

# Anwendung von humanem Immunglobulin bei Hunden mit primärer immunbedingter hämolytischer Anämie

B. Gerber<sup>1</sup>, A. Steger<sup>3</sup>, M. Hässig<sup>2</sup>, T. M. Glaus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kleintiermedizin und <sup>2</sup>Departement für Nutztiere der Universität Zürich,

<sup>3</sup>Gemeinschaftspraxis, Piding, Deutschland

## Zusammenfassung

Immunbedingte hämolytische Anämie (IHA) beim Hund ist eine schwere Erkrankung mit hoher Mortalität. Nachdem humanes Immunglobulin (HIG) als möglicherweise nützlich zur Therapie von IHA bei Hunden beschrieben wurde, haben wir in dieser retrospektiven Studie den Einfluss von HIG auf den Krankheitsverlauf einer primären IHA bei unseren Hunden untersucht.

Von 22 Hunden mit IHA wurden 9 zusätzlich zur konventionellen, immunsuppressiven Therapie mit HIG (+HIG-Gruppe) in einer Dosis von 0.19–0.68 g/kg (Median 0.35 g/kg) behandelt; 13 Hunde blieben unbehandelt (–HIG-Gruppe). Die beiden Gruppen waren gleich zusammengesetzt bezüglich Alter, Gewicht, Vorhandensein von Autoagglutination, Sphärozytose, positivem Coombs-Test, Ikterus, und Pigmenturie. Während des Klinikaufenthaltes war in der +HIG-Gruppe der niedrigste Hämatokritwert signifikant tiefer als in der –HIG-Gruppe und Hunde in der +HIG-Gruppe erhielten signifikant mehr Bluttransfusionen als Hunde der –HIG-Gruppe, was auf einen schwerwiegenderen Erkrankungsverlauf hinweist. Obwohl die Mortalität während des Klinikaufenthaltes und die Zeit vom Klinikeintritt bis zur Entlassung oder bis zum Tod der Patienten nicht signifikant verschieden waren, interpretieren wir den ähnlichen Krankheitsverlauf bei Hunden mit unterschiedlich schweren Symptomen als Anzeichen einer positiven Wirkung der HIG-Verabreichung.

**Schlüsselwörter:** Humanes Immunglobulin – hämolytische Anämie – Hund – Therapie – Mortalität

## Use of human intravenous immunoglobulin in dogs with primary immunemediated hemolytic anemia

Immune mediated hemolytic anemia (IMHA) in dogs is a severe disease with a high mortality rate. As human immunoglobulin (HIG) was reported to be beneficial for the treatment of IMHA in dogs we examined the influence of HIG on the course of the disease in our dogs with IMHA.

Of 22 dogs with primary IMHA 9 dogs received in addition to routine immunosuppressive therapy HIG at a dose of 0.19 to 0.68 g/kg (median 0.35 g/kg), 13 dogs did not receive HIG (–HIG group).

Both groups were similar in terms of age, weight, the presence of autoagglutination, spherocytosis, positive Coombs' test, icterus and pigmenturia. The lowest hematocrit measured during the disease was significantly lower in the +HIG group compared to the –HIG group and dogs in the +HIG group received significantly more transfusions than those of the –HIG group. This is an indication for more severe disease signs of the +HIG group dogs.

Although mortality during hospitalization and the time from hospital admission to release or death was not significantly different between the two groups, we interpret this similar course of the IMHA despite more severe signs of the +HIG group dogs as a potential positive effect of the HIG therapy.

**Key words:** human immunoglobulin – hemolytic anemia – dog – therapy – mortality

## Einleitung

Immunbedingte hämolytische Anämie (IHA) beim Hund ist eine Erkrankung mit ungünstiger Prognose. Trotz immunsuppressiver und unterstützender Therapie, liegt die Mortalität zwischen 13% und 70% (Switzer und Jain, 1981; Jackson und Kruth, 1985; Klag et al., 1993; Kellerman et al., 1995; Carr und Panciera, 1996; Duval und Giger, 1996; Kellerman und Bruyette, 1997; Scott-Moncrieff et al., 1997; Reimer et al., 1999; Burgess et al., 2000). Humanes Immunglobulin (HIG) wird zur Behandlung von autoimmunbedingten, hämatologischen Erkrankungen des Menschen eingesetzt (Blanchette et al., 1992; Choudhry et al., 1998). Verschiedene Wirkungsweisen von HIG werden diskutiert, insbesondere eine unspezifische Blockade von Fc-Rezeptoren der mononukleären Phagozyten, eine Unterdrückung der Entzündungsantwort durch Immunmodulation an T- und B-Zellen, eine erhöhte Elimination von zirkulierenden Immunkomplexen, eine kompetitive oder sterische Verhinderung der Bindung von Antikörpern oder zirkulierenden Immunkomplexen an Zielantigene sowie eine verstärkte Plättchenproduktion durch das Knochenmark (Collins und Newland, 1992). In verschiedenen Publikationen wird HIG als möglicherweise nützliche Therapie von IHA bei Hunden (Scott-Moncrieff et al., 1995; Kellerman und Bruyette, 1997; Scott-Moncrieff et al., 1997) oder aber sogar als hochwirksam (Link, 2000) beschrieben. Das Ziel dieser retrospektiven Studie war, den Einfluss der HIG-Therapie auf den Verlauf einer primären IHA bei unseren Hunden zu untersuchen.

## Tiere, Material und Methoden

### Datensuche

Berücksichtigt wurden Krankengeschichten von Hunden mit IHA, die zwischen August 1994 und April 2000 an der Klinik für Kleintiermedizin der Universität Zürich vorgestellt wurden. Dies ist die Zeitspanne zwischen dem ersten Einsatz von HIG und der Durchführung der retrospektiven Datenanalyse.

### Einschlusskriterien

Die Diagnose einer primären IHA wurde gestellt, wenn eine Anämie (Hämatokrit < 35%), Anzeichen von Hämolyse (Ikterus, Hyperbilirubinämie, Pigmenturie) und Hinweise für ein immunvermitteltes Geschehen (Autoagglutination, Sphärozytose, positiver direkter Coombs-Test) festgestellt wurden. Fälle von sekundärer IHA wurden aufgrund der Anamnese, klinischen Untersuchung, Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen, Serolo-

gie für Babesiose und Ehrlichia canis oder der Autopsie ausgeschlossen. Ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen wurden IHA Rezidive.

### Datenerhebung

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Tiere, die mit HIG behandelt wurden (+HIG) und Tiere, die kein HIG erhielten (-HIG). In beiden Gruppen wurden dieselben klinischen, hämatologischen, blutchemischen und therapeutischen Parameter ausgewertet und verglichen. Als Endpunkt der Erhebungen wurde die Entlassung aus der Klinik oder der Tod des Hundes festgelegt. Pigmenturie wurde definiert als verfärbter Urin (dunkelorange bis rotbraun) oder als ein mindestens mittelgradig positiver Bilirubintest auf dem Harnteststreifen (Combur-Test®, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz). Die Anämie wurde als regenerativ beurteilt, wenn die korrigierte Retikulozytenzahl mehr als 1% betrug. Autoagglutination wurde entweder im EDTA-Röhrchen oder unter dem Mikroskop nach 1:1 Verdünnung des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung oder nach dreimaligem Waschen der Erythrozyten mit Kochsalzlösung beurteilt. Der direkte Coombs-Test wurde mit einem kommerziellen, kaninen Antiglobulin (Canine Anti-Globulin (Coombs) Reagent, ICN Biomedicals, Eschwege, Deutschland) durchgeführt.

### HIG-Verabreichung

Die Entscheidung, ob HIG (Sandoglobuline®, Novartis Pharma AG, Bern, Schweiz) verabreicht wurde, lag im Ermessen des behandelnden Tierarztes und wurde in Absprache mit den Tierbesitzern getroffen. Die Dosis betrug 0.5–1 g/kg, aber wegen der hohen Kosten wurden maximal 12 g pro Hund verabreicht.

In der +HIG Gruppe wurde die Anzahl Tage vom Spitaleintritt bis zur Gabe von HIG und die Menge HIG /kg Körpergewicht erhoben.

### Statistik

Die statistische Datenanalyse wurde mittels eines kommerziellen Computerprogrammes (StatView® 5.0 SAS Institute Inc., Wangen, Schweiz) unter Anwendung von ANOVA, multipler, logistischer Regression und Chi-Quadrat-Test mit Fisher's exakt P-Wert wegen kleinen Gruppen durchgeführt. Post hoc Tests wurden mittels Fisher's PLSD durchgeführt. Die Signifikanzgrenze wurde auf einen P-Wert von 0.05 festgelegt.

**Resultate**

Zweiundzwanzig Hunde erfüllten unsere Einschlusskriterien. Neun Hunde waren Mischlinge und 13 reinrassig, wovon je zwei Riesenschnauzer und Cockerspaniel waren. Neun Hunde wurden mit HIG behandelt und zwar im Mittel mit 0.35 g/kg. Weder die Dosis HIG/kg Körpergewicht, noch der Zeitpunkt der HIG-Verabreichung beeinflussten den Verlauf der Krankheit signifikant (Tabelle 1). Tendenziell schienen jedoch die entlassenen Hunde das HIG zu einem späteren Zeitpunkt erhalten zu haben. Vier von den neun Hun-

*Tabelle 1: Dosis von humanem Immunglobulin (HIG) sowie Anzahl Tage zwischen Klinikeintritt und Verabreichung von HIG bei 9 Hunden mit primärer immunhämolytischer Anämie.*

Patienten	+HIG entlassen (N=5)	+HIG euthanasiert/ gestorben (N=4)	alle (N=9)
<b>Menge HIG (g/kg):</b>			
Bereich	0.19–0.68	0.34–0.61	0.19–0.68
Median	0.35	0.47	0.35
<b>Klinikeintritt bis HIG-Verabreichung (Tage):</b>			
Bereich	2–19	1–8	1–19
Median	6	1	4

den, die HIG erhielten, verstarben oder wurden während des Klinikaufenthaltes euthanasiert. Von den 13 Hunden, die kein HIG erhielten, verstarben 5 bzw. wurden euthanasiert. Die Überlebensrate war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

Die initiale Behandlung der IHA erfolgte mit Prednisolon (13/22), Prednisolon-Succinat (3/22) oder Dexamethason (5/22). Ein Hund starb vor

*Tabelle 2: Daten von Hunden, die mit (+HIG) und ohne (–HIG) humanem Immunglobulin (HIG) behandelt wurden*

Patienten	+HIG (N=9)	–HIG (N=13)
Alter (Monate)	7–88 (72)*	19–188 (71)
Gewicht (kg)	4.9–35 (18)	4.5–45 (22)
Coombs-Test positiv	9	8 (n=8)**
Autoagglutination	3	2
Sphärozytose	6	7
Ikterus	6	8
Pigmenturie	5 (n=7)	10 (n=10)
Tage Klinikaufenthalt	1–14 (4)	0–13 (2)
Korrigierte Retikulozytenzahl (%)	0–7.5 (1.1) (n=8)	0.7–17.8 (2.6) (n=11)
Regenerative Anämie (Korrigierte Retikulozytenzahl >1%)	4 (n=8)	9 (n=11)
Alkalische Phosphatase (U/l)	47–180 (92) (n=6)	62–677 (164) (n=7)

\* Bereich mit Median in Klammer

\*\* Anzahl Tiere, für die Daten verfügbar waren, wenn nicht bei allen vorhanden.

der Therapie. Die verabreichte Dosis betrug 2–4 mg/kg/Tag für Prednisolon, 10.5–11.1 mg/kg/Tag für Prednisolon-Succinat und 0.34–2 mg/kg/Tag für Dexamethason. In Tabelle 2 sind die Parameter aufgelistet, bei welchen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. In Tabelle 3 sind die Daten aufgelistet, in denen sich +HIG- und –HIG-Gruppen unterscheiden. Bei den Patienten, die überlebten war der Hämatokrit bei Klinikeintritt in der +HIG Gruppe signifikant tiefer als in der –HIG Gruppe. Der Hämatokrit fiel nach Klinikeintritt bei fünf +HIG Hunden und bei drei –HIG Hunden noch tiefer.

*Tabelle 3: Daten von Hunden, die mit (+HIG) und ohne (–HIG) humanem Immunglobulin (HIG) behandelt wurden, aufgeteilt nach Behandlungserfolg.*

Patienten	+HIG entlassen (N=5)	+HIG euthanasiert/ gestorben (N=4)	–HIG entlassen (N=8)	–HIG euthanasiert/ gestorben (N=5)
<b>Hämatokrit (%):</b>				
Eintritt	8–14 (11)*	14–28 (21)	7–30 (20)	10–17 (13)
Tiefster Wert	8–11 (9)	5–14 (8)	7–30 (20)	7–15 (13)
Abfall während Klinikaufenthalt	0–4 (0)	0–21 (14)	0–2 (0)	0–6 (0)
<b>Anzahl Bluttransfusionen:</b>				
0	1	–	6	1
1	2	3	2	4
2	1	–	–	–
3	1	1	–	–

\* Bereich mit Median in Klammer

Der niedrigste Hämatokrit während dem Krankheitsverlauf war signifikant tiefer in der +HIG Gruppe als in der -HIG Gruppe. Der Grad des Hämatokritabfalles war signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Die Hunde der +HIG Gruppe erhielten signifikant häufiger Transfusionen als diejenigen der -HIG Gruppe.

## Diskussion

Der Behandlungserfolg mit HIG erscheint auf den ersten Blick enttäuschend, da keine Verbesserung der Überlebensrate erreicht werden konnte. Bei genauerer Betrachtung kann jedoch festgestellt werden, dass Hunde der +HIG schwerer erkrankt waren als jene der -HIG-Gruppe. Obwohl bei verschiedenen Parametern kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestanden, sind die Gruppen hinsichtlich einiger Parameter verschieden. Werden die Hämatokritwerte und die Anzahl verabreichter Bluttransfusionen betrachtet, fällt auf, dass bei +HIG-Hunden der tiefste Hämatokrit während dem Spitalaufenthalt signifikant tiefer und die Anzahl der benötigten Bluttransfusionen signifikant höher waren. Weil nur Patienten in kritischem Zustand eine Bluttransfusion erhielten, kann daraus abgeleitet werden, dass die Tiere der +HIG-Gruppe einen schlechteren Allgemeinzustand und eine schwerere Verlaufsform der Erkrankung aufwiesen als die Tiere der -HIG-Gruppe.

Bei anderen Parametern wie Autoagglutination, Ikterus oder korrigierte Retikulozytenzahl, die als negative prognostische Indikatoren beschrieben worden sind (Klag et al., 1993; Duval und Giger, 1996; Lifton, 1999), unterschieden sich die +HIG- und die -HIG-Gruppe nicht. In bestimmten veterinärmedizinischen Studien wurde als Kriterium einer erfolgreichen Therapie ein definierter Anstieg des Hämatokrits oder der Retikulozytenzahl herangezogen (Scott-Moncrief et al. 1997). Im Unterschied dazu haben wir als Kriterium die Entlassung aus dem Spital oder den Tod des Patienten festgelegt, was eher einen klinisch relevanten Behandlungserfolg widerspiegelt. Einschränkend muss aber festgehalten werden, dass damit keine Aussage über die Langzeitwirkung von HIG gemacht werden kann.

Die Dosis des verabreichten HIG in unserer Studie war niedriger als in den Studien von Scott-Moncrief et al. (1995 und 1997) (1–1.5 g/kg bei 14 Hunden; 0.5 g/kg bei einem Hund), aber im Bereich der Dosis, die Kellerman und Bruyette (1994) bei 13 Hunden sowie Link (2000) bei 10 Hunden verabreichten (0.25–0.73 g/kg). Ausser in der Studie von Link (2000), wo über einen ausgezeichneten Langzeiterfolg mit 0.5 g/kg HIG

berichtet wird, sind die Resultate in allen anderen HIG-Studien ähnlich und unabhängig von der Dosis. Studien beim Menschen über immunbedingte thrombozytopenische Purpura (ITP) und IHA zeigten, dass Wirksamkeit und Wirkungsdauer von der HIG-Dosis unabhängig sind (Bussel et al., 1990; Flores et al., 1993).

In unserer Studie lag es im Ermessen des behandelnden Tierarztes, ob die Patienten HIG erhielten. Aufgrund der hohen Kosten wird dieses Medikament in der Regel eher bei Patienten verwendet, die nicht auf eine konventionelle Therapie ansprechen. Flores et al. (1993) empfehlen beim Menschen die HIG-Anwendung nur in ausgewählten Fällen, unter anderem, wenn andere Therapien versagen. Diese Empfehlung kommt nicht zuletzt daher, dass gemäss ihrer Studie nur zirka 40% der Menschen mit IHA auf die HIG-Behandlung ansprachen. Analog zu diesen Erfahrungen aus der Humanmedizin scheinen nicht alle Hunde mit IHA gleich gut auf HIG anzusprechen. Besa (1988) hat den Einsatz von HIG bei Menschen mit lymphoproliferativen Erkrankungen und gleichzeitiger IHA untersucht. Er konnte dabei feststellen, dass HIG eher bei IgG vermittelter IHA, nicht aber bei IgM vermittelter IHA wirkt. IgG sind die am häufigsten gefundenen Antikörper bei Hunden mit IHA (Klag et al., 1993). Da wir ein polyvalentes Coombs-Reagens verwendet haben, konnten wir nicht zwischen Hunden mit IgG oder IgM Antikörpern unterscheiden. Wir können demnach nicht ausschliessen, dass bei unseren Hunden IgM die Ursache für das schlechte Ansprechen einiger Patienten auf HIG war.

Der Zeitpunkt der Verabreichung von HIG wurde vom behandelnden Tierarzt, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und dem Verlauf der Erkrankung bestimmt. Bei einigen Hunden wurde HIG schon am ersten Tag, bei einem erst am 19. Tag verabreicht. Der Verabreichungszeitpunkt entspricht etwa dem in der Studie von Kellerman und Bruyette (1997), wo nach 3–27 Tagen (Median 9 Tage) Prednisontherapie HIG verabreicht wurde. In dieser Studie wurde festgestellt, dass Hunde, die vor der Verabreichung von HIG während mehr als sieben Tagen mit Prednison vorbehandelt wurden, einen besseren Verlauf der Erkrankung zeigten als Hunde mit einer kürzeren Prednisonvorbehandlung. Bei unseren Patienten sahen wir eine ähnliche Tendenz. Tiere, die HIG erst später im Krankheitsverlauf erhielten, hatten eine günstigere Prognose. Dieser Befund ist aber nicht überraschend angesichts der Tatsache, dass drei von den vier Tieren der +HIG-Gruppe, die starben oder euthanasiert wurden, schon am ersten Tag HIG erhielten. Dies hängt damit zusammen, dass unsere Tierärzte bei Hunden mit schwerer IHA-Verlaufsform einen frühzeitigen

HIG-Einsatz zur Krisenüberwindung als vorteilhaft ansahen.

Beim Menschen wird HIG an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, gefolgt von Nachbehandlungen in regelmässigen Abständen (Björkholm, 1993). In den veterinärmedizinischen Studien über HIG bei IHA wurden 34 von 38 Hunden nur ein Mal behandelt und die anderen vier zwei Mal (Kellerman und Bruyette, 1994; Scott-Moncrief et al., 1995 und 1997; Link 2000). Zudem wurde, wie von Flores et al. (1993) für den Menschen empfohlen, HIG bei Patienten erst eingesetzt, nachdem sie nicht auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten. Auch bei unseren

Patienten wurde HIG nur ein Mal verabreicht, mit der Absicht, eine unmittelbare Krise zu überwinden und Zeit für den Wirkungseintritt von anderen Medikamenten zu gewinnen. Vielleicht könnte der Einsatz von HIG bei Hunden an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen oder zu einem früheren Zeitpunkt die hohe IHA-Mortalität senken. Die tatsächliche Wirksamkeit von HIG beim Hund und der Effekt von Behandlungsprotokollen mit früherer Verabreichung oder multiplen HIG-Verabreichungen an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen müsste in prospektiven Untersuchungen geklärt werden.

**Emploi d'immunoglobulines humaines chez des chiens avec une anémie hémolytique primaire d'origine immunitaire**

L'anémie hémolytique d'origine immunitaire (AHOI) chez le chien est une maladie grave avec une mortalité élevée. Après que l'immunoglobuline humaine (IGH) ait été reconnue comme potentiellement utile à la thérapie de l'AHOI chez les chiens, nous avons examiné au moyen de cette étude rétrospective l'influence de l'IGH sur le cours de la maladie chez nos chiens. Parmi 22 chiens atteints d'AHOI, 9 ont été traités avec une dose de 0.19–0.68 g/kg (median 0.35 g/kg) d'IGH (groupes +IGH) en plus d'une thérapie immunosuppressive conventionnelle. Treize chiens n'ont pas reçu d'IGH (–IGH). Les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne l'âge, le poids, la présence d'auto-agglutination, de sphérocytose, d'un test de Coombs positif, d'un ictère et d'une pigmenturie. Au cours du séjour en clinique, l'hématocrite le plus bas du groupe +IGH était moins élevé que l'hématocrite correspondant chez le groupe IGH et les chiens du groupe +IGH ont reçu plus de transfusions de sang que les chiens du groupe –IGH ce qui démontre un cours de la maladie plus sévère. Quoique la mortalité pendant le séjour en clinique jusqu'à la décharge ou jusqu'au décès des patients n'était pas significativement différente, la similarité du cours de la maladie chez les chiens avec des symptômes de gravité différente peut-être interprétée comme manifestation d'un effet positif de l'administration d'IGH.

**Impiego di immunoglobulina umana in cani affetti da anemia emolitica immunitaria**

Nel cane l'anemia emolitica immunitaria (IHA) è una malattia grave con un alto tasso di mortalità. In considerazione del fatto che è stato descritto un effetto positivo dell'immunoglobulina umana (HIG) nella terapia dell'IHA, in uno studio retrospettivo è stato esaminato nei nostri cani l'effetto dell'HIG sul decorso della malattia in un'IHA primaria. Su 22 cani con IHA 9 sono stati trattati oltre che con la terapia convenzionale immunosoppressiva anche con HIG (gruppo +HIG) con una dose di 0,19–0,68 g/kg (valore mediano 0,35 g/kg), mentre 13 cani sono stati trattati con la terapia convenzionale (gruppo –HIG). I due gruppi corrispondevano per quanto concerneva l'età, il peso, la presenza di autoagglutinazione, di sferocitosi, di un test di Coombs positivo, di ittero e di pigmenturia. Durante la degenza in clinica l'ematocrito più basso del gruppo +HIG era significativamente minore di quello del gruppo –HIG ed i cani del gruppo +HIG hanno ricevuto un numero maggiore di trasfusioni di sangue dei cani del gruppo –HIG. Ciò indica un decorso della malattia più grave nel gruppo. Malgrado la mortalità durante la degenza in clinica ed il periodo tra il ricovero e la dimissione dalla clinica o la morte del paziente fossero simili, interpretiamo un simile decorso della malattia in cani con sintomi di gravità diversa, come un segno indicante un effetto positivo dell'applicazione di HIG.

## Literatur

- Besa E.C.*: Rapid transient reversal of anemia and long-term effects of maintenance intravenous immunoglobulin for autoimmune hemolytic anemia in patients with lymphoproliferative disorders. *Am. J. Med.* 1988, 84: 691–698.
- Björkholm M.*: Intravenous immunoglobulin treatment in cytopenic hematological disorders. *J Intern Med.* 1993, 234: 119–126.
- Blanchette V.S., Kirby M.A., Turner C.*: Role of intravenous immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders. *Semin. Hematol.* 1992, 29 (Suppl 2): 72–82.
- Burgess K., Moore A., Rand W., Cotter S.W.*: Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs with cyclophosphamide. *J. Vet. Intern. Med.* 2000, 14: 456–462.
- Bussel J.B., Fitzgerald-Pedersen J., Feldman C.*: Alternation of two doses of intravenous gammaglobulin in the maintenance treatment of patients with immune thrombocytopenic purpura: more is not always better. *Am. J. Hematol.* 1990, 33: 184–188.
- Carr A.P., Panciera D.L.*: Immune-mediated hemolytic anemia in dogs: A retrospective study with emphasis on hemostatic parameters. Abstract in *J. Vet. Intern. Med.* 1996, 10: 172.
- Choudhry V.P., Mahapatra M., Kashyap R.*: Immunoglobulin therapy in immunohematological disorders. *Indian J. Pediatr.* 1998, 65: 681–690.
- Collins P.W., Newland A.C.*: Treatment modalities of autoimmune blood disorders. *Semin. Hematol.* 1992, 29: 64–74.
- Duval D., Giger U.*: Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *J. Vet. Intern. Med.* 1996, 10: 290–295.
- Flores G., Cunningham-Rundles C.H., Newland A.C., Bussel J.B.*: Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: Results in 73 patients. *Am. J. Hematology* 1993, 44: 237–242.
- Jackson M.L., Kruth S.A.*: Immune-mediated hemolytic anemia and thrombocytopenia in the dog: A retrospective study of 55 cases diagnosed from 1969 through 1983 at the Western College of Veterinary Medicine. *Can. Vet. J.* 1985, 26: 245–250.
- Kellerman D.L., Lewis D.C., Bruyette D.S.*: Canine immune-mediated hemolytic anemia: A retrospective analysis of 37 cases. Abstract in *J. Vet. Intern. Med.* 1995, 9: 189.
- Kellerman D.L., Bruyette D.S.*: Intravenous human immunoglobulin for the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in 13 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1997, 11: 327–332.
- Klag A.R., Giger U., Shofer F.S.*: Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986–1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993, 202: 783–788.
- Lifton S.J.*: Managing immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *Veterinary Medicine*, June 1999, 532–545.
- Link M.*: Die Behandlung immunmediierter hämolytischer Anämien des Hundes mit humanen Immunglobulinen. Referatlangfassungen 46. Jahreskongress der FK-DVG 2000, 102–104.
- Reimer M.E., Troy G.C., Warnick L.D.*: Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988–1996). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1999, 35: 384–391.
- Scott-Moncrieff J.C.R., Reagan W.J., Glickman L.T., Denicola D.B., Harrington D.*: Treatment of nonregenerative anemia with human  $\gamma$ -globulin in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995, 206: 1895–1900.
- Scott-Moncrieff J.C.R., Reagan W.J., Snyder P.W., Glickman L.T.*: Intravenous administration of human immunoglobulin in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997, 210: 1623–1627.
- Switzer J.W., Jain N.C.*: Autoimmune hemolytic anemia in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am.* 1981, 11: 405–420.

## Korrespondenzadresse:

Dr. med. vet. Bernhard Gerber, Klinik für Kleintiermedizin, Universität Zürich, Winterthurststrasse 260, 8057 Zürich, Tel. 01 635 83 34, Fax 01 635 89 20, E-Mail: bgerber@vetclinics.unizh.ch

Manuskripteingang: 9. Juli 2001

In vorliegender Form angenommen: 14. August 2001