

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung



Forschung
für den Hund

Abschlussbericht

Keine pauschalen Antworten

aus der gkf-Info 46 / Dezember 2017



Abschlussbericht

Keine pauschalen Antworten

Antibiotika sind die wichtigsten Waffen gegen bakterielle Infektionen. Wenn Antibiotika jedoch zu häufig eingesetzt werden, verlieren sie ihre Wirksamkeit, weil immer mehr Bakterien gegen diese Arzneimittel resistent werden. Auf die Schnelle, im Notfall, kann jedoch häufig nicht festgestellt werden, ob der Einsatz von Antibiotika nötig ist. Hier wäre ein schneller einfacher Test als Entscheidungshilfe wünschenswert. Sarah Hindenberg und Andreas Moritz haben an der Justus-Liebig-Universität Gießen erforscht, ob die Messung des C-reaktiven Proteins oder von Lipocalin-2 solch eine Entscheidungshilfe bieten können. Ihre Untersuchungen zeigen, dass sich beide Blutparameter für eine pauschale Beurteilung nicht eignen. Doch einzelne Ergebnisse weisen darauf hin, dass das C-reaktive Protein bei einer spezifischeren Fragestellung und/oder in Kombination mit anderen Untersuchungen sinnvoll eingesetzt werden könnte. Die Forscher empfehlen daher weitere Studien.

In der Tierarztpraxis kommen häufig schwer kranke Hunde mit unspezifischen Symptomen wie Schwäche, Fieber, Apathie und Appetitlosigkeit, die von bakteriellen Infektionen, Viruserkrankungen, aber eben auch von Überreaktionen oder Fehlfunktionen des Immunsystems oder bösartigen Tumoren hervorgerufen werden können. All

diese Erkrankungen erfordern unterschiedliche Behandlungen. In einigen Fällen kann die für eine Erkrankung richtige Therapie eine andere Krankheit verschlimmern. Beispielsweise wird das Immunsystem bei einer Überreaktion durch Medikamente gehemmt. Diese Hemmung des Immunsystems ist aber bei Infektionskrankheiten fatal, denn das Immunsystem kann dann die beteiligten Krankheitserreger nicht mehr effektiv bekämpfen.

Bei einer schweren bakteriellen Infektion hingegen ist eine rasche Gabe von Antibiotika zur Bekämpfung der Erreger unerlässlich. Häufig werden zu Beginn Breitband-Antibiotika eingesetzt, die gegen viele verschiedene Bakterien wirken, da man den spezifischen Erreger noch nicht kennt. Falls der Patient jedoch keine bakterielle Infektion hat, ist die Gabe von Antibiotika nicht nur nutzlos, sie kann auch schädlich sein, denn jeder unnötige Antibiotikaeinsatz trägt zur Bildung von Resistenzen von Bakterien bei. Resistente Bakterien werden unempfindlich gegen einzelne oder viele Antibiotika. Mittlerweile gibt es multiresistente Erreger, die gegen die Mehrzahl der vorhandenen Antibiotika resistent sind und folglich im Falle einer Infektion nicht mehr bekämpft werden können. Beim Einsatz von Breitband-Antibiotika besteht eine besonders hohe Gefahr



Zustand wenige Tage nach Wildschweinangriff: Liegt noch eine Wundinfektion vor? (Foto D. Fleuth)

der Resistenzbildung, da sie häufig als erstes Antibiotikum eingesetzt werden und so viele Bakterien schon Kontakt zu ihnen hatten.

Mit den herkömmlichen Methoden dauert es mitunter Tage, um eine bakterielle Infektion festzustellen. Gesucht wird daher ein Verfahren, das die Diagnostik beschleunigt und dem Tierarzt eine schnelle und verlässliche Entscheidungshilfe für den Einsatz von Antibiotika im Notfall gibt. Gleichzeitig muss auch weiterhin eine bakteriologische Untersuchung und ein sogenannter Resistenztest (Testung der Bakterien auf bereits vorhandene Antibiotikaresistenzen) durchgeführt werden, um das zuerst eingesetzte Breitband-Antibiotikum später gegen ein spezifisches und wirksames Antibiotikum zu ersetzen. Diese Untersuchungen dauern jedoch mehrere Tage.

CRP in der Humanmedizin

In der Humanmedizin hat sich die Messung des C-reaktiven Proteins (CRP) zum raschen Nachweis einer bakteriellen Infektion und als Entscheidungshilfe für oder gegen den Einsatz von Antibiotika bewährt.

CRP gehört zu den Akute-Phase-Proteinen (APP). Diese Eiweiße schüttet der Körper als „Feuerwehr“ bei einer massiven Zerstörung von Geweben aus. Die Ursache der Schädigung spielt für die APP insgesamt dabei keine Rolle. Es kann sich dabei um Verletzungen, starke Durchblutungsstörungen aber vor allem auch um Infektionen handeln.

Die APP begrenzen den Schaden, indem sie eine Entzündung verursachen. Die Entzündung führt zu einer besseren Durchblutung und lockt Abwehrzellen an, die die Heilung



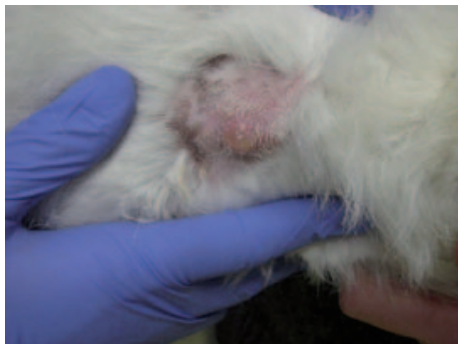
Hat die Antibiotika-Behandlung Erfolg? CRP-Messung zur Therapiekontrolle bei einem Mops auf der Intensivstation. (Foto H.Lehmann)

vorbereiten, indem sie beispielsweise beschädigte Zellen und Gewebstrümmer entsorgen und – falls vorhanden – Erreger bekämpfen und abtöten. Wenn die Entzündungsreaktion nicht lokal begrenzt ist, sondern den gesamten Organismus in großem Ausmaß miteinbezieht und beeinträchtigt, handelt es sich um ein „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS). Von einem SIRS spricht man, wenn der Hund mindestens zwei der folgenden Symptome aufweist: 1) eine erhöhte Herzfrequenz, 2) eine beschleunigte Atmung, 3) eine zu hohe oder zu niedrige Körpertemperatur und/oder 4) eine erhöhte oder erniedrigte Anzahl weißer Blutkörperchen im Blut.

In der Diagnostik zeigen hohe Werte der APP eine schwere Entzündung gleich welcher Ursache an. Der menschliche Organis-

mus schüttet jedoch besonders viel C-reaktives Protein aus, wenn die schwere Erkrankung bzw. die Entzündung von einer bakteriellen Infektion verursacht wurde. Daher kann man in der Humanmedizin den CRP-Wert nutzen, um einen starken Verdacht auf eine bakterielle Infektion bei bestimmten Krankheitsbildern zu äußern. Der CRP-Wert ist dabei als Entscheidungshilfe für oder gegen den Einsatz von Antibiotika von Nutzen.

Sarah Hindenberg und Andreas Moritz überprüften an der Justus-Liebig-Universität Gießen, ob die Messung des CRP auch beim Hund verlässliche Informationen über das Vorhandensein bakterieller Infektionen liefern und damit als Entscheidungshilfe für den Einsatz von Antibiotika dienen kann. In einer zweiten Studie untersuchten die Wissenschaftler, ob auch das Eiweiß Lip-



Einschätzung der Entzündung: Im Bereich eines Herzschrittmachers zeigt sich eine Schwellung: Ist es nur eine entzündliche Reaktion auf den „Fremdkörper“ Herzschrittmacher oder liegt eine bakterielle Infektion vor? (Foto G. Wurtinger)

calin-2 eine bakterielle Entzündung anzeigen kann. Derzeit weiß man noch wenig über Lipocalin-2. Es ist aber unter anderem bekannt, dass es bei Nierenschäden freigesetzt wird und eine hemmende Wirkung auf das Wachstum von Bakterien hat.

Auswahl der Krankenakten

Die Krankenakten von 243 Hunden, die in der Klinik für Kleintiere der JLU Gießen in einem Zeitraum von 4 Monaten untersucht und behandelt wurden, dienten als Studienmaterial. Um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen, nahmen die Wissenschaftler nur Krankenakten in die Studie auf, in denen folgende Daten dokumentiert waren:

- eine vollständige Blutuntersuchung zum Zeitpunkt der CRP-Messung
- die Körpertemperatur zum Zeitpunkt der CRP-Messung dokumentiert war

- der Vorstellungsgrund und die Diagnose

Bei mehreren CRP-Messungen war immer die erste CRP-Messung für die Studie ausschlaggebend.

Die Daten der Klinikpatienten wurden mit den Daten gesunder Hunde (Kontrollgruppe) verglichen. Die Daten der Kontrollgruppe stammten beispielsweise von gesunden Hunden, die als Blutspender untersucht worden waren.

Faktenlage

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war CRP bei den kranken Hunden signifikant erhöht. Innerhalb der Patientengruppen, hatten die Tiere, die unter entzündlichen Erkrankungen litten, signifikant höhere CRP-Werte als die Hunde mit nichtentzündlichen Erkrankungen. Die entzündlichen Erkrankungen hatten dabei unterschiedliche Ursachen und rührten von Infektionen, Tumorerkrankungen oder Verletzungen her. CRP ist daher ein guter Entzündungsmarker.

Höhere CRP-Werte wurden auch bei bösartigen im Vergleich zu gutartigen Tumoren entdeckt. Eine eindeutige Unterscheidung von bösartigen und gutartigen Tumoren lässt die Messung des CRP-Wertes jedoch nicht zu. Bei Tumorerkrankungen mit hohen CRP-Werten ist aber die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine bösartige Erkrankung handelt sehr hoch. Wichtig ist aber, dass CRP kein klassischer „Tumormarker“ ist und nicht bei jedem Tumor ansteigt, sondern nur bei denjenigen, die sich entzünden. Hohe CRP-Werte können mit Symptomen eines SIRS, wie einer erhöhten Anzahl weißer Blutkörperchen im Blut und einer er-

höhten Körpertemperatur oder Untertemperatur einhergehen. Auf der Basis der Krankenakten lässt sich jedoch kein belastbarer Zusammenhang zwischen diesen Befunden herstellen, weil sich der zeitliche Verlauf des Anstiegs der verschiedenen Parameter unterscheidet und nicht jede schwere Entzündung in einem SIRS münden muss.

Leider konnten die Forscher jedoch keine signifikanten Unterschiede der CRP-Werte im Vergleich von infektiösen und nicht infektiösen Entzündungen feststellen. Innerhalb der Patientengruppe mit Infektionskrankheiten unterschiedlichen Ursprungs fiel jedoch auf, dass Tiere mit bakteriell bedingten Erkrankungen tendenziell höhere CRP-Werte hatten als Tiere mit nichtbakteriellen Infektionskrankheiten. Allerdings gab es zu wenig Patienten mit nichtbakteriellen Infektionen um ein statistisch gesichertes Ergebnis zu erhalten. Dazu müssen Untersuchungen mit mehr Fällen durchgeführt werden.

Da nicht jedes Organsystem gleich auf eine Schädigung reagiert, untersuchten die Forscher auch, ob man beim Vergleich der CRP-



Entzündlich oder nicht? Geschwollenes Bein: Liegt hier eine bakterielle Infektion vor? Ist der Einsatz eines Antibiotikums sinnvoll? (Foto H.Lehmann)

Werte innerhalb eines Organsystems zu eindeutigeren Ergebnissen hinsichtlich der Identifikation von bakteriellen Infektionen bzw. der Aggressivität von Tumoren kommt. Leider waren auch hier die Fallzahlen zu gering. Auch dies muss im Rahmen weiterer Studien geklärt werden.

Einmalig gemessene CRP-Werte lassen keinen Schluss auf den Verlauf der Erkrankung zu, wie die Auswertung der Krankenakten von 150 Patienten ergab. In diese Untersuchung wurden nur Akten einbezogen, in denen der Ausgang der Krankheit (Überleben/Tod) im Zeitraum von drei Monaten bekannt war. Es zeigte sich zwar, dass Patienten mit niedrigen CRP-Werten häufiger überlebten, als Tiere mit hohen Werten, doch es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Dafür stellten die Forscher fest, dass die Patienten mit hohem CRP meist eine intensivere medizinische (stationäre) Betreuung benötigen, als die Hunde mit niedrigem CRP. CRP kann also als Schweregradmarker für einen Entzündungsprozess genutzt werden.

Bei der Untersuchung der Lipocalin-2 Werte von 105 Blutproben von gesunden und kranken Hunden ließen sich keine Zusammenhänge zwischen der Höhe des Lipocalin-2 Werts und dem Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung und der Prognose des Patienten erkennen.

Fazit

Die Studie konnte CRP als Marker für das Vorliegen schwerer entzündlicher Erkrankungen einschließlich Tumorerkrankungen bestätigen. Dabei ist der CRP-Wert bei bösartigen Tumoren tendenziell höher als bei gutartigen, da diese häufiger mit einer Entzündung einhergehen und sollte im Zweifelsfall Anlass zu weiterer Diagnostik geben. Lipocalin-2 ist kein geeigneter Entzündungsmarker beim Hund.

Als universelle Entscheidungshilfe für den Einsatz von Breitband-Antibiotika im Notfall eignen sich weder CRP noch Lipocalin-2.

Bei Erkrankungen spezifischer Organsysteme müsste die Aussagekraft von CRP jedoch in weiteren Studie gezielt überprüft werden. Im Rahmen solcher Studie könnten möglicherweise Grenzwerte für CRP getrennt nach jeweiligem Organsystem ermittelt werden. Zwischen den gemessenen Lipocalin-2 Werten und der Prognose der Patienten besteht kein Zusammenhang. Ein hoher CRP-Wert ist zwar nicht zwangsläufig mit einer schlechten Prognose verbunden, weist aber auf eine schwere Erkrankung hin, die intensiv, gegebenenfalls stationär, überwacht werden muss.

Barbara Welsch

Arbeitstitel

Ermittlung klinischer Entscheidungsgrenzwerte der Plasmakonzentration des kaninen C-reaktiven Proteins für den zielgerichteten Einsatz diagnostischer und therapeutischer Mittel mit dem Schwerpunkt des rationalen Einsatzes von Antibiotika beim Hund

Kontakt

Sarah Dominique Hindenberg
Prof. Dr. Andreas Moritz
Klinikum Veterinärmedizin, Klinische Laboratoriumsdiagnostik und klinische Pathophysiologie, Fachbereich 10, Justus-Liebig-Universität Gießen,
Frankfurter Straße 126
35392 Gießen
sarah.hindenberg@vetmed.uni-giessen.de



Forschung
für den Hund

**Gesellschaft zur Förderung
Kynologischer Forschung e.V.**

Postfach 14 03 53

53058 Bonn

Service-Telefon 0180/3 34 74 94

info@gkf-bonn.de

www.gkf-bonn.de