



© Igor Normann - Fotolia.com

Reisekrankheiten und deren Nachweisverfahren

Nikola Pantchev, Stephanie Nather, Majda Globokar

Tierärzte werden immer häufiger mit den sogenannten „Reisekrankheiten“ bei aus Süd-Ost-Europa importierten Hunden konfrontiert. Der Begriff „Reisekrankheiten“ ist dabei nicht mehr in allen Fällen zutreffend. Die Verbreitung von durch Vektoren übertragene Infektionen nimmt zu und die Grenzen sind fließend.

Aktuell wird eine Zunahme praxisrelevanter CVBDs (Canine Vector-Borne Diseases) auch im deutschsprachigen Raum beobachtet, mit zum Teil hohem Pathogenitäts- und Zoonosepotenzial (Risiken für Tier und Mensch). Manche „Mythen“ rund um die Reisekrankheiten halten sich dabei hartnäckig und können nur teilweise durch Guidelines entkräftet werden.

Welche Reisekrankheiten gewinnen an Bedeutung?

Dirofilariose

In Europa ist flächendeckend *Dirofilaria (D.) repens* (kutane Dirofilariose) die relevanteste kanine Filarie, und es kommen mindestens 3 weitere Arten hinzu (Pantchev 2013b).

D. repens scheint sich derzeit in Europa auszubreiten und wird auch als eine aufkommende Zoonose eingestuft (Pantchev et al. 2011). *D. immitis* (Herzwurm) und *D. repens* weisen eine ähnliche Biologie und einen ähnlichen Entwicklungszyklus auf, haben aber eine unterschiedliche Größe, Lokalisation und Klinik (► **Abb. 1**). Gründe für die Ausbreitung von *D. repens* sind u. a. die häufige asymptomatische Infektion bei Hunden und oft fehlende Screeningtests für Mikrofilarien (daher keine Therapie) (► **Abb. 2**). Das führt zur Akkumulation vieler **Reservoirhunde**.

In Deutschland sind bereits autochthone Fälle bei jagdlich genutzten Hunden im mittleren Oberrhein (nördlich von Karlsruhe) aufgetreten (Pantchev et al. 2009). Dort wurde auch später *D. repens*-DNA in Mücken gefunden (Kronefeld et al. 2014). Der erste heimische humane Fall wurde 2014 in Sachsen-Anhalt beschrieben (Tappe et al. 2014). Im Oberrhein („Altrheinarme“) sind extreme Plagen durch Überschwemmungsmücken (*Aedes vexans*) bekannt, die als Vektor für *D. repens* in Deutschland in Frage kommen (Silaghi et al. 2015) (► **Abb. 3**).

Babesiose

Die **kanine Babesiose** (*Babesia [B.] canis*) war früher eine typische Reiseerkrankung im Mittelmeerraum, Ungarn, seltener Afrika. Sie tritt jedoch zunehmend **autochthon auch in Deutschland, Österreich und in der Schweiz** auf. Kleine Formen, wie etwa *B. annae* (Syn. *Theileria annae*, *B. microti*-like, *B. vulpes*), gewinnen ebenfalls durch Nachweise in *Ixodes*-Zecken und Füchsen (auch in Deutschland) an Bedeutung; es bleibt jedoch zu klären, ob diese häufigen Funde auch für Hunde eine Relevanz aufweisen (Pantchev et al. 2015).

Kleine Babesiosen, verursacht durch *Babesia gibsoni*, spielen eine Rolle sowohl bei aus Asien importierten Hunden (Zeckenübertragung, rasseunabhängig) als auch bei heimischen Hunden der Rassen American Staffordshire und Pitbull Terrier (hier wird eine direkte Übertragung vermutet: vertikal oder Hundekampf).

Ehrlichiose

Die Erkenntnis, dass 1,1 % zufällig ausgewählter Hunde in Deutschland Antikörper gegen *Ehrlichia (E.) canis* aufweisen, und

die Tatsache, dass dies möglicherweise den meisten Tierärzten nicht bekannt war, sind ebenfalls besorgniserregend (Krupka et al. 2007). *E. canis* wird wegen der **langen Inkubation und der unspezifischen Klinik** als „Silent Killer“ bezeichnet. Es kann extrem lange dauern, bis der Hund schwer erkrankt; in der Regel 4–5 Jahre, aber auch bis zu 12–13 Jahre.

Wenn man die Auslandsanamnese missachtet, kann das enorme Kosten, u. a. CT / MRT und stationäre Aufenthalte in Überweisungskliniken, nach sich ziehen, die in andere Differenzialdiagnosen ohne klinischen Erfolg investiert werden (Pantchev 2012). Wichtig erscheint zudem bei der Ehrlichiose die **sehr frühe Übertragung durch die Braune Hundezecke ab 3 h nach dem Stich**. Dies hat v. a. Relevanz für die Prophylaxe. Dabei zeigten sich in einer Studie Wirkstoffe mit repellierender Wirkung am geeignetsten (Jongejan et al. 2016).

MERKE

1,1 % zufällig ausgewählter Hunde in Deutschland weisen Antikörper gegen *Ehrlichia canis* auf.

„Atypische“ Fälle der Ehrlichiose

Ebenfalls Beachtung verdienen „atypische“ Fälle der Ehrlichiose, die auch mit **Husten und Dyspnoe** einhergehen können, sowie die wichtige **Koinfektion mit Leishmanien**.

Eine Ehrlichien-Infektion scheint die Hunde für die Leishmanien-Infektion zu sensibilisieren („vorgeschaltet“). Koinfizierte Hunde erkranken häufiger, weisen eine schlechtere Plättchen-Aggregation, ein schlechteres Ansprechen auf eine Kombinationsbehandlung (Glucantime / Allopurinol / Doxycyclin) sowie mehr antithrombozytäre Antikörper als monoinfizierte Hunde auf (Mekuzas et al. 2009; Cortese et al. 2009, 2011).

Insgesamt ist die **Leishmaniose** die bedeutendste importierte Reisekrankheit. Mehr an Bedeutung gewinnt die **Hepatozoonose** (► **Abb. 4**).

Studienübersicht Import- oder Urlaubshund – welche Erreger herrschen vor?

Die Häufigkeit des Vorkommens von Antikörpern gegen *E. canis* bei Hunden mit Reiseanamnese (Reisekrankheiten-Profil im Labor angefordert) betrug 13,5 % bei ca. 5483 getesteten Hunden (2005–2006; Hirsch u. Pantchev 2008).

In einer Studie fand man **Leishmanien-Antikörper bei 23,5% in Deutschland lebenden Hunden** (2004–2006; n = 23 665) und **in 22,7 % der Proben ca. 10 Jahre später** (2014–2016; n = 54 103) (Globokar et al. 2017). Es war überraschenderweise kein Unterschied zwischen beiden Zeiträumen zu sehen, obwohl sich der Import von

MERKE

Die wichtigste Reiseinfektion beim Hund bleibt die Leishmaniose, und zwar sowohl als Einzelinfektion als auch in verschiedenen Koinfektionen (Globokar et al. 2017) (► **Abb. 5**).

Hunden nach Deutschland in diesem Zeitraum vom mediterranen Raum in Richtung Osteuropa verschoben hat. Bei einem Teil der untersuchten Hunde konnte ein **Bewegungsprofil** erstellt werden, so dass 2004–2006 ca. 80 % (399/495) der positiv getesteten Hunde importiert wurden und bei ca. 57 % (34/59) ein regelmäßiger oder längerfristiger Aufenthalt im Ausland evident war. Vier Hunde (2 davon wurden auch mittels Blut-PCR positiv getestet) hatten Deutschland nie verlassen. Da keine weiteren positiven Hunde an den 2 Standorten (1× in Baden-Württemberg und 1× in Mittelfranken; prospektive Untersuchungen mittels Konjunktivalabstrich-PCR) gefunden wurden, geht man davon aus, dass keine autochthone Infektion durch Sandmücken stattfand, sondern entweder eine direkte vektorlose Infektion (z. B. diaplazentare Übertragung, durch Deckakt vom Rüden auf die Hündin, Bluttransfusion, Beissereien), oder ein sehr lange zurückliegender Auslandsaufenthalt nicht bekannt war oder vergessen wurde.



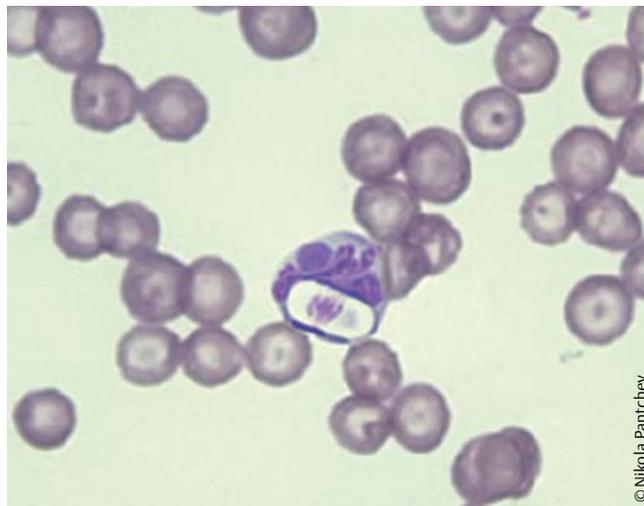
► **Abb. 1** *Dirofilaria immitis* (oben): post mortem aus den Pulmonalarterien eines aus Serbien importierten Hundes; *Dirofilaria repens* (unten): ante mortem aus s. c.-Knoten eines aus Ungarn importierten Hundes.



► **Abb. 2** Mikrofilarie (PCR-Differenzierung = *Dirofilaria repens*) im gefärbten Ausstrich eines aus der Slowakei importierten Hundes.



► **Abb. 3** Stechmücken sind Überträger von *Dirofilaria* spp., wobei insbesondere *D. repens* eine wichtige und in Europa aufkommende Zoonose darstellt.



► **Abb. 4** Ein seltener Fund im gefärbten Blutaussstrich eines importierten Hundes: *Ehrlichia-canis*-Morula und ein *Hepatozoon-canis*-Gamont, zusammen in einem Monozyten (1000×).

Globokar et al. (2017) werteten weiterhin die Daten aus 3 unterschiedlichen diagnostischen Verfahren für *B. canis* aus (in Deutschland lebende Hunde 2004–2006), und fanden Antikörper bei 11,5 % (n = 2653) der Hunde, Stadien in Giemsa-gefärbten Blutaussstrichen in 1,7 % (n = 9966) (► **Abb. 6**) und DNA (PCR) in 3,3 % der Blutproben (n = 15 155). Im für diese Arbeit untersuchten Patientengut (in Deutschland lebende Hunde) wurden **signifikant häufiger mikroskopisch Babesien bei Inlandstieren gefunden im Vergleich zu Tieren mit Reisevorbericht oder Importtieren**. Möglicherweise lag dies daran, dass ein größerer Teil der Tiere mit Auslandsvorbericht unabhängig von Symptomen präventiv untersucht wurde, während bei den Inlandstieren der Untersuchungsgrund eher ein klinischer Verdacht war.

Das ermittelte **Infektionsrisiko bei reisebegleitenden Hunden während Kurzaufenthalten** wurde in einer anderen Studie als **gering eingestuft** (Hamel et al. 2013). Dabei wurden 106 in Deutschland lebende Hunde vor und an 3 Zeitpunkten (Leishmanien / Filarien bis 6 Monate danach) nach dem Urlaub in Süd- / Südost-Europa (ca. 17 Tage Aufenthalt) auf CVBD untersucht. Interessanterweise wiesen vor dem Urlaub bereits 4 Hunde Antikörper gegen Babesien, 3 gegen Leishmanien und einer gegen Ehrlichien auf. Das macht deutlich, dass der **Status quo vor dem Urlaub wichtig** ist.

Keiner der Hunde hat eine „neue“ Infektion mitgebracht, was entweder auf die verwendeten repellierenden Prophylaktika (ca. 51 % mit Deltamethrin-Halsband oder Imidacloprid- / Permethrin-Spot On) und / oder Verhaltensprophylaxe zurückgeführt werden kann. Nichtsdestotrotz werden immer wieder Fälle im eigenen Patientengut gesehen von v. a. akuten Babesiosen (ggf. auch im Rahmen von Koinfektionen), die nach einem Urlaub mit Zecken nach Hause kommen, eine Anämie und eine Thrombozytopenie aufweisen und sich in der Folgezeit rasch klinisch verschlechtern können.

Was sollte ein geeignetes Reisekrankheiten-Screening enthalten?

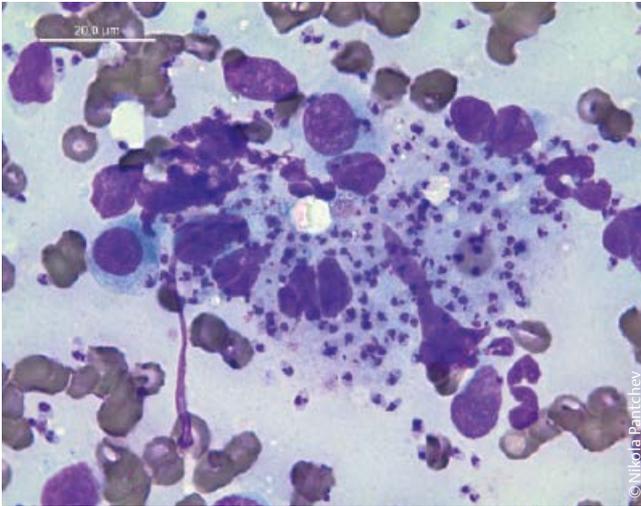
Warum müssen im „Reiseprofil“ immer der **Herzwurm-Antigen-Test** (ein Adult-Weibchen-Produkt) und ein **Test auf zirkulierende Mikrofilarien** (der Wurm-Nachwuchs) enthalten sein? Diese Tests sind komplementär, da sie **verschiedene Stadien der Parasiten detektieren**. Wenn der Mikrofilarien-Test (PCR, Filtration oder Knott) positiv ausfällt, aber kein Herzwurm-Antigen gefunden wird, sollten differenzialdiagnostisch andere Filarien (*D. repens* / *Acanthocheilonema* / *Dipetalonema*) mittels spezies-spezifischer PCRs ausgeschlossen werden.

Im Rahmen von Reisekrankheiten-Screenings werden ca. 4 % der Blutproben **positiv auf Mikrofilarien** getestet (Globokar et al. 2017), aber nur maximal die Hälfte davon sind auch Herzwurm-Antigen positiv (Pantchev et al. 2011). Es handelt sich oft um andere Filarien (v. a. *D. repens*). Im Fall einer Herzwurm-Infektion kann es jedoch auch an wenigen Adult-Weibchen (<3) oder einer Maskierung der Antigene durch Immunkomplexe liegen. Seltener passiert es durch vorangegangene adultizide Behandlung oder eine Mikrofilarien-haltige Bluttransfusion.

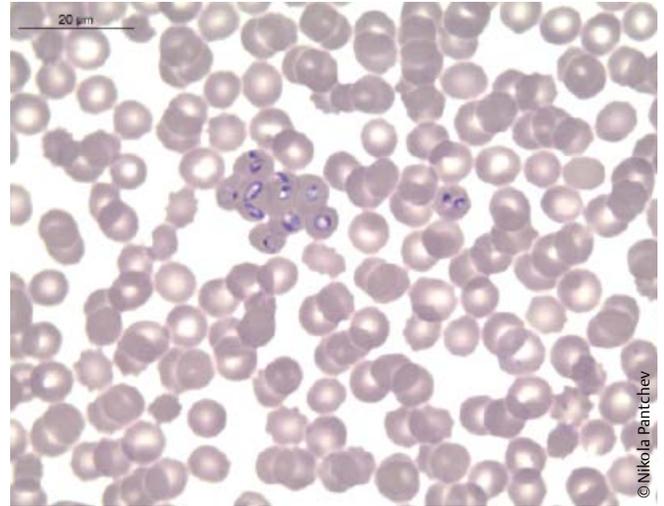
Die umgekehrte Konstellation – Mikrofilarien negativ, aber Herzwurm-Antigen positiv – ist ebenfalls möglich und wird als „**okkulte**“ Herzwurminfektion bezeichnet. Okkulte Infektionen werden durch Verabreichung von makrozyklischen Laktonen (mit / ohne Doxycyclin), immunvermittelte Beseitigung der Mikrofilarien und seltener durch gleichgeschlechtliche Würmer, Präpatenz oder Zeitpunkt der Blutentnahme verursacht. Über 50 % aller Herzwurminfektionen

MERKE

Der Herzwurm-Antigen-Test und der Test auf zirkulierende Mikrofilarien sind komplementär, da sie verschiedene Stadien der Parasiten detektieren. Sie müssen daher immer im Reisekrankheiten-Screening enthalten sein.



► **Abb. 5** Leishmaniose ist die bedeutendste importierte Reisekrankheit; hier: Leishmanien in der Abklatsch-Zytologie eines Boxers mit Ohrbrandnekrose (May-Grünwald-Giemsa).



► **Abb. 6** Große Babesien (in diesem Fall molekular charakterisiert als *Babesia rossi*) im gefärbten Blutausschlag eines aus Südafrika importierten Hundes.

tionen sind okkult, sodass der Antigentest unentbehrlich ist.

Es existieren manche länderspezifische **Reisekrankheiten-Profile ohne Leishmanien**, wobei das **nicht als zeitgemäß** empfunden werden kann. Es gibt keine klassischen Urlaubs- oder Importländer mehr, bei denen man auf diese Untersuchung verzichten kann. Auch wenn in manchen Ländern wie Bulgarien oder Rumänien das Vorkommen im Süden lokalisiert ist, sind genaue Bewegungsprofile importierter Hunde kaum lückenlos zu ermitteln. Außerdem findet kontinuierlich eine Erweiterung der Endemiegebiete gegen Norden statt (z. B. in Italien; Otranto et al. 2009). Selbst in Ländern, die als „frei“ galten (z. B. Ungarn; Hamel et al. 2011), ist vermutlich mit Infektionen zu rechnen, wie der Import serologisch positiver Hunde zeigt (Globokar et al. 2017).

Indirekte oder direkte Nachweisverfahren für Import- oder Urlaubshunde?

Wichtig erscheint eine Einteilung, die Infektionszeitpunkt und Art des Testes berücksichtigt. Handelt es sich etwa um einen **Importhund** mit langem Aufenthalt im Ausland, oder um einen **Urlaubshund** mit nur kurzem Aufenthalt bzw. um eine chronische oder eine frühe Infektion. Dies kann den Einsatz von indirekten oder direkten Nachweisverfahren erfordern.

Serologisch basierte (Spät-)Profile (PCRs für *Hepatozoon* und Mikrofilarien mit anschließender Differenzierung bilden eine Ausnahme) sind geeignet für **Importhunde**, die klinisch unauffällig sind oder eine unspezifische Klinik zeigen. In diesen Fällen ist der Infektionszeitpunkt unklar und liegt möglicherweise länger zurück. Hier haben sich in den letzten Jahren quantitative **ELISA-Tests** für den Antikörpernachweis gegen **Leishmanien, Ehrlichien und Babesien** beim Hund etabliert. Die serologische Untersuchung für **Anaplasmen**, insbesondere für *A. platys* (Erreger der zyklischen kaninen Thrombozytopenie; ► **Abb. 7**), hat sich ebenfalls bewährt.

Es wird empfohlen, die Tests für **Leishmanien und Filarien** im Fall eines ersten negativen Befunds **nach 6 Monaten zu wiederholen**. Grund dafür ist die lange Serokonversion für Leishmanien (Hernandez et al. 2015) bzw. die lange Präpatenz von *Dirofilaria* spp.

Auf den **direkten Nachweis** basierte Profile sind geeignet beim Verdacht einer kürzlich stattgefundenen Infektion bei einem **akut kranken Hund** (die PCR ist am sensitivsten). Das kann unmittelbar oder kurz nach einem Urlaub passieren. Betroffen sind insbesondere **Babesiose und Anaplasmosen** (*A. phagocytophilum*), seltener **Ehrlichiose**, oder aber Koinfektionen mit diesen Erregern. Diese CVBDs können mit einer akuten Erkrankung noch vor der Serokonversion

MERKE

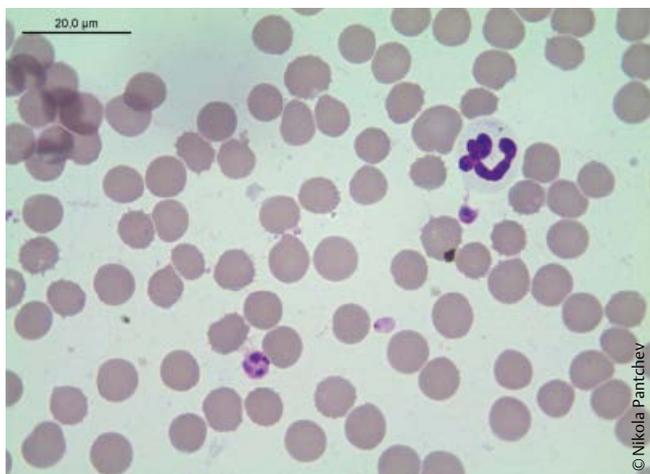
Ob es sich um einen Importhund mit langem Aufenthalt im Ausland oder um einen Urlaubshund mit nur kurzem Aufenthalt handelt, ist eine wichtige Information. Dies kann den Einsatz von indirekten oder direkten Nachweisverfahren erfordern.

einhergehen und so mit einem Test auf Antikörper unerkant bleiben.

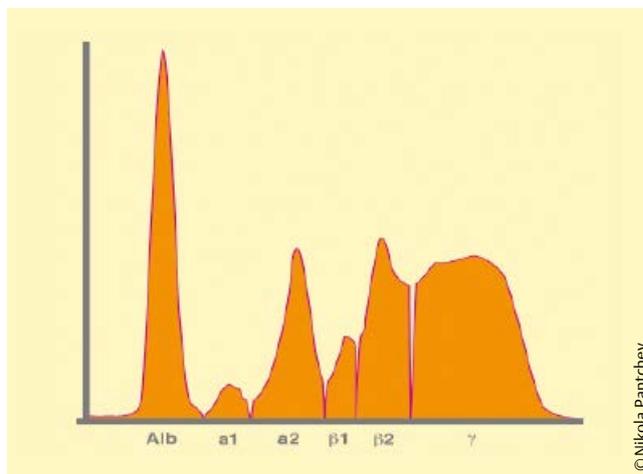
Ebenfalls geeignet sind PCR-basierte Profile für **Welpen** mit Verdacht einer durch Zecken übertragenen Infektion wegen des Vorhandenseins **maternaler Antikörper oder fehlender Serokonversion**. Kombiniert werden solche Akutprofile oft mit einem roten Blutbild, um das Vorhandensein von Anämie, Thrombozytopenie und die Anzahl der Retikulozyten zu überprüfen sowie der Begutachtung eines gefärbten Blutausschlags.

Was sind wichtige Ergänzungen im Labor?

Die Niere ist ein Organ, das im Zuge von CVBD-Infektionen häufig betroffen ist. Urinuntersuchungen werden jedoch in diesem Zusammenhang immer noch zu selten durchgeführt. **Nierenversagen** ist die **häufigste Todesursache bei Leishmaniose**;



► **Abb. 7** Einschlüsse in Thrombozyten, die mittels PCR als *Anaplasma platys* bestätigt wurden, bei einem aus Kroatien importierten Hundes (PCR positiv zudem für *Babesia vogeli* bei negativem Blutausschrieb für Babesien).



► **Abb. 8** Serumelektrophorese eines Leishmaniose-Hundes mit polyklonaler Gamma- und Beta-2-Globulinämie.

daher besteht eine enge Verknüpfung der Leishmanien-Guidelines der Leishvet-Gruppe (<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-4-86>) mit IRIS (International Renal Interest Society; www.iris-kidney.com/) (Solano-Gallego et al. 2011).

Die Überprüfung eines möglichen **Eiweißverlusts über die Nieren** (renale Proteinurie) ist sehr wichtig, da nahezu alle genannten „Reisekrankheiten“ mit einer membranoproliferativen (Immunkomplex-)Glomerulonephritis einhergehen können (Harley u. Langston 2012).

MERKE

In vielen Fällen ist der Eiweißverlust über die Nieren die erste messbare Veränderung bei den betroffenen Patienten.

Mit dem **Urinteststreifen** ist der erhöhte Proteingehalt im Harn maximal semiquantitativ festzustellen.

Eine anschließende Quantifizierung (**UPC** = Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnis) ist nur beim Vorliegen einer renalen Proteinurie sinnvoll. Die prärenale Proteinurie (Überschreitung der Reabsorptionskapazität im Tubulussystem der Nieren durch erhöhten Serumweißgehalt) sowie die postrenale Proteinurie (Proteinbeimischungen aus den

Ureteren, der Harnblase oder der Urethra) sind vorher auszuschließen. Bei höheren UPC-Werten wird eine Mehrfachmessung mit einer Mittelwert-Berechnung empfohlen (Nabity et al. 2007).

Die Bestimmung des **Urin-spezifischen Gewichts** (USG) ist wichtig, da bei einem USG < 1,015 falsch negative Befunde im Urin-teststreifen auftreten können und eine Proteinurie maskiert sein kann (Steinbach et al. 2015).

Der **SDMA**-Serumspiegel (SDMA = Symmetrisches Dimethylarginin) gilt als Marker für eine eingeschränkte Filtrationsleistung der Nieren und kann deutlich früher als Kreatinin ansteigen (Hall et al. 2017), sodass empfohlen wird, SDMA in Screening-Untersuchungen zu integrieren.

Die **Eiweißelektrophorese (SE)** stellt auch eine sinnvolle Ergänzung zur Serologie bei CVBDs dar (► **Abb. 8**). Grundsätzlich sind Gammaglobuline nicht gleichzusetzen mit den spezifischen IgG in der Infektionsserologie. Die SE kann daher zusätzliche Informationen liefern. Bei manchen Infektionen, wie z. B. der Ehrlichiose, werden viele „unspezifische“ IgG gebildet, sodass **hohe Gammaglobuline** in der SE zu sehen sind, aber niedrige spezifische Antikörper festgestellt werden. Wenn die Gammaglobuline in der SE im Zuge einer Behandlung nicht sinken, sondern die spezifischen IgG, sollte an eine andere chronische Infektion oder

bei monoklonalen Peaks auch an eine Neoplasie gedacht werden.

Bei **Beta-2-Globulinerhöhung** kann es sich beim Hund entweder um Antikörper der Subklassen IgM handeln (Abate et al. 2000) oder eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (Caspi et al. 1984). Dieses wichtige **Akutphasenprotein** beim Hund ist ein **Marker für systemische Entzündungen**, das **nahezu bei allen CVBDs ansteigt** (Veas 2011). Es ist zudem zum Monitoring geeignet. In einer Studie der kaninen Babesiose z. B. wiesen Hunde vor der Behandlung mittlere Werte von 154 mg/L und 3 Tage nach Imidocarb-Behandlung nur noch Werte von 50 mg/l auf (Rafaj et al. 2013).

Korrespondenzadresse

Dr. Nikola Pantchev
Fachtierarzt für Parasitologie

Dr. Stephanie Nather
Fachtierärztin für Klein- und Heimtiere

Dr. Majda Globokar
Fachtierärztin für Parasitologie
IDEXX Laboratories
Mörkestr. 28 / 3
71636 Ludwigsburg
nikola-pantchev@idexx.com

Literatur

Literatur beim Verfasser.