 2019). Da CRP positiv mit der Konzentration des zirkulierenden IL-6 korreliert, spiegelt es den Grad der Entzündung wider (Clos und Mold 2004, Foster et al. 2014, Jasensky et al. 2018).

Die CRP-Konzentrationen am Tag der Erstvorstellung lagen in unserer Studienpopulation bei allen Hunden deutlich oberhalb des verwendeten Cut-off-Wertes von 10 mg/l. Bei 48 % der Hunde wurden CRP-Konzentrationen über 100 mg/l gemessen, was eine mehr als zehnfache Erhöhung bedeutete. Auch in der Studie von Ohno et al. (2006) lagen die Werte der CRP-Konzentration an Tag 0 bei allen 38 Hunden über dem Cut-off-Wert von 1 mg/dl und bei 29 % der Hunde sogar über der maximalen Messgrenze von 20 mg/dl.

Diese Daten belegen, dass die IPA des Hundes durch eine starke Akute-Phase-Reaktion gekennzeichnet ist. So kann bei unklaren Lahmheiten eine Polyarthritiden als primär entzündliche Erkrankung mit stark erhöhten APP-Konzentrationen (Ohno et al. 2006) von einer degenerativen Gelenkerkrankung mit CRP-Werten unter dem Cut-off-Wert (Boal und Miguel Carreira 2015, Jasensky et al. 2018) abgegrenzt werden.

Die Betrachtung der Verlaufskurven ergab, dass CRP die schnellsten Konzentrationsanstiege und -abfälle im Vergleich zur Albuminkonzentration und der Leukozytenzahl aufwies. CRP ►

Tab. 3: Rezidive bei acht Hunden mit IPA

Hund	Tage nach Erstvorstellung	Medikamente (Dosierung zum Zeitpunkt des Rezidivs)	CRP (mg/l)	Alb (g/l)	WBC (G/l)
4	1. Rezidiv: 19	1. Prednisolon 0,3 mg/kg 2x/d	11,7	31	19,6
	2. Rezidiv: 630	2. keine (abgesetzt seit einem Jahr)	157	27	12,9
7	111	keine (seit einem Monat)	19,9	30	9,0
9	651	keine (seit eineinhalb Jahren)	53	27	7,7
10	131	keine (seit vier Monaten)	159	27	22,7
11	33	Prednisolon (0,25 mg/kg 2x/d)	35	30	8,1
12	11	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)	148	24	5,2
15	19	Prednisolon (0,2 mg/kg 2x/d)	30	32	17,1
16	224	keine (abgesetzt seit zwei Monaten)	79	25	16,5

CRP: C-reaktives Protein; Alb: Albumin; WBC: Leukozytenzahl



korrelierte erwartungsgemäß sehr gut mit dem klinischen Verlauf der IPA. So waren die Konzentrationsunterschiede zwischen T0 (alle Hunde symptomatisch) und T4 (14/16 Hunden asymptomatisch, CRP < 10 mg/l) hochsignifikant.

Eine signifikante Konzentrationsabnahme zeigte sich in den ersten 14 Tagen (T2) nach Therapiebeginn bei gleichzeitigem Rückgang der Symptome bei 20 Hunden. Hunde mit komplikationslosem Verlauf der IPA wiesen einen schnellen Abfall der CRP-Konzentrationen mit gleichzeitiger Remission der Erkrankung auf. Fast identische Resultate wurden in einer vergleichbaren Studie publiziert. In dieser nahmen die Konzentrationen des CRP innerhalb der ersten 13 Tage unter Therapie bei 38 Hunden signifikant ab (Ohno et al. 2006). Auch in der Humanmedizin geht das Ansprechen auf die Therapie mit einer Reduktion der CRP-Konzentration einher. Humanpatienten mit erhöhten CRP-Konzentrationen unter Therapie haben ein höheres Risiko für eine therapieresistente Erkrankung (Pope und Choy 2021).

Die Höhe der CRP-Konzentration am Tag der Erstuntersuchung ließ, wie auch in bereits vorangegangenen Studien, keine Rückschlüsse auf das Auftreten eines Rezidivs oder den Verlauf zu. Die Quantifizierung von einzelnen CRP-Konzentrationen kann nicht zur Einschätzung der Prognose oder des Auftretens von Rezidiven herangezogen werden (Griebsch et al. 2009, Lowrie et al. 2009, Jasensky et al. 2015). Serielle Messungen der CRP-Konzentration bei der IPA sind wie erwartet sinnvoller als einzelne Messungen. CRP kann ein früher Indikator für das Auftreten von Rezidiven sein, allerdings müssen andere entzündliche Ursachen für eine Erhöhung, wie beispielsweise eine Pankreatitis oder Wundinfektionen, ausgeschlossen werden, bevor die immunsuppressive Therapie intensiviert wird.

In unserer Studie zeigten alle Hunde bei Auftreten eines Rezidivs erneut signifikant erhöhte CRP-Konzentrationen. Diese waren zeitlich mit dem Einsetzen klinischer Symptome assoziiert.

Nach erneutem Therapiebeginn, Erhöhung der Dosierungen oder Modifikation der Therapie gingen die klinischen Symptome zurück und der jeweilige CRP-Wert sank unterhalb des Cut-off-Wertes ab.

Auch bei Humanpatienten kann eine erneut erhöhte CRP-Konzentration auf eine starke Krankheitsaktivität oder Begleiterkrankungen, wie Infektionen, hinweisen. Die Abnahme der CRP-Konzentration spiegelt in vielen Fällen ebenfalls einen Rückgang der Symptome und Entzündung wider (Pope und Choy 2021).

Des Weiteren konnte in unserer Studie eine Diskrepanz zwischen der Leukozytenzahl und der CRP-Konzentration an T0 nachgewiesen werden. Nur 48 % der Hunde wiesen am Tag der Erstvorstellung eine Leukozytose auf, dagegen war die CRP-Konzentration bei 100 % der Hunde erhöht. In einer vergleichbaren Studie wiesen Hunde mit IPA ähnliche Werte auf (68 % der Hunde mit Leukozytose) (Ohno et al. 2006). Die Abweichung zwischen der Leukozytenzahl und der CRP-Konzentration könnte darauf zurückgeführt werden, dass sich die CRP-Konzentration deutlich schneller als die Leukozytenzahl im Verlauf des Entzündungsprozesses ändert (Nakamura et al. 2008). Darüber hinaus wird die Leukozytenzahl von mehreren Parametern beeinflusst, wie der Stärke des Entzündungsstimulus, Steroidstimulus sowie einem funktionierenden Knochenmark. Somit eignet sich CRP, bedingt durch die Schnelligkeit und Höhe des Konzentrationsanstieges, besser als Entzündungsparameter bei der IPA als die Leukozytenzahl.

In unserer Studie hatten 75 % der Hunde eine Leukozytose nach fünf bis 14 Tagen (T2), während 67 % dieser Hunde bereits eine CRP-Konzentration unter dem Cut-off-Wert und keine klinischen Symptome der IPA zeigten. Es konnte kein signifikanter Konzentrationsabfall der Leukozytenzahl zwischen T0 und T4 nachgewiesen werden. In einer ähnlichen Untersuchung sank die CRP-Konzentration in 50 % der Fälle innerhalb von fünf Tagen ab, während die Leukozytenzahl bei 76 % der Hunde ebenfalls über den gesamten Beobachtungszeitraum erhöht blieb (Ohno et al. 2006). Dies erklärt sich insbesondere durch den Einfluss von Kortikosteroiden auf die Leukozytenzahl (Ekstrand et al. 2021). CRP bietet den Vorteil, dass es hierdurch nicht beeinflusst wird (Yamamoto et al. 1994) und auch bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie zum Monitoring genutzt werden kann.

Eine Aktivierung der Akute-Phase-Reaktion führt zu einer Reduktion des Albumins (Eckersall 2008). Eine Hypoalbuminämie ist ein häufiger Nebefund der IPA des Hundes (Kohn 2017). In vorangegangenen Studien zeigten 17–22 % der Hunde erniedrigte Albuminkonzentrationen (Clements et al. 2004, Rondeau et al. 2005), während in unserer Untersuchung der Anteil mit 62 % deutlich höher lag. Ein möglicher Grund könnte die deutlich höhere Rate an Hunden mit akuten systemischen Krankheitsanzeichen (Fieber) sein. In den beiden vorgenannten Studien wiesen nur 2–22 % der Hunde Fieber auf, während es in unserer Studie 95 % waren (Clements et al. 2004, Rondeau et al. 2005).

Die Albuminkonzentration zeigte bei Tieren mit gutem Ansprechen auf die Therapie und ohne Komplikationen einen deutlichen Anstieg. Dieser Effekt trat sowohl bei Hunden mit Hypoalbuminämie auf als auch bei Patienten mit initialen Albumin-Werten innerhalb des Referenzbereiches. Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin konnte bei immunmedierten Erkrankungen gezeigt werden, dass der Anstieg der Werte in den Referenzbereich mit dem Ansprechen auf die Therapie und einer besseren Prognose einhergeht (Ceron et al. 2008). Jedoch wird die Albuminkonzentration von einer Vielzahl von Faktoren, wie beispielsweise gastrointestinalen Komplikationen, beeinflusst (Throop et al. 2004), was auch unsere Studie vermuten ließ. In einigen Fällen fiel die Albuminkonzentration aufgrund von Vomitus und Diarrhoe weiter ab, obwohl die Symptome der IPA nicht mehr nachvollziehbar waren. Eine sorgfältige diagnostische Aufarbeitung der IPA und der potenziellen Begleiterkrankungen ist daher sowohl initial als auch im Verlauf essenziell.

Eine Möglichkeit, um die Spezifität der Albuminkonzentration zu erhöhen, bietet in der Humanmedizin die Bestimmung des CRP-Albumin-Verhältnisses (CAR). CAR wird zum Monitoring der Krankheitsaktivität bei der rheumatoiden Arthritis genutzt (He et al. 2020).

Insgesamt wiesen 56 % der Hunde mit Rezidiven eine erniedrigte Albuminkonzentration auf. Obwohl dieser Konzentrationsunterschied nicht statistisch signifikant war, scheint es hier einen Effekt zu geben ($p = 0,07$). Der reziproke Verlauf der Albuminkonzentration zum CRP kann ergänzende Informationen in Bezug auf die Akute-Phase-Reaktion und damit zum Verlauf der IPA liefern.

Limitationen der Studie sind die relativ kleine Studienpopulation, die unterschiedlichen Zeitpunkte der Probenentnahme und die ungleiche Anzahl der Proben je Tier.

Basierend auf den Daten der vorliegenden klinischen Studie wurde deutlich, dass CRP bei an IPA erkrankten Hunden als Biomarker hinsichtlich des Monitorings Verwendung finden kann. Der



schnelle Anstieg der CRP-Konzentration während der Verlaufsmessungen spiegelt die ablaufende Akute-Phase-Reaktion der IPA, insbesondere im Vergleich zur Leukozytenzahl und der Albuminkonzentration, am besten wider. Es zeigt schnell und präzise das Ansprechen auf die Therapie und das Auftreten von Rezidiven an. ■

Ethische Anerkennung

Alle maßgeblichen internationalen, nationalen und/oder institutionellen ethischen Richtlinien für den Umgang mit in der Studie verwendeten Tieren wurden beachtet. Die Probengewinnung erfolgte ausschließlich zu diagnostischen Zwecken und erfolgte im Rahmen der routinemäßigen Aufarbeitung der Patienten. Die Studie unterlag aufgrund dessen weder einer Genehmigungs- noch Anzeigepflicht. Die Autorinnen versichern, während der Entstehung der vorliegenden Arbeit die allgemeinen Regeln guter wissenschaftlicher Praxis befolgt zu haben.

Conflict of interest

Die Autorinnen versichern, dass keine geschützten, beruflichen oder anderweitigen persönlichen Interessen an einem Produkt oder einer Firma bestehen, welche die in dieser Veröffentlichung genannten Inhalte oder Meinungen beeinflussen können.

Funding

Diese Arbeit wurde nicht finanziell unterstützt.

Autorenbeitrag

Konzeption oder Design der Arbeit: KB, BK.

Datenerhebung,- analyse und -interpretation: KB, AJ.

Manuskriptentwurf: KB.

Kritische Revision des Artikels: BK, AJ, RM, CW, EM.

Endgültige Zustimmung der für die Veröffentlichung vorgesehenen

Version: KB, BK, AJ, RM, CW, EM.

Literatur

Bennett D (1987): Immune-based non-erosive inflammatory joint disease of the dog. 3. Canine idiopathic polyarthritis. *J Small Anim Pract* 28(10): 909–928.

Bennett D (1997): Inflammatory arthropathies. The immune based arthritides. In: VIFK, Flims, Kongressbericht, 21–49.

Bennett D (2010): Immune-mediated and infective arthritis. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine – Diseases of the dog and the cat*. 7th ed. Saunders, Philadelphia, 743–749.

Boal S, Miguel Carreira L (2015): Serum and synovial fluid C-reactive protein level variations in dogs with degenerative joint disease and their relationships with physiological parameters. *Vet Res Commun* 39(3): 163–169. ▶



- Caspi D, Baltz ML, Snel F, Gruys E, Niv D, Batt RM, Munn EA, Buttress N, Pepsys MB (1984): Isolation and characterization of C-reactive protein from the dog. *Immunology* 53(2): 307–313.
- Cerón JJ, Eckersall PD, Subiela SM (2005): Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol* 34(2): 85–99.
- Cerón JJ, Martínez-Subiela S, Ohno K, Caldin M (2008): A seven-point plan for acute phase protein interpretation in companion animals. *Vet J* 177(1): 6–7.
- Clements DN, Gear RNA, Tattersall J, Carmichael S, Bennett D (2004): Type I immune-mediated polyarthritis in dogs: 39 cases (1997–2002). *J Am Vet Med Assoc* 224(8): 1323–1327.
- Clos Du TW, Mold C (2004): C-reactive protein. *Immunol Res* 30(3): 261–277.
- Colopy SA, Baker TA, Muir P (2010): Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006–2008). *J Am Vet Med Assoc* 236(3): 312–318.
- Conner JG, Eckersall PD, Ferguson J, Douglas TA (1988): Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Res Vet Sci* 45(1): 107–110.
- Eckersall PD (2008): Proteins, Proteomics, and the Dysproteinemias. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (eds.), *Clinical biochemistry domestic animals*. 6th ed. Elsevier, Amsterdam, 117–141.
- Eckersall PD, Bell R (2010): Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J* 185(1): 23–27.
- Eckersall PD, Conner JG, Parton H (1989): An enzyme-linked immunosorbent assay for canine C-reactive protein. *Vet Rec* 124(18): 490–491.
- Ekstrand C, Pettersson H, Gehring R, Hedeland M, Adolfsson S, Lilliehöök I (2021): Prednisolone in Dogs-Plasma Exposure and White Blood Cell Response. *Front Vet Sci* 8: 666219. DOI: 10.3389/fvets.2021.666219.
- Foster JD, Sample S, Kohler R, Watson K, Muir P, Trepanier LA (2014): Serum biomarkers of clinical and cytologic response in dogs with idiopathic immune-mediated polyarthropathy. *J Vet Intern Med* 28(3): 905–911.
- Goldstein RE, Lappin MR (2014): Infectious causes of polyarthritis in dogs. In: Bonagura JD, Twedt DC (eds.), *Kirks Current Veterinary Therapy XV*. Elsevier Saunders, St. Louis, 1224–1228.
- Griebisch C, Arndt G, Raila J, Schweigert FJ, Kohn B (2009): C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Clin Pathol* 38(4): 421–425.
- He Y, Tang J, Wu B, Yang B, Ou Q, Lin J (2020): Correlation between albumin to fibrinogen ratio, C-reactive protein to albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim* 500: 149–154.
- Hillström A, Hagman R, Tvedten H, Kjelgaard-Hansen M (2014): Validation of a commercially available automated canine-specific immunoturbidimetric method for measuring canine C-reactive protein. *Vet Clin Pathol* 43(2): 235–243.
- Hillström A, Bylin J, Hagman R, Björhall K, Tvedten H, Königsson K, Fall T, Kjelgaard-Hansen M (2016): Measurement of serum C-reactive protein concentration for discriminating between suppurative arthritis and osteoarthritis in dogs. *BMC Vet Res* 12(1): 240.
- Holst BS, Gustavsson MH, Johannisson A, Hillström A, Strage E, Olsson U, Axné E, Lilliehöök I (2019): Inflammatory changes during canine pregnancy. *Theriogenology* 125: 285–292.
- Jasensky AK, Klenner S, Einspanier R, Kohn B (2015): Evaluation of three different point-of-care tests for quantitative measurement of canine C-reactive protein. *Vet Clin Pathol* 44(2): 205–214.
- Jasensky AK, Stiller J, Einspanier R, Kohn B (2018): Review: Akute-Phase-Proteine in der Kleintiermedizin. *Kleintierprax* 63: 594–610.
- Kohn B (2017): Immunbedingte (Poly-)Arthritiden, immuninduzierte Arthritiden, immunreaktive Arthropathien. In: Kohn B, Schwarz G (Hrsg.), *Praktikum der Hundeklinik*. 12. Aufl. Enke, Stuttgart, 1120–1126.
- Kohn B, Lübke S, Schmidt MFG, Brunberg L (2005): Idiopathische immunbedingte Polyarthritis Typ I beim Hund: Inzidenz, Klinik, Laborbefunde, Therapie und Verlauf von 16 Fällen (1996–2000). *Kleintierprax* 50(7): 415–426.
- Lowrie M, Penderis J, McLaughlin M, Eckersall PD, Anderson TJ (2009): Steroid responsive meningitis-arteritis: a prospective study of potential disease markers, prednisolone treatment, and long-term outcome in 20 dogs (2006–2008). *J Vet Intern Med* 23(4): 862–870.
- Lübke S (2002): Immunbedingte Polyarthritis beim Hund, eine retro- und prospektive Studie (1996–2000). Berlin, FU, veterinärmed. Fak., Diss.
- Murata H, Shimada N, Yoshioka M (2004): Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J* 168(1): 28–40.
- Nakamura M, Takahashi M, Ohno K, Koshino A, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H (2008): C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *J Vet Med Sci* 70(2): 127–131.
- Ohno K, Yokoyama Y, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H (2006): C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis. *J Vet Med Sci* 68(12): 1275–1279.
- Plumb DC (2018): *Plumb's Veterinary Drug Handbook*: Desk. 9th ed. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey.
- Pope JE, Choy EH (2021): C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* 51(1): 219–229.
- Rhoades AC, Vernau W, Kass PH, Herrera MA, Sykes JE (2016): Comparison of the efficacy of prednisone and cyclosporine for treatment of dogs with primary immune-mediated polyarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 248(4): 395–404.
- Rondeau MP, Walton RM, Bissett S, Drobatz KJ, Washabau RJ (2005): Suppurative, nonseptic polyarthropathy in dogs. *J Vet Intern Med* 19(5): 654–662.
- Sato M, Veir JK, Legare M, Lappin MR (2017): A Retrospective Study on the Safety and Efficacy of Leflunomide in Dogs. *J Vet Intern Med* 31(5): 1502–1507.
- Sawyer DC (1963): Synovial fluid analysis of canine joints. *J Am Vet Med Assoc* 143(1): 609–612.
- Stone M (2017): Immune-mediated polyarthritis and other polyarthritides. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine (Expert Consult)*. 8th ed. Saunders, Philadelphia, 861–865.
- Scharf VF, Lewis DD, Wellehan JF, Wamsley HL, Richardson R (2015): Comparison of synovial fluid culture and 16S rRNA PCR in dogs with suspected septic arthritis. *Aust Vet J* 93(6): 204–207.
- Throop JL, Kerl ME, Cohn LA (2004): Albumin in health and disease: Causes and treatment of hypoalbuminemia. *Comp Cont Ed Pract Vet* 940–948.
- Vollmerhaus B (2007): Gelenkpunktion (Arthrozentese). In: Schebitz H, Brass W (Hrsg.), *Operationen an Hund und Katze*. 3. Aufl. Parey, Stuttgart, 19–23.
- Wood RD, Gibson T (2020): Synovial Fluid Analysis of the Dog and Cat. In: Sharkey LC, Radin MJ, Seelig (eds.), *Veterinary Cytology*. John Wiley & Sons, New Jersey, 727–735.
- Yamamoto S, Shida T, Honda M, Ashida Y, Rikihisa Y, Odakura M, Hayashi S, Nomura M, Isayama Y (1994): Serum C-reactive protein and immune responses in dogs inoculated with *Bordetella bronchiseptica* (phase I cells). *Vet Res Commun* 18(5): 347–357.

Korrespondenzadresse

Dr. Katharina Bayer
 Kleintierklinik in Ludwigsburg Oßweil
 71640 Ludwigsburg
 Katha.fank@gmail.com

