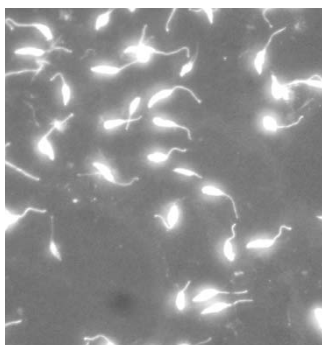


Vet·Med·News

Die monatliche Fachinformation vom Vet·Med·Labor



Reisekrankheiten Leishmaniose, Dirofilariose

Die Hauptreisezeit geht nun wieder langsam dem Ende entgegen. Neben schönen Erinnerungen und Bildern finden sich leider im Reisegepäck auch immer wieder unliebsame Mitbringsel. Auf zwei davon soll im Folgenden eingegangen werden.

Leishmaniose

In Europa ist als **Erreger** der caninen Leishmaniose vor allem *L. infantum* von Bedeutung. Der Einzeller wird durch weibliche Sandmücken (Phlebotomiden) übertragen. Ein Infektionsrisiko besteht vorwiegend in den Küstengebieten und auf den großen Inseln des Mittelmeerraumes, aber auch in vielen Regionen des Hinterlandes. Hunde gelten hierbei als das Hauptreservoir für die Infektion des Menschen.

Bei einer Blutmahlzeit nimmt die Sandmücke die amastigoten Formen auf, welche sich in der Mücke zu infektiösen Promastigoten transformieren. Beim Stich gelangen diese wiederum in das Säugetier, wo sie als amastigote, unbegeißelte Formen überwiegend in den Makrophagen vorliegen.

Die Inkubationszeit kann wenige Monate bis Jahre betragen.

Das **klinische Erscheinungsbild** der Erkrankung ist vielgestaltig. Häufig sind die betroffenen Tiere apathisch und anorektisch. Viele Hunde zeigen abnormes Krallenwachstum und Hautveränderungen wie ulcerative oder squamöse Dermatitis. Oft liegen eine generalisierte Lymphknotenvergrößerung und eine Splenomegalie vor. Augenveränderungen, Polyarthritiden, Glomerulonephritiden, Epistaxis und Diarrhoe können auftreten. Auch wurden atypische Formen wie isolierte noduläre Hautveränderungen und sterile pustuläre Dermatitis beschrieben.

Die sichere **Diagnosestellung** erweist sich häufig als echte Herausforderung. So lässt die Vielschichtigkeit der klinischen Erscheinungen normalerweise keine eindeutige Zuordnung zu. Die Veränderungen im Blutbild sind relativ unspezifisch. Betroffene Tiere zeigen hierbei oft eine Hyperproteinämie und Eosinophilie. Die anderen Blutwerte sind meist unverändert. Bei fortschreitender Nierenschädigung können Harnstoff und

Kreatinin erhöht sein. Manchmal liegt eine Anämie sowie eine Thrombozytopenie vor. Eine Leukozytose mit Linksverschiebung oder eine Leukopenie ist denkbar.

Bei einer Leishmaniose wird die Hyperproteinämie durch eine Hypergammaglobulinämie (selten β -Hyperglobulinämie) bedingt. Zeigt sich dies in der Eiweißelektrophorese, so ergibt sich daraus, zusammen mit dem Vorbericht eines Aufenthaltes im endemischen Gebiet, bereits ein deutlicher diagnostischer Hinweis. Daraufhin sollte ein **spezifisches Diagnostikverfahren** zur weiteren Abklärung eingesetzt werden. Als Screeningmethode empfiehlt sich hierzu der **Antikörperrnachweis**. Dazu werden je nach Labor verschiedenste Verfahren eingesetzt. Die gängigsten Methoden sind der indirekte Immunfluoreszenztest (IFT) oder der Elisa. Ein wichtiger Faktor hierbei ist der Zeitpunkt der Untersuchung. Oft können Antikörpertiter erst Monate nach der Infektion nachgewiesen werden. Außerdem besteht die Möglichkeit sowohl von falsch negativen als auch von falsch positiven Ergebnissen. Vor allem bei asymptomatisch infizierten Tieren kann oft kein Titer nachgewiesen werden. Dies gilt ebenso für Tiere, die klinisch nur eine isolierte Hautform aufweisen. Schwierig zu beurteilen sind auch niedrige Titer im Bereich des Cut-Off-Wertes. So zeigen Tiere aus endemischen Gebieten häufig einen niedrigen Titer. Hierbei kann es sich entweder um subklinisch infizierte Hunde in der Inkubationsperiode oder um Tiere mit nur schwach ausgeprägter humoraler Immunantwort handeln. Allerdings ist in diesen Fällen auch ein vorab stattgefundenen Erregerkontakt ohne wirkliche Manifestation der Infektion nicht gänzlich auszuschließen.

Hotline 01802-838 633

In allen zweifelhaften Fällen sollte zur weiteren Abklärung der Versuch des **direkten Erregernachweises** unternommen werden. In der Routinediagnostik empfiehlt sich die PCR als praktikable Methode. Allerdings hängt die Nachweisempfindlichkeit dabei vom verwendeten Ausgangsmaterial ab. In der Literatur finden sich dazu verschiedene Angaben. Die Nachweiswahrscheinlichkeit ist in der Regel am höchsten bei der Untersuchung von Knochenmarkspunktaten. Häufig gelingt der Erregernachweis auch aus vergrößerten Lymphknoten oder veränderten Hautstellen. Auch Leber- oder Milzpunktate können als Untersuchungsmaterial dienen. Die Wahrscheinlichkeit des Nachweises im peripheren Blut ist hingegen niedrig. Eine weitere Möglichkeit des **direkten Parasitennachweises** besteht in der Untersuchung Giemsa-färbter Punktate oder Biopate. Auch hierbei gilt, dass die Wahrscheinlichkeit des Nachweises wiederum vom verwendeten Ausgangsmaterial abhängt. Allerdings ist die Methode an sich weniger sensitiv als ein PCR-Verfahren. Generell schließt ein negativer direkter Nachweis eine Infektion nicht sicher aus. Dies macht deutlich, dass zur sicheren Diagnose einer Leishmaniose oft Untersuchungen mit unterschiedlichen Labormethoden und Ausgangsmaterialien zu verschiedenen Zeitpunkten notwendig sind.

Differentialdiagnostisch kommen je nach klinischem Erscheinungsbild verschiedenste Erkrankungen in Frage. Hervorzuheben sind dabei tumoröse Veränderungen, parasitäre Erkrankungen wie Demodex- oder Sarcopotesräude, ein systemischer Lupus erythematodes oder die Ehrlichiose, wobei letztere auch häufig mit einer Leishmaniose vergesellschaftet ist.

Für die **Therapie** stehen mehrere Medikamente zur Verfügung. Der Einsatz des jeweiligen Arzneimittels sollte hierbei unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes des Patienten inklusive der Überprüfung wichtiger Laborparameter wie Leber-, Nierenwerte und Pankreasenzyme erfolgen, da einige der Mittel erhebliche Nebenwirkungen aufweisen. Meistens wird eine Kombination aus Allopurinol und N-Methylglucamin-Antimonat eingesetzt. Als weiteres Therapeutikum kann eine lipidlösliche Formulierung von Amphotericin B oder Pentamidin Verwendung finden. Es muß allerdings davon ausgegangen werden, dass die vollständige Erregerelimination nicht erreicht wird. Daher sind auch nach erfolgreicher Therapie jederzeit wieder Rezidive möglich. Durch Allopurinol als Dauertherapie scheint diese Gefahr vermindert zu werden.

Die Gabe von Corticosteroiden wird zur Reduzierung der immunkomplexvermittelten Krankheitserscheinungen verwendet.

Momentan gibt es kein sicheres Verfahren zur Überprüfung eines Therapieerfolges. Bei manchen Tieren gehen zwar die Antikörper-Titer nach erfolgreicher Therapie zurück, dies muß aber nicht zwangsläufig der Fall sein. Daher eignen sich serologische Verfahren nur bedingt für diese Fragestellung. Auch die PCR als alleinige Methode gibt aufgrund der relativ geringen diagnostischen Sensitivität keine verlässlichen Hinweise. Hierzu sollten vor allem Parameter wie die Besserung klinischer Symptome, der Rückgang der Hyperproteinämie und eventuell anderer veränderter Blutwerte mit herangezogen werden.

Die Leishmaniose des Menschen nimmt in letzter Zeit auch in Europa zu. Hiervon sind vor allem HIV-infizierte oder andersweitig immunsupprimierte Personen und Kinder betroffen. Dem Hund kommt dabei als Erregerreservoir, in Gebieten in denen die Vektoren vorhanden sind, eine wichtige Bedeutung zu. In diesem Zusammenhang sollte das Verbringen von aus endemischen Gebieten stammenden infizierten Hunden in nördlichere Regionen kritisch hinterfragt werden, denn das hieraus resultierende Erregerreservoir kann bei eventuellen klimatischen Veränderungen und/oder entsprechender Weiterverbreitung bzw. Adaption der Phlebotomiden als Grundlage für die Endemisierung der Erkrankung dienen. Auch wurden in Deutschland bereits Phlebotomiden nachgewiesen, für die aber bisher die Fähigkeit Leishmanien zu übertragen nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Gefahr der Direktübertragung vom Hund auf den Mensch durch Biß oder Verletzungen kann zwar nicht gänzlich ausgeschlossen werden, ist aber unter Einhaltung der üblichen hygienischen Maßnahmen als sehr gering anzusehen.

Katzen gelten weitgehend als unempfindlich. Eine Serokonversion ist möglich, klinische Manifestationen werden hingegen nur selten beobachtet. In Europa liegen vor allem Berichte von klinisch erkrankten Katzen aus Italien vor. Insgesamt ist aber noch wenig über das gesamte klinische Erscheinungsbild, die Pathogenität eventuell beeinflussende Faktoren und Therapieformen bekannt. Auch die Diagnostik gestaltet sich problematisch. So gibt es bisher in Deutschland noch keinen für die Tierart zugelassenen und validierten Test zum Antikörpernachweis. Daher bietet sich vor allem die tierartunabhängige PCR mit allen bereits genannten Vor- und Nachteilen an. Des Weiteren kann die Bedeutung von Katzen als Erregerreservoir in endemischen Gebieten noch nicht abschließend beurteilt werden.

Spezifische Nachweisverfahren zur Diagnostik von Leishmaniose im **Vet-Med-Labor**

Verfahren zum indirekten Erregernachweis

Indirekter Immunfluoreszenztest (IFT)	<ul style="list-style-type: none"> • Als Screeningverfahren bei Hunden nach Aufenthalt im Mittelmeerraum • Nachweis von Antikörpern gegen <i>Leishmania infantum</i> nur beim Hund validiert
---------------------------------------	--

Verfahren zum direkten Erregernachweis

PCR	<ul style="list-style-type: none"> • Zur weiteren Abklärung bei unklarer Serologie • Bei Verdacht auf eine Infektion mit anderen Leishmanien-Arten wie z.B. <i>Leishmania tropica</i> • Greift alle <i>Leishmania</i> spp. Tierart unabhängig
Giemsa- und HE- Färbungen	<ul style="list-style-type: none"> • Als Material eignen sich veränderte Lymphknoten-, Milz-, Leber-, Haut- und Knochenmarkspunktate bzw. Biopate



Dirofilariose

Der Erreger der Dirofilariose oder Herzwurmkrankheit ist *Dirofilaria immitis*. Die Übertragung erfolgt über Mücken (Culicidae) als Zwischenwirte, die die Mikrofilarien beim Saugakt aufnehmen. In der Mücke entwickeln sich die Mikrofilarien zum infektiösen Larvenstadium (L3). Dieser Prozeß ist temperaturabhängig.

Die Erkrankung ist an das Verbreitungsgebiet der Mücken gebunden, die auf allen Kontinenten vorkommen. In Europa finden sich endemische Gebiete v.a. in Frankreich, Spanien, Portugal, Italien, Griechenland, auf dem Balkan und in der Türkei. Über den Stich der Mücke gelangen die infektiösen Stadien (L3) dann in das Säugetier. Im Endwirt (z.B. Hund und Katze) erfolgt eine mehrmonatige Wanderung. Die Entwicklung vollzieht sich dabei über die Larve 4 und das präadulte Stadium, welches sich nach 70-120 Tagen p.i. im rechten Herzen und in den Pulmonalarterien festsetzt. Nach Erlangen der Geschlechtsreife (ca. 6-7 (bis 9) Monate p.i.) kommt es bei Vorhandensein von beiden Geschlechtern zur Produktion von Mikrofilarien.

Das Ausmaß der **klinischen Erscheinungen** hängt von der Anzahl und Lokalisation der adulten Würmer (Makrofilarien) sowie von der Reaktion des Wirtes ab. Das Spektrum reicht dabei von subklinischen Trägern, leichter Ermüdung, Husten, Dyspnoe, Tachypnoe und Ascites bis zum Vena-Cava-Syndrom.

Symptome können aber auch durch Mikrofilarien verursacht werden. Diese sind bedingt durch die Verlegung von Kapillaren oder durch allergische Reaktionen und je nach Lokalisation und Ausmaß der Schädigung unterschiedlich ausgeprägt.

Katzen sind weniger empfänglich als Hunde. Viele Tiere sind subklinisch infiziert. Bei Tieren mit klinischer Manifestation stehen respiratorische Probleme und Erbrechen im Vordergrund. Es kann jedoch auch hier zu schwerwiegenden Krankheitsbildern mit oft letalem Ausgang kommen.

Ein Auslandsaufenthalt in endemischen Gebieten gibt bereits erste **diagnostische Hinweise**. Der bestehende Verdacht kann durch eine Röntgenaufnahme weiter untermauert werden. Typisch ist hierbei eine Rechtsherzvergrößerung (Cor Pulmonale), vergrößerte, gewundene Pulmonalarterien und eine interstitielle Verschattung des Lungenparenchyms. Im Ultraschall können die Würmer oft direkt dargestellt werden.

Zur weiteren Abklärung eines bestehenden Verdachtes sollten beim Hund der **Antigennachweis** zirkulierender Bestandteile von adulten Würmern und der mikroskopische Nachweis von Mikrofilarien im Kapillarblut herangezogen werden. Der Antigennachweis ist sehr spezifisch. Die Sensitivität hängt

allerdings von unterschiedlichen Faktoren ab. Bedingt durch den Entwicklungszyklus ist der Nachweis erst ab dem 5.-6. Monat p.i. möglich. Je mehr adulte, geschlechtsreife, weibliche Würmer vorhanden sind, desto sicherer gelingt der Nachweis. Dazu kommt, dass Antigenbestandteile auch in die Blutbahn ausgeschwemmt werden müssen. Bei ektopischer Lage der adulten Würmer fällt der Test oft falsch negativ aus. Auch werden Infektionen mit nur einem Wurm von den Testsystemen in der Regel nicht erfasst. Das gleiche gilt für tote Stadien.

Der **parasitologische Nachweis** zirkulierender Mikrofilarien ist frühestens ab dem 6. (oft erst 7.-8.) Monat p.i. möglich. Hierzu gibt es unterschiedliche labortechnische Verfahren. Meistens kommt der modifizierte Test nach Knott zum Einsatz. Eine Blutentnahme in den Abendstunden erhöht die Nachweiswahrscheinlichkeit. Bei okkulten Infektionen, d.h. Infektionen mit adulten Würmern ohne Mikrofilariämie, fällt der Test falsch negativ aus. Zu okkulten Infektionen kommt es bei einer gleichgeschlechtlichen Wurmbürde bzw. dem Vorhandensein von nur einem Wurm. Auch führen eine starke Immunantwort, die vorherige Gabe von z.B. Ivermectin oder ein präpatenter Befall zu falsch negativen Ergebnissen. Nach Bluttransfusion mit mikrofilarienhaltigem Blut oder nach diaplazentarer Übertragung fällt der Test positiv aus, ohne dass adulte Würmer vorhanden sind.

Optisch lassen sich die Mikrofilarien schwer von denen anderer Spezies wie *Dirofilaria repens* oder den apathogenen Dipetalonema-Arten unterscheiden. Deswegen sollten beide Testverfahren parallel eingesetzt werden.

Bei Katzen gestaltet sich die Diagnostik deutlich schwieriger. Infizierte Tiere haben in der Regel niedrigere Wurmbürden. Oft liegen die adulten Würmer dazu noch ektopisch. Daher ist der Antigennachweis nur von bedingter Aussagekraft. Zu beachten ist hierbei, dass der Test erst ab dem 7.-8. Monat p.i. durchgeführt werden sollte.

Auch der parasitologische Nachweis von Mikrofilarien bei Katzen ist meist nicht möglich, da ein Großteil der Infektionen okkult verläuft oder die Tiere nur eine kurzzeitige Mikrofilariämie aufweisen.

Im Allgemeinen wird zuerst eine adultizide **Therapie** durchgeführt. Hierzu kann als Wirkstoff Melarsomindihydrochlorid verwendet werden. Als begleitende Maßnahmen sind eine Thromboseprophylaxe und Kreislaufstabilisation notwendig. Vor dem Beginn der Therapie muß auf jeden Fall ein genauer klinischer Status des Patienten ermittelt werden. So ist bei manchen Krankheitsbildern die chirurgische Entfernung der adulten Würmer erforderlich, um eine Thrombose bzw. Embolie durch absterbende Parasiten zu verhindern. Manchmal ist es auch angezeigt die adultizide Behandlung in Phasen vorzunehmen. Die mikrofilarizide Therapie erfolgt in der Regel 6 Wochen nach Abtötung der adulten Stadien. Hierzu eignen sich vor allem Ivermectin oder Milbemycine. Die gleichzeitige Gabe von Prednisolon hilft anaphylaktische Reaktionen zu verhindern.

Bei Katzen kann die Abtötung adulter Würmer zu schweren lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Daher sollte die symptomatische Behandlung im Vordergrund stehen. Corticosteroide scheinen dabei einen unterstützenden Effekt zu

haben. Im akuten Stadium können Maßnahmen wie Ruhigstellung, Bronchodilatation und Kreislaufstabilisation notwendig werden. Wenn es unumgänglich scheint die adulten Würmer zu entfernen, ist eine chirurgische Intervention oft angebrachter als die Gabe von Medikamenten. Hinzu kommt, dass bisher wenige Erfahrungen mit dem Einsatz von Melarsomindi-hydrochlorid und eventuellen toxischen Nebenwirkungen bei der Katze vorliegen.

Die Überprüfung eines Therapieerfolges erfolgt in der Regel 5-6 Monate nach Behandlungsende.

Eine **Prophylaxe** sollte 4 Wochen nach Beginn des Aufenthaltes im endemischen Gebiet bis 4 Wochen nach dessen Beendigung durchgeführt werden. Je nach geographischer Lage und entsprechenden Klimaverhältnissen ist in vielen Regionen im Winter keine Prophylaxe notwendig. Hierzu eignen sich Ivermectin, Milbemycin- und Selamectin-Präparate.

Bitte beachten Sie, dass einige der in diesem Artikel erwähnten Wirkstoffe in Deutschland nicht für die Anwendung am Tier zugelassen sind. Wir verweisen dabei auf die gesetzlichen Bestimmungen.

Bitte beachten Sie dabei auch die unterschiedliche Verträglichkeit und Zulassungen für die einzelnen Tierarten.

Dr. Elke Ruckaberle
Vet-Med-Labor

Literatur:

- AHS (2002)
2002 Guidelines for the diagnosis, prevention and management of heartworm (Dirofilaria immitis) infection in cats
Executive Board of the American Heartworm Society
www.heartwormsociety.org
- AHS (2003)
2003 Guidelines for the diagnosis, prevention and management of heartworm (Dirofilaria immitis) infection in dogs
Executive Board of the American Heartworm Society
www.heartwormsociety.org
- Aisa, M.J., et. al. (1998)
Diagnostic potential of western blot analysis of sera from dogs with Leishmaniasis in endemic areas and significance of the pattern
Am. J. Trop. Med. Hyg., 58 (2), 154-159
- Atkins, C.E. et. al. (2000)
Heartworm infections in cats: 50 cases (1985-1997)
J. Am. Vet. Med. Assoc., 217 (3), 355-358
- Baneth, G. (2002)
A review of the treatment of canine leishmaniasis
Proceedings of the Second International Leishmaniasis Forum, Sevilla Spain, 2002
- Blavier, A. et. al. (2001)
Atypical forms of canine Leishmaniasis
Veterinary Journal, 162, 108-120
- Ferasin, L. (2004)
Disease risk for the travelling pet: Heartworm disease
In Practice, July/August 2004, 351-356
- Gradoni, L. (2002)
The diagnosis of canine Leishmaniasis
Proceedings of the Second International Leishmaniasis Forum, Sevilla Spain, 2002
- Lachaud, L. et. al. (2002)
Value of two PCR methods for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis and the detection of asymptomatic carriers
Parasitology, 125, 197-207



- Lamothe, J. (1999)
Treatment of canine leishmaniasis from A (Amphotericin B) to Z (Zyloric)
Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum, Barcelona, Spain-1999
- Lamothe, J. (2002)
La Leishmaniose canine: limites diagnostiques de la sérologie à partir de deux cas cliniques
Pratique Médicale et Chirurgicale de L'Animal de Compagnie, 37, 55-59
- Moritz et. al. (2001)
Die kanine viscerale Leishmaniose: Erreger, Infektion, Klinik, Diagnose, Therapie und Prophylaxe-eine Übersicht
Kleintierpraxis, 46, 533-547
- Naucke, T.; Pesson, B. (2000)
Presence of Phlebotomus (Transphlebotomus) mascittii Grassi, 1908 (Diptera: Psychodidae) in Germany
Parasitol. Res., 86, 335-336
- Pennisi, M.G. (2002)
A high prevalence of feline leishmaniasis in southern Italy
Proceedings of the Second International Leishmaniasis Forum, Sevilla Spain, 2002
- Poli, A. et. Al. (2002)
Feline Leishmaniasis due to Leishmania infantum in Italy
Vet. Parasitol., 106, (3), 181-191
- Prieto, C. et. al. (1997)
Feline heartworm (Dirofilaria immitis) infection: detection of specific IgG for the diagnosis of occult infections
Vet. Parasitol., 70 (4), 209-217
- Rhalem, A. et. al. (1999)
Analysis of immune response in dogs with canine visceral leishmaniasis before, and after, drug treatment
Vet. Immun. Immunopathol., 71, 69-76
- Stenzenberger, R.; Gothe, R. (1999)
Zur adultiziden und mikrofilariiziden Therapie natürlich mit Dirofilaria immitis infizierter Hunde mit Immiticide bzw. Ivermectin.
Tierärztl. Praxis, 27 (K), 104-108
- Strauss-Ayali, D., Baneth, G. (2001)
Canine Visceral Leishmaniasis
In: Recent Advances in Canine Infectious Diseases
Carmichael, L. (Ed.) 2001
- WHO (2000)
Leishmania/HIV co-infection in south-western Europe 1990-1998: Retrospective analyses of 965 cases
WHO/LEISH/2000.42
- Trotz-Williams, L.; Gradoni, L. (2003)
Disease risks for the travelling pet: Leishmaniasis
In Practice, April 2003, 25, 190-197
- Trotz-Williams, L.; Trees, A.J. (2003)
Systematic review of the distribution of the major vector-borne parasitic infections in dogs and cats in Europe
Vet. Record, 152, 97-105

DAS LABOR FÜR TIERÄRZTE

Vet-Med-Labor



Institut für klinische Prüfung Ludwigsburg GmbH
Veterinärmedizinisches Labor

Postfach 1110 · 71611 Ludwigsburg

Telefon 01802/838 633 · Fax 07141/966 160

e-Mail: hotline@vetmedlabor.de · www.vetmedlabor.de