

Vektorübertragene Erkrankungen beim Kleintier

Prof. Dr. Barbara Kohn
Klinik für kleine Haustiere
Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

Vector-borne disease beim Hund

Erkrankung	Erreger	Vektoren
Leishmaniose	<i>Leishmania infantum</i>	Phlebotomen
Babesiose	<i>Babesia canis</i> / <i>vogeli</i> <i>B. gibsoni</i> , <i>B. annae</i>	<i>Dermacentor reticulatus</i> , <i>Rhip. sanguineus</i> , u. a.
Hepatozoonose	<i>Hepatozoon canis</i>	<i>Rhip. sanguineus</i>
Ehrlichiose	<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Rhip. sanguineus</i>
Anaplasmose	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> <i>Anaplasma platys</i>	<i>Ixodes</i> spp. <i>Rhip. sanguineus</i>
Rickettsiose	<i>Rickettsia conorii</i> , u. a.	<i>Rhip. sanguineus</i>
Bartonellose	<i>Bartonella</i> spp.	Flohe, Zecken
Hämoplasmose	Hämotrope <i>Mycoplasma</i> spp.	Flohe ?
Borreliose	<i>Borrelia burgdorferi</i> spp.	<i>Ixodes</i> spp.
Dirofilariose	<i>Dirofilaria immitis</i>	Culicidae
Andere Filariosen	<i>Dirofilaria repens</i> , <i>Acanthocheilonema recond.</i>	Culicidae, <i>Rhip. sang.</i>
Thelaziosis	<i>Thelazia callipaeda</i>	Muscidae
	<i>Dipylidium caninum</i>	Flohe
FSME, Louping III	Flavi-Virus	<i>Ixodes ricinus</i>

Vector-borne disease bei der Katze

Erkrankung	Erreger	Vektoren
Leishmaniose	<i>Leishmania infantum</i>	Phlebotomen
Babesiose	<i>Babesia</i> spp.	Zecken
Hepatozoonose	<i>Hepatozoon</i> spp.	Zecken
Ehrlichiose	<i>Ehrlichia-like</i> spp.	Zecken
Cytauzoonose	<i>Cytauzoon felis</i>	Zecken
Anaplasmose	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Ixodes</i> spp.
Rickettsiose	<i>Rickettsia felis</i> , <i>Neorickettsia risticii</i>	Flohe, Zecken
Bartonellose	<i>Bartonella</i> spp.	Flohe, Zecken
Hämoplasmose	Hämotrope <i>Mycoplasma</i> spp.	Flohe ?
(Borreliose)	<i>Borrelia burgdorferi</i> spp.	<i>Ixodes</i> spp.
Dirofilariose	<i>Dirofilaria immitis</i>	Culicidae
	<i>Dipylidium caninum</i>	Flohe

Vektorübertragene Krankheiten Katze – Studie

(Morgenthal et al 2012)

Ziel: Untersuchung des Vorkommens verschiedener Erreger in einer Klinikpopulation:

- Hämotrophe *Mycoplasma* spp.
- *Bartonella* spp.
- *Anaplasma phagocytophilum*
- Korrelation positiver Ergebnisse mit den Lebensumständen der Katzen (Wohnung / Freigänger / Streuner) und mit Zecken-/ Flohbefall



Vektorübertragene Krankheiten Katze - Studie

- 265 gesunde und kranke Katzen, Blutspender (150 Wohnung, 115 Freigang)
- Bekannter Zeckenbefall 29%, Flohbefall 32%
- Ektoparasitenprophylaxe 39% - aber nur 8,4% regelmäßige Behandlung (20 Freigang, 1 Wohnung) !

Erreger	Prävalenz	
Hämotrophe <i>Mycoplasma</i> spp.	7,2% (PCR)	Häufiger positiv: Alter, Freigang, Flohbefall
<i>Bartonella henselae</i> <i>Bartonella quintana</i>	37% (Titer) 19% (Titer)	Häufiger positiv: Alter, Freigang
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	9% (Titer) 0,4% (PCR)	Häufiger positiv: Freigang, Zeckenbefall

Hämotrophe Mykoplasmen

- Familie *Mycoplasmataceae*
- Gramnegative kleine (Durchmesser 0,3-0,8 µm) epierythrozytäre Bakterien
- Katzen können infiziert sein mit.....
Mycoplasma hämofelis
Cand. Mycoplasma hämominutum
Cand. Mycoplasma turicensis
- Koinfektionen (*Hämoplasma* spp., FeLV / FIV) (Tvedten & Weiss 1999)

- **Übertragung:**
Arthropoden-Vektoren (Katzenflöhe, Zecken) (Sykes et al 2007)
Sozialkontakt (aggressive Interaktionen, z.B. Bisse)
Bluttransfusionen (Willi et al 2006)
Vertikale Transmission (während Trächtigkeit, Laktation)



Pathogenese Hämoplasmen

- Akute Phase: zyklische Bakteriämie (Tasker 2010)
-> Anämie möglich (extra-/intravaskuläre Hämolyse)
- Erholungsphase
- Chronische Träger (Persistenz in Makrophagen; Rezidiv wegen Stress, Immunsuppression) (Gary et al 2006, Barker & Tasker 2013, Weingart et al. 2015)

Diagnose Hämoplasmen

- Zytologische Untersuchung von Blutausstrichen (schlechte Sensitivität und Spezifität)

(Tasker 2010)

- (Konventionelle / quantitative) Polymerasekettenreaktion
-> Methode der Wahl (Berent et al 1998, Peters et al 2008)
- Blutproben immer vor Therapie nehmen !

Therapie Hämoplasmen

- Doxycyclin (5 mg/kg 2xtgl oder 10 mg/kg 1xtgl oral, mit Wasser / Futter eingeben)
- Enrofloxacin 5 mg/kg 1xtgl
- Marbofloxacin 2 mg/kg 1xtgl
- Pradofloxacin 5-10 mg/kg 1xtgl
-> Behandlung für 2-4 (bis zu 8) Wochen (Tasker 2010)
-> Nach Therapieende monatliche qPCR bis zu 3x (Tasker 2010)
- Oft keine Erregerelimination
- Symptomatisch: Bluttransfusionen, Infusionstherapie, Antipyretika

Anaplasma phagocytophilum

Anaplasmosis

Anaplasmosis - Erreger



- Weltweite Verbreitung
- Gramnegative obligat intrazelluläre Bakterien

Familie	Genus	Spezies
Anaplasmataceae	<i>Ehrlichia</i>	<i>E. canis</i> <i>E. chaffeensis</i> <i>E. ewingii</i> <i>Cand. Neoehrlichia</i>
	<i>Anaplasma</i>	<i>A. phagocytophilum</i> <i>A. platys</i>
	<i>Neorickettsia</i>	<i>N. helminthoeca</i> <i>N. risticii</i>
Rickettsiaceae	<i>Rickettsia</i>	<i>R. rickettsii</i> , u.a.

Anaplasma phagocytophilum

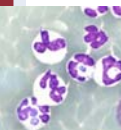
- Erreger der caninen, felines, equinen und humanen **granulozytären Anaplasmosis**, Zeckenfieber bei Wiederkäuern
- Inkubationszeit: ca. 1 - 2 Wochen
- „Emerging disease“ bei Tieren – Ursache: Vektorpopulationen nehmen zu
- Testung von 522 Hunden – 43% hatten Antikörper (Kohn et al. 2011)
- Koinfektionen !
(mit *Borrelia burgdorferi* 3%, Pantchev et al. 2015)

A. phagocytophilum - Übertragung

- *Ixodes* spp. (24 – 48 Std. nach Zeckenbiss) 
- Reservoirwirte: verschiedene Säugetierspezies (Nager, Wiederkäuer, u.a.), evtl. Vögel
- Zufallwirte: Hunde, Katzen, Menschen; Bakteriämie bei Hunden bis zu Tag 60 (Scorpio et al. 2011)
- Kontaminiertes Blut
Experimentelle Infektionsstudien (Egenvall et al. 1998)
Potentielles Risiko in der Transfusionsmedizin (27 von 917 Proben positiv!) (Chirek et al. 2017) 

Granulozytäre Anaplasmose

Diagnostische Kriterien



```

    graph TD
      A[Verdacht auf Anaplasmose] --> B[PCR-Untersuchung und/oder Nachweis von Morulae (Blutausstrich, Buffy-coat)]
      B -- positiv --> C[Behandlung]
      B -- negativ --> D[Serologische Untersuchungen im Abstand von 2-3 Wochen zum Nachweis von Antikörpern gegen Anaplasma]
      D -- Titeranstieg --> C
      D -- Kein Titeranstieg --> E[Anaplasmose unwahrscheinlich, gründliche Abklärung von Differenzialdiagnosen]
  
```

ESCCAP 2011

Canine granulozytäre Anaplasmose

Klinische Befunde	Hunde (n=63) %
Apathie	75
Anorexie	64
Fieber	67
Blasse Schleimhäute	34
Abdominalschmerz	40
Lahmheit / Gelenkschmerz	16
Vergrößerte Lymphknoten	9
Durchfall	14
Erbrechen	8
Petechien / Meläna / Epistaxis	6
Andere Blutungen	5
Tachypnoe / Husten	5
Polydipsie / Polyurie	13 / 8

(Splenomegalie, Meningitis, Ödeme, Abdominalerguss, u.a.)

Canine granulozytäre Anaplasmose

Parameter	Abnormal (n=63) %	
	↓	↑
Thrombozyten	86	0
Hämatokrit	71	2
Leukozyten	14	27
Stabkernige	-	18
Segmentkernige	4	13
Lymphozyten	50	9
Monozyten	0	48
Eosinophile	-	9

Canine granulozytäre Anaplasmose


Therapie – Verlauf (n = 63 Hunde)

- Doxycyclin 5 mg/kg 2x/d, meist 2-3 Wochen
- 59 Hunde: Erholung, Verbesserung innerhalb 1-2 Tagen
- 2 Hunde: Euthanasie (Anfälle, IHA)
- 3 Hunde: Keine Kontrollen

Prognose: gut

Feline granulozytäre Anaplasmose

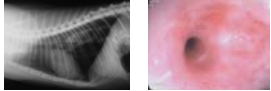
Natürliche Infektion:

- selten bei Katzen (geringere Pathogenität, rasche Entfernung der Zecken durch Putzen?) 
- Erster Fall feline granulozytäre Anaplasmose (*E. phagocytophilum*) 1996 in Schweden beschrieben (Bjoersdorff et al 1999)
- Seroprävalenz in Deutschland: 9 – 12% (Hamel et al 2012, Morgenthal et al 2012)

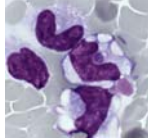
Feline granulozytäre Anaplasose

Diagnose
Blutausstrich (Morulae), PCR, Serologie (Titerpaare)

Therapie
Doxycyclin (5–10 mg/kg 2xtgl. für 20–30 Tg)
(Nebenwirkung: oesophageale Strikturen !)



Zusätzliche Therapie (Infusionen, NSAID / Antipyretika)

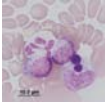


Ehrlichia canis

Ehrlichiose

Ehrlichiose - Erreger


- Weltweite Verbreitung, v. a. Tropen, Subtropen, Mittelmeerländer
- Gramnegative obligat intrazelluläre Bakterien



Familie	Genus	Spezies
Anaplasmataceae	<i>Ehrlichia</i>	<i>E. canis</i> <i>E. chaffeensis</i> <i>E. ewingii</i> <i>Cand. Neoehrlichia</i>
	<i>Anaplasma</i>	<i>A. phagocytophilum</i> <i>A. platys</i>
	<i>Neorickettsia</i>	<i>N. helminthoeca</i> <i>N. risticii</i>
Rickettsiaceae	<i>Rickettsia</i>	<i>R. rickettsii</i> , u. a.

E. canis - Übertragung

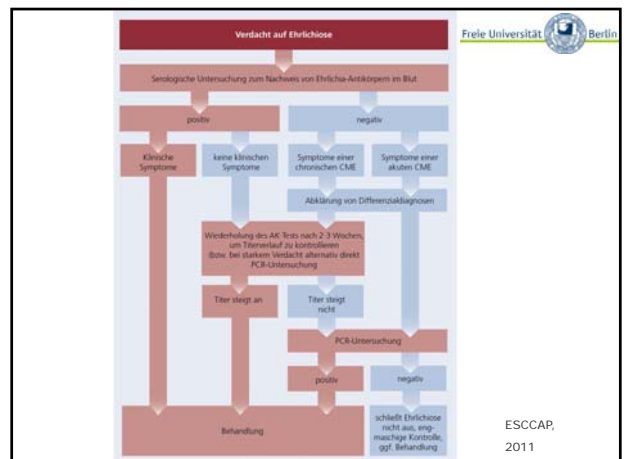
- *Rhipicephalus sanguineus* (braune Hundezecke) (nach D eingeschleppt, überlebt in beheizten Räumen; auch Überträger von *Babesia* spp., *Hepatozoon canis*, *A. platys*, u. a.) - Koinfektionen !
Zecke: Transstadiale Übertragung
- Bluttransfusion, kontaminierte Kanülen



Kleintierklinik FU Berlin 2007-2015
Importunde: 45/278 Hunde (16,2%) positiv
Reisebegleitende Hunde aus Deutschland (nur endemische Regionen, 2007-2015): 13/169 (7,7%; PCR 2/45; IFAT 13/157) (Schafer et al. 2018)

Ehrlichiose – Pathogenese/Klinik

- *E. canis* befällt Monozyten
- Bildung von Morulae
→ Verbreitung im Körper
→ Canine monozytäre Ehrlichiose
- Inkubationszeit 8 – 20 Tage
- Akute / subklinische / chronische Phase

Freie Universität  Berlin

Ehrlichiose - Therapie

Spezifische Maßnahmen

Doxycyclin

- 5 mg/kg 2x/d p.o. über 21 - 28 Tg. (Eddlestone et al. 2007, Greene 2012)
- 10 mg/kg 1x/d p.o. über 28 Tg. (ACVIM Cons. 2002)
- Nicht immer Erregerelimination, bes. im chronischen Stadium
- Nebenwirkungen (gastrointestinale Symptome, hepatotoxisch)

Andere Therapiemöglichkeiten ?

- Chloramphenicol (25 - 50 mg/kg 3x/d 21 - 28 Tg.)
- Imidocarb (6 mg/kg s.c. 2x im Abstand von 14 Tagen; keine Erregerelimination) (Eddlestone et al. 2006)

Symptomatische Therapie

Freie Universität  Berlin

Ehrlichiose - Prognose

Akutes Stadium

- Oft Besserung innerhalb 24 - 48 Std (Doxycyclintherapie)


Chronisches Stadium

- Prognose ungünstiger (Erholung über Monate)
- Evtl. irreversible Knochenmark-Schädigung oder Niereninsuffizienz

Freie Universität  Berlin

Babesia spp.

Babesiose


Freie Universität  Berlin

Babesiose - Erreger

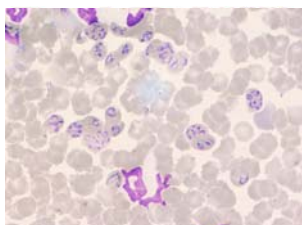
- Protozoen, streng intrazellulär in Erythrozyten
- Auch Piroplasmose genannt („Pirum“ lateinisch Birne)

Erkrankung	Erreger	Vektor	Wirt	Verbreitung in Europa	Grad der klinischen Symptome
Grosse Babesien	<i>B. canis</i>	<i>Dermacentor reticulatus</i>	Hund	Zentral- und Südeuropa bis Baltikum	Mittel- bis hochgradig
	<i>B. vogeli</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Hund	Südeuropa	Gering- bis mittelgradig
Kleine Babesien	<i>B. gibsoni</i>	<i>Haemophysalis spp. direkte Übertragung</i>	Hund	Sporadisch und selten in Europa	Mittel- bis hochgradig
	<i>Theileria annae</i> (<i>B. microti</i> -like)	<i>Ixodes hexagonus</i>	Hund	Nordwest-Spanien	Mittel- bis hochgradig

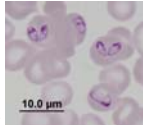
ESCCAP 2011

Freie Universität  Berlin

Babesia canis

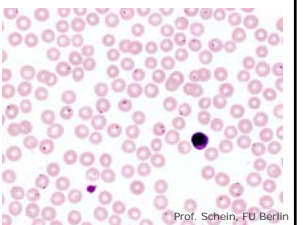


Größe: 4-5 µm

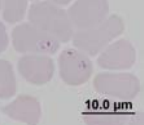


Bayer

Babesia gibsoni




Größe: 2-3 µm



Bayer

Prof. Schein, FU Berlin


Freie Universität  Berlin

B. canis in *D. reticulatus* Berlin/Brandenburg

Kein Nachweis 2010/2011 von *B. canis* in:
2000 an vier Standorten in der Vegetation mittels Flaggen gefangenen Zecken (Kohn M et al. unveröff.)
197 von Hunden abgesammelten Zecken (Schreiber et al. 2014)

2015

- Fall 1: Berlin/Brandenburg
- Fall 2: Berlin/Brandenburg und Thüringen
- Fall 3: Berlin/Brandenburg, vor 8 Monaten in Polen
- Fall 4: Berlin/Brandenburg und sächsische Schweiz



Autochthone Infektion sehr wahrscheinlich

Identifizierung eines neuen *Babesia canis* Genotyps (Krucken et al. 2016)

Babesiose - Klinik

- Inkubationszeit 7 – 21 Tage
- Verlauf: perakut, **akut**, chronisch, subklinisch

Babesiose - Diagnostik

ESCCAP 2011

Babesiose - Therapie

Spezifische Behandlung
 Imidocarb Diprionat
 (5 – 6 mg/kg s.c. 2x im Abstand von 14 Tagen)
 NW: cholinerge Symptome - Speicheln, Erbrechen, Durchfall, Muskelzittern, Unruhe, Dyspnoe, lokale Reaktionen
 (evtl. 0,02-0,04 mg/kg Atropin 30 min vor Injektion s.c.)

Symptomatische Therapie

Leishmania infantum

Leishmaniose

Canine Leishmaniose Epidemiologie

- Zoonose, Tropen und Subtropen, Mittelmeerländer, bis 45. nördlicher Breitengrad
- Spontane Fälle in nichtendemischen Gebieten (Reiseverkehr)
- Vereinzelt autochthone Fälle
- Hauptreservoir: Kaniden
- Hd in Endemiegebieten: rel. resistent (Mallorca: 13% Symptome, 26% seropos., 63% PCR pos., 67% sero-/PCR pos.)
- Bis zu 5% der ca. 5 Mio. Hunde in D aus Süd-Europa (ca. 50.000 – 150.000 Infizierte)
- Katzen erkranken sehr selten, 2. Reservoir

(Baneth et al, 2008)

Canine Leishmaniose

- Erreger in Europa: *Leishmania infantum*
 - in der Regel kutane und viszerale Beteiligung
 - Mensch: viszerale Form
- Überträger: *Phlebotomus* spp. ("Sandfly", Schmetterlingsmücke) (im mediterranen Raum zu 1% infiziert)
- Übertragung durch Bluttransfusionen / Geschlechtsakt / in utero
- Rolle von Wundinfektionen / Beissereien / Flöhen und Zecken ? (Solano-Gallego et al 2011)

(Schein, FU Berlin)

Leishmanien - Infektionszyklus

- Vermehrung im Verdauungstrakt von Phlebotomen als begeißelte Form (promastigot)
- Übertragung durch Stich
- Warmblüterorganismus: in Zellen des MPS als unbegeißelte Form (amastigot)
- Starke intrazelluläre Vermehrung der Parasiten
 → Zerstörung der Wirtszelle
 → Infektion neuer Zellen

(Bayer)

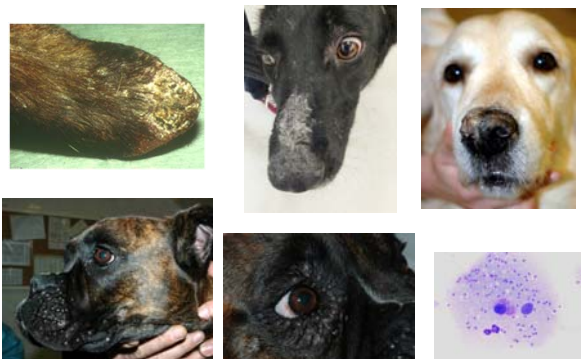
(Slappendel und Ferrer, 1998)

Canine Leishmaniose - Klinik

- Chronische Systemerkrankung
- Verlauf schleichend progressiv
- Symptomatik sehr variabel
- Inkubationszeit: 3 Monate - 7 Jahre



Canine Leishmaniose Hautveränderungen



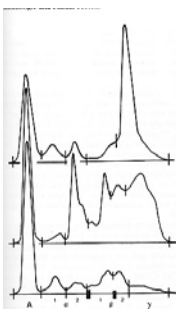
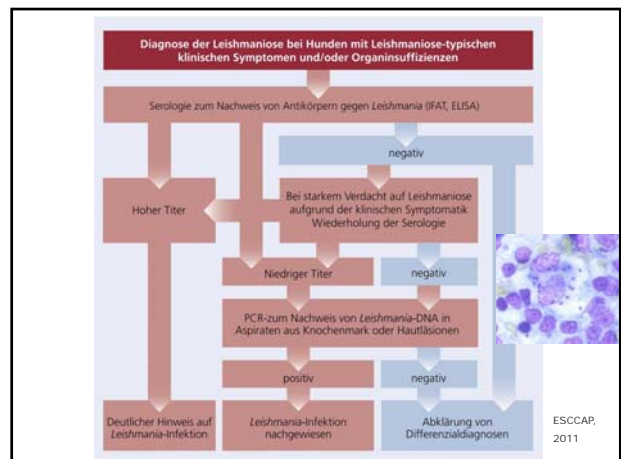
Canine Leishmaniose - Klinik





Canine Leishmaniose – Labor


n = 150 Hunde

Hyperglobulinämie	71%
Hypoalbuminämie	68%
Anämie	58%
Thrombozytopenie	30%
Neutrophilie	24%
Azotämie	16%
Erhöhte Leberenzyme	16%
Weitere Laborwertveränderungen:	
Proteinurie	85%






Canine Leishmaniose - Therapie 					
Stadium	Serologie (AK-Titer)	Klinik	Labor	Therapie	Prognose
I (mild)	Negativ/niedrig	Mild (solitäre Lymphadenopathie, Dermatitis)	o.B.	Unklar (nichts und monitoren / nur Allopurinol ?)	gut
II (mittelgradig)	Niedrig - hoch	I + Hautveränderungen, Ulzeratione, general. Lymphadenopathie, Gew. Verlust, Inappetenz	z.B. Anämie, Hyperglob., Hyoalb., Kreatinin oB, a) UPC < 0,5 b) UPC 0,5- 1	Allo + Miltefosin / Allo + Meglumine 	Gut - fraglich

(www.leishvet.org, 2018)

Canine Leishmaniose - Therapie 					
Stadium	Serologie (AK-T.)	Klinik	Labor	Therapie	Prognose
III (schwer)	Mittel - hoch	I + II + Immunkomplexläsionen: Vaskulitis, Arthritis, Uveitis, Glom.-nephritis	II + CNE (IRIS Stage I mit UPC= 1-5 oder Stage II (Krea 1,4-2 mg/dl)	Allo + Miltefosin / Allo + Meglumine CNE-Therapie	Fraglich - schlecht
IV (sehr schwer)	Mittel - hoch	III + Pulm. Thromboembolie, Nephrot. Syndrom, Urämie	II + IRIS Stage III (Krea 2,1-5 mg/dl) und Stage IV (Krea > 5 mg/dl) oder Nephrot. Syndrom UPC > 5	Individuell CNE-Therapie	Schlecht


(www.leishvet.org, 2018)





Dirofilariose


Dirofilaria immitis



Erreger

- *Dirofilaria immitis*: Herzwurm bei Hund und Katze
- *Dirofilaria repens*: symptomlose, subkutane Infektionen
- Reservoir: Hunde, wilde Caniden

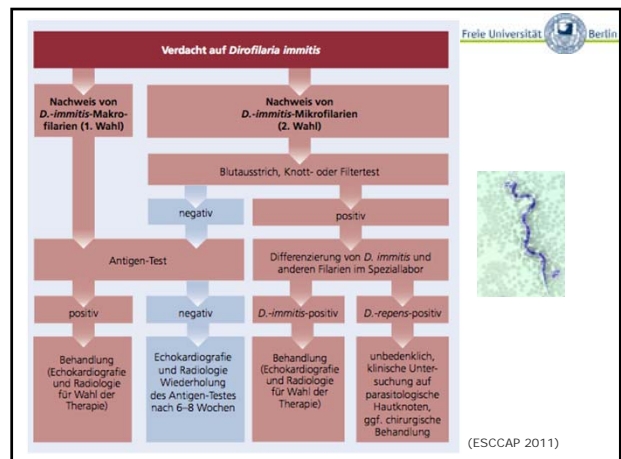
Wissenschaftler der Freien Universität Berlin warnen vor Gefahr durch Hundehautwurm auch für Menschen
 Zoonose-Erreger *Dirofilaria repens* verbreitet sich in Nord- und Ostdeutschland
 Nr. 210/2013 vom 12.07.2013



D. immitis - Lebenszyklus

- *Canidae* als Endwirte
- Mücken (*Culicidae*) als biologischer Vektor
- T > 14°C für Entwicklung im Vektor
- Lebenszyklus 210 - 270 Tg
- Mikrofilarien nach 180 – 210 Tg post inf.
- Adulte Würmer überleben für bis zu 7 Jahre, Mikrofilarien bis 30 Mon
- Länge bis 30 cm
- Andere empfängliche Spezies: Menschen, Katzen, Frettchen, Seelöwen...

(Atkins CE Heartworm disease)




Freie Universität  Berlin

Therapie

- Ziele der Therapie
 - Klinik verbessern
 - Alle Stadien eliminieren: Mikrofilarien, Larven, juvenile und adulte Würmer
- 2 Phasen
 - Adultizid-Therapie: Melarsomine Dihydrochlorid («Immiticide»), Doxycyclin
 - Mikrofilarien -Therapie: makrozyklische Laktone

Absolute Bewegungsrestriktion

Evtl. Therapie von Pneumonitis (Prednisolon) und Herztherapie (z.B. ACE-Hemmer, Diuretika)

Freie Universität  Berlin

Therapie

Parasites & Vectors


RESEARCH Open Access

Assessment of parasitological findings in heartworm-infected beagles treated with Advantage Multi® for dogs (10% imidacloprid + 2.5% moxidectin) and doxycycline

Milly D. Savadko¹, Cameron M. O'Brien², Joe A. Hovatter³, Terry L. Settle⁴, Robert Stähel⁵, Michael T. Chomarski⁶ and Andrew R. Nisbet⁷

Doxycyclin 10 mg/kg 2xtgl 30 Tage und Moxidectin 1x/Monat über 10 Monate (nicht zugelassen als Adultizid)

- Keine Mikrofilarien ab Tag 21
- Reduktion der Herzwurmantigenkonzentration
- 95,9% adultizide Wirksamkeit gegen *D. immitis*

Freie Universität  Berlin

Vektorübertragene Krankheiten Zusammenfassung

- Zahlreiche Krankheitserreger können von verschiedenen Vektoren (auch in Deutschland) auf Hunde und Katzen übertragen werden
- Vektorübertragene Erkrankungen nehmen an Bedeutung zu (Veränderungen der Agrarstruktur, Globalisierung,...), neue Infektionserreger werden entdeckt
- Prophylaktische Maßnahmen, um eine Arthropodeninfestation zu verhindern, werden beim Kleintier oft nicht / nicht korrekt durchgeführt
- Aufklärung der Tierbesitzer über die Bedeutung der Ektoparasitenprophylaxe insbesondere - aber nicht nur – bei reisebegleitenden Tieren