

# Leishmaniose

# Leishmaniose

## Erreger und Pathogenese

Die Infektion mit *Leishmania infantum* kann schwere Erkrankungen bei Menschen und Hunden verursachen. Hunde sind das bedeutendste Erreger-Reservoir für die Leishmaniose des Menschen (Zoonose).

Die Leishmaniose ist weltweit in zahlreichen Ländern verbreitet, v. a. in Südeuropa, Afrika, Asien, Zentral- und Südamerika. In den letzten Jahren wurden jedoch auch autochthone Leishmaniose-Infektionen in nicht endemischen Gebieten beschrieben. Die Diagnose und die Behandlung von infizierten Hunden in nicht endemischen Gebieten gewinnen deshalb immer mehr an Bedeutung, wenn es darum geht, die weitere Ausbreitung der Erkrankung zu verhindern.

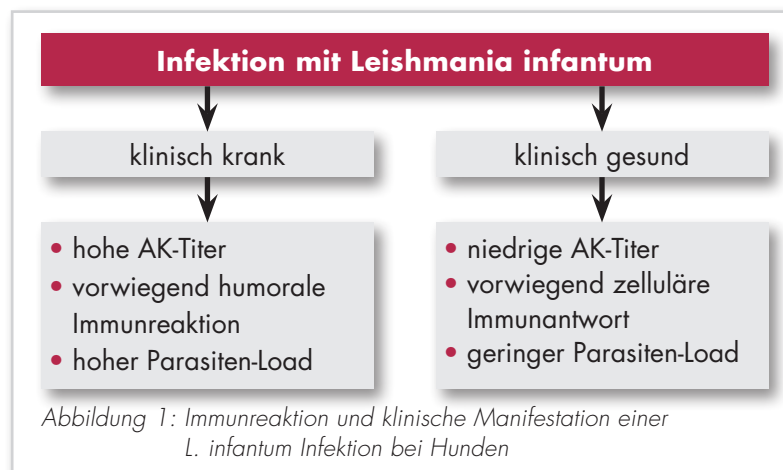
Der Lebenszyklus der Leishmanien findet in zwei Wirten statt. Die promastigote (bewegliche) Form wird von Phlebotomen (Sandfliegen) auf Säugetiere übertragen. Hier parasitiert die amastigote Form obligat intrazellulär in Makrophagen. Infektionen ohne den Vektor Sandfliege sind möglich durch Bluttransfusionen, beim Deckakt (venerisch) und durch Übertragung vom Muttertier auf die Nachkommen (vertikal). Diskutiert wird auch eine Übertragung von Hund zu Hund durch Bisse oder Wunden, was bislang aber noch nicht bewiesen werden konnte.

Die weitere Ausbreitung der Leishmaniose in Richtung Mittel- und Nordeuropa folgt der Ausbreitung der Phlebotomen, die einige Gebiete in Deutschland, z. B. Baden-Württemberg, bereits erreicht haben. Auch importierte und mitreisende Hunde tragen zur Verbreitung der Infektion bei.

Bei infizierten Hunden wurden bislang zwei unterschiedliche Reaktionsmuster des Immunsystems beschrieben: Eine Möglichkeit der Immunabwehr besteht darin, über Typ1-T-Helferzellen (TH1-Lymphozyten) die zellvermittelte Immunität zu stimulieren und durch Zytokine die intrazellulären Erreger zu eliminieren. Diese Hunde kontrollieren die Infektion i. d. R. gut. Die zweite Abwehrreaktion führt über die Stimulierung der humoralen Immunität, deren Träger Typ2-T-Helferzellen (TH2-Lymphozyten) sind, zur Bildung von nicht protektiven Antikörpern. Diese Hunde erkranken häufig schwer. Diese



Hunde, die an einer Leishmaniose leiden, können vielfältige Symptome zeigen.



beiden immunologischen Reaktionen können grundsätzlich parallel ablaufen, meist liegt der Schwerpunkt jedoch auf einem der beiden Reaktionsmuster (vgl. Abbildung 1). Warum sich das Immunsystem einmal für den einen und einmal für den anderen Abwehrmechanismus entscheidet, ist bislang noch nicht geklärt.

Im weiteren Verlauf stellt sich die Antikörperbildung als kontraproduktiv dar. Sie führt zur Bildung von Immunkomplexen, die in Abhängigkeit von den betroffenen Organen zu vielfältigen Symptomen führen. Die Ablagerung in der Niere verursacht eine Glomerulonephritis, in den Blutgefäßen eine Vaskulitis mit ulzerativen oder knotigen Hautveränderungen. Seltener sind die Gelenke (Polyarthrit) und die Augen (Uveitis) betroffen.

Begünstigt wird die Manifestation der Erkrankung durch prädisponierende Faktoren wie Alter und Rasse. Einige Hunderassen wie Boxer, Cocker Spaniel, Rottweiler und DSH entwickeln deutlich häufiger eine Leishmaniose. Eine erhöhte Anfälligkeit für die Erkrankung wurde außerdem bei Hunden festgestellt, die jünger als 3 Jahre oder älter als 8 Jahre sind.

## **Klinische Symptomatik**

---

Die Zeitspanne zwischen der Infektion und dem Auftreten der klinischen Symptome kann zwischen 3 Monaten und 7 Jahren liegen. Dadurch ist der Zusammenhang einer Erkrankung mit einem Aufenthalt in einem endemischen Gebiet nicht immer einfach herzustellen.

Der Ernährungszustand erkrankter Hunde ist häufig trotz guter Futteraufnahme schlecht und die Patienten zeigen intermittierendes Fieber. Im weiteren Verlauf kommt es zur Organmanifestation und zu vielfältigen Veränderungen der Haut: Hautrötung, Schuppen- und Krustenbildung bevorzugt an Ohren und Augen (Brillenbildung), Onychodystrophie und Onychomalazie (verformte, weiche Krallen). Vereinzelt kann Juckreiz auftreten. Eine Polyarthrit führt zu wechselnden Lahmheiten. Falls die Augen betroffen sind, kommt es zur Uveitis, Blepharitis und Keratokonjunktivitis. Häufig ist auch eine Lymphadenopathie zu beobachten.

## **Labordiagnostik**

---

### **Hämatologie**

Das Blutbild spiegelt die Folgen der Knochenmarksschädigung durch die Vermehrung der Leishmanien im Knochenmark wider: nicht regenerative Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie mit Neutropenie und Lymphopenie.

Je nach dem, ob die Infektion eher einen klinisch inapparenten oder einen klinisch sehr schwerwiegenden Verlauf nimmt, können die hämatologischen Werte auch unverändert sein oder eine Leukozytose tritt auf (Entzündungsreaktion in den betroffenen Organen, Sekundärinfektionen infolge Immunsuppression).

### **Klinische Chemie**

Bei den Parametern der klinischen Chemie stehen die Folgen der Glomerulonephritis im Vordergrund. Das Gesamteiweiß ist infolge der AK-Bildung stark erhöht (i. d. R. polyklonale Gammaglobulinämie) und die glomeruläre Schädigung führt zum renalen Albuminverlust. Der Albumin-Globulin-Quotient ist deutlich erniedrigt. Der UPC-Quotient ermöglicht die Quantifizierung des renalen Proteinverlustes. Er gilt als guter prognostischer Marker für den Verlauf der Erkrankung: Werte > 5 zeigen das nephrotische Syndrom an und haben eine sehr schlechte Prognose. UPC-Quotienten von 1 bis 5 haben eine vorsichtige Prognose und Werte zwischen 0,5 und 1 eine eher gute.

## Serologie

Der serologische Nachweis von Antikörpern durch ELISA und IFT ist frühestens ab dem 15. Tag, manchmal aber auch erst zwei Monate post infektionem möglich. Insbesondere bei asymptomatischen Hunden ist der ELISA deutlich sensitiver als der IFT. Ca. 30% der Hunde reagieren ohne AK-Bildung auf eine Infektion. Der serologische Test kann durch den Nachweis kreuzreagierender AK auf *Trypanosoma* spp. falsch positiv ausfallen. Nach der Impfung mit CaniLeish<sup>®</sup> sind vorübergehend AK nachweisbar, die bei einigen Hunden auch über Monate anhalten können. Impf- und Infektions-AK sind serologisch derzeit nicht zu unterscheiden.

## Erregernachweis

Für den direkten Erregernachweis gilt die qualitative PCR als Methode der ersten Wahl. Dabei hat die PCR-Untersuchung von Knochenmark die höchste Sensitivität und gilt somit als Goldstandard. Nach aktuellen Studien der Universität München ist der PCR-Nachweis aus Konjunktivalabstrichen ebenfalls sehr sensitiv und die Probennahme deutlich weniger invasiv. Der positive prädiktive Wert liegt bei 93,5% und der negative prädiktive Wert bei 79,0%. Der PCR-Nachweis aus Blut- und Urinproben hat eine deutlich geringere Sensitivität und ist deshalb nicht zu empfehlen. synlab.vet bietet auch eine quantitative PCR-Untersuchung an, die jedoch besonderen Fragestellungen vorbehalten ist. Sie ermöglicht im positiven Fall eine Einschätzung des sog. Parasiten-Load und des Therapieerfolges bei Kontrolluntersuchungen.

Die PCR-Befunde sind stets unter Berücksichtigung aller klinischen und labordiagnostischen Ergebnisse zu interpretieren. Eine PCR-Untersuchung allein erlaubt keine abschließende Aussage – v. a. nicht hinsichtlich der Prognose.

Der direkte Erregernachweis ist auch zytologisch aus Lymphknoten- und Knochenmarkpunkaten sowie Abklatschpräparaten von Hautveränderungen möglich.

**LeishVet**, eine Gruppe von Wissenschaftlern und Leishmanien-Spezialisten in Europa, empfiehlt in Abhängigkeit von der Fragestellung unterschiedliche Vorgehensweisen für die Diagnostik und die Interpretation der Ergebnisse. Dabei ist es erstens wichtig zu differenzieren, ob die Hunde aus endemischen oder nichtendemischen Gebieten stammen. Zweitens ist darauf zu achten, bei infizierten Tieren zwischen klinisch gesunden und klinisch kranken Tieren zu unterscheiden.

Als „krank“ gilt ein infizierter Hund, wenn er typische klinische Symptome und/oder labordiagnostische Abweichungen aufweist. D. h. auch ein klinisch unverdächtiger Hund gilt als „krank“, wenn er Leishmaniose-typische labordiagnostische Befunde hat.

Umgekehrt gilt ein infizierter Hund als „klinisch gesund“, wenn er definitionsgemäß weder klinische Symptome noch labordiagnostische Auffälligkeiten zeigt.

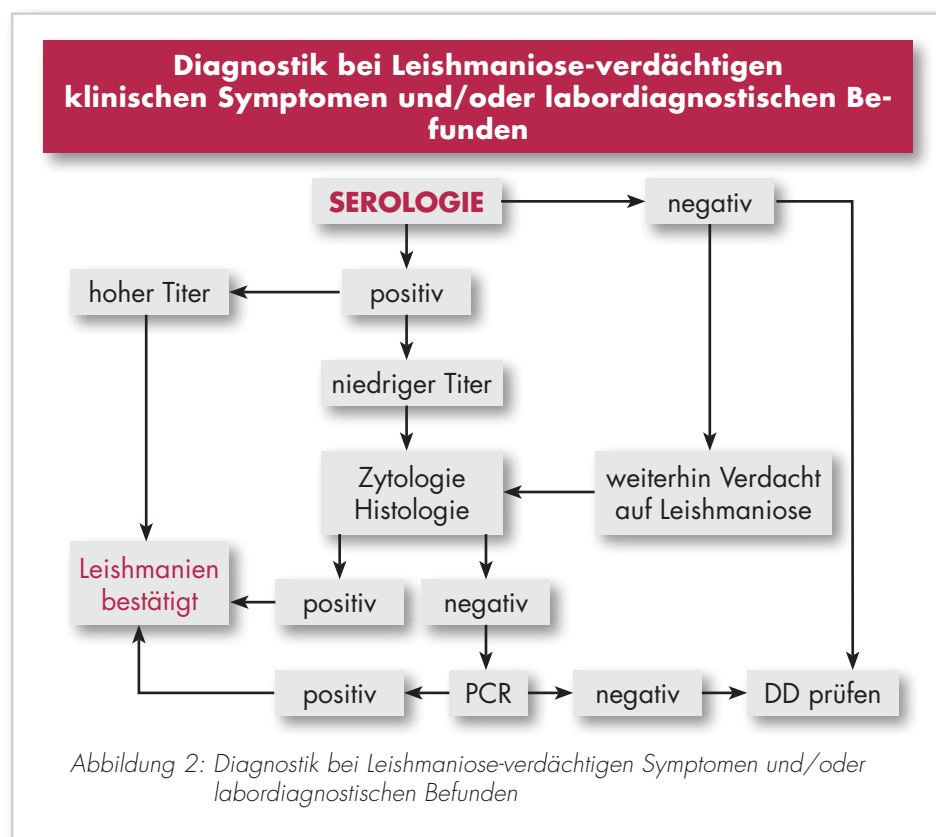
Ziel ist es, eine Leishmanien-Infektion von einer Leishmanien-Erkrankung abzugrenzen und ggfs. die Entwicklung von der Infektion hin zur Erkrankung zeitnah zu diagnostizieren:

So wird für gesunde und klinisch verdächtige **Hunde aus endemischen Gebieten** – mit negativen oder niedrigen AK-Titern – stets zu einer weitergehende Diagnostik mittels Zytologie, Histologie und/oder PCR geraten. Ein negatives AK-Ergebnis schließt v. a. im Verdachtsfall eine Infektion nicht aus. Umgekehrt ist ein niedriger AK-Titer allein nicht beweisend für eine Infektion.

Bei gesunden und kranken **Hunden aus nicht-endemischen Gebieten**, die sich reisebegleitend in endemischen Ländern aufgehalten haben, sollte stets eine serologische Untersuchung als primäre Grundlage der Diagnostik dienen. Eine alleinige PCR-Untersuchung ist in diesen Fällen nicht ausreichend.

Bei der serologischen Untersuchung ist zu bedenken, dass eine AK-Bildung mitunter erst nach Wochen einsetzt und ein negatives Ergebnis innerhalb der ersten drei Monate nach Exposition später noch einmal überprüft werden muss.

Infizierte Hunde ohne klinische Erkrankung zeigen im serologischen Test eher niedere AK-Titer (TH1-Reaktion) und/oder einen positiven DNA-Nachweis in der PCR. Diese Hunde haben weder klinische Symptome einer Leishmaniose noch Veränderungen bei den Routineuntersuchungen im Labor (Blutbild, klinische Chemie, Elektrophorese, Urinuntersuchung incl. UPC-Quotient). Dennoch ist es wichtig, diese Hunde als Reservoir für die Erkrankung zu diagnostizieren und in ca. drei- bis sechs-monatigen Abständen einer klinischen Untersuchung, einer entsprechenden Laboruntersuchung und einem AK-Nachweis zu unterziehen, um die Veränderung einer Infektion hin zur Erkrankung frühzeitig zu erkennen. In diesen Fällen können z. B. ansteigende und hohe AK-Titer ein Indikator für die sich anbahnende klinische Manifestation der Erkrankung sein.



## Therapie

Bekannt und bewährt ist die Kombination des leishmanistatischen Allopurinol (z. B. Allopurinol®) mit dem leishmaniziden Megluminal-Antimonat (Glucantime®).

Allopurinol: 10 mg/kg, 2 x tgl. per os, lebenslang (mindestens jedoch 6 Monate)

Um einer Xanthin-Urolithiasis als Nebenwirkung der Allopurinolgabe vorzubeugen, wird zur Fütterung einer purinarmen Diät geraten.

Glucantime: 100 mg/kg i. v. per Dauertropfinfusion pro Tag für 4 Wochen

Aufgrund der Nephrotoxizität sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion wichtig. Wegen der langjährigen Anwendung von Antimonaten sind resistente Stämme möglich. Die subkutane Injektion in ein Flüssigkeitsdepot ist möglich, kann aber zu Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle führen (Dosierung: 40 bis 75 mg/kg, 2. tgl., 4 Wochen).

Wenn die intravenöse Verabreichung von Glucantime durch Dauertropfinfusion über einen Zeitraum von 4 Wochen nicht möglich ist oder eine Antimonat-Resistenz vorliegt, kann Allopurinol auch mit dem oral zu verabreichenden Miltefosin kombiniert werden. Miltefosin ist für die kutane und viscerale Leishmaniose des Menschen zugelassen und die einzige oral wirksame, leishmanizide Therapie. Seit dem Jahr 2008 ist Miltefosin in Italien, Griechenland, Spanien, Portugal und der Schweiz für den Hund zugelassen und wird auch regelmäßig verwendet. Dadurch nimmt die Bedeutung als Reservemedikament für die Humanmedizin ab.

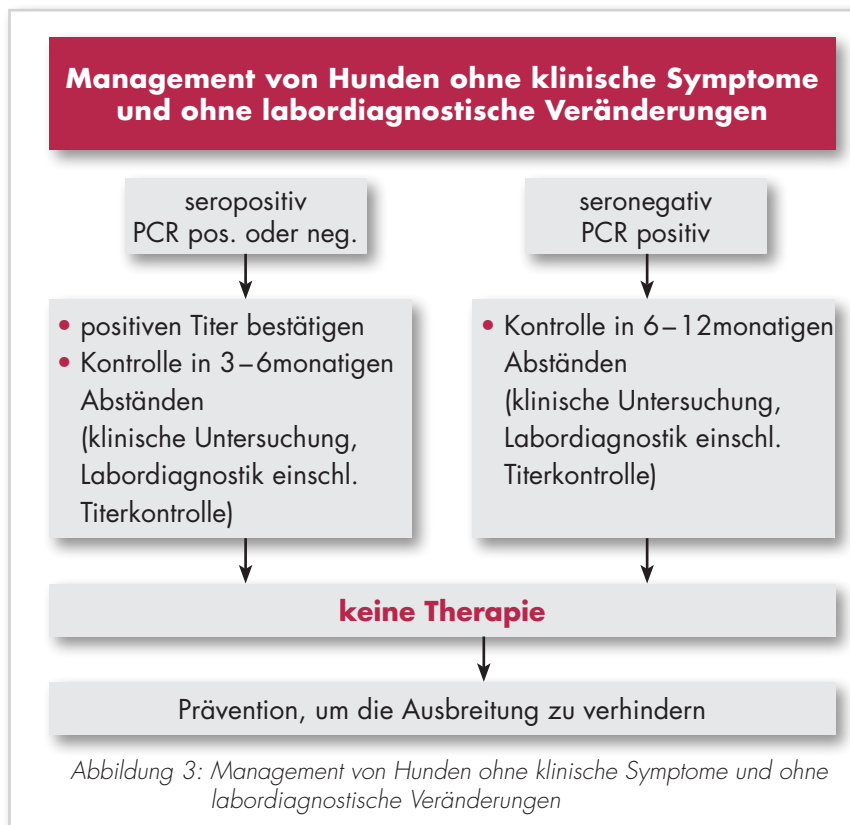
**Allopurinol:** 10 mg/kg, 2 x tgl. per os, lebenslang (mindestens jedoch 6 Monate)

**Milteforan®:** 2 mg/kg, 1 x tgl. per os, für 28 Tage

Domperidon (Leishgard®) hat in südeuropäischen Ländern ebenfalls eine Zulassung für die Prophylaxe und Therapie der Leishmaniose. Domperidon wird vor allem in der frühen Phase der Erkrankung empfohlen.

Darüber hinaus sind weitere Präparate beschrieben, die jedoch für die routinemäßige Behandlung nicht in Frage kommen (z. B. Amphotericin B).

Zur begleitenden Therapie der Glomerulonephritis sind ACE-Hemmer ab einem UPC-Quotienten > 2 empfohlen. Die Thromboseprophylaxe erfolgt durch Clopidogrel.



### **Therapiekontrolle**

Zur Kontrolle der Leishmanien-Therapie ist während des ersten Jahres, zunächst nach einem Monat, dann alle drei bis vier Monate, die Untersuchung des Blutbildes, der klinisch-chemischen Parameter incl. Elektrophorese und des Urins einschl. UPC-Quotienten zu empfehlen. Die Überprüfung der AK-Titer erfolgt in ca. sechsmonatigen Abständen durch eine quantitative serologische Untersuchung.

### **Prävention und Impfung**

---

Um Hunde in endemischen Gebieten effektiv zu schützen, sind verschiedene Maßnahmen möglich:

#### **Topische Insektizide**

Permethrin-Imidacloprid-Präparate werden im Spot-on-Verfahren alle zwei bis drei Wochen eingesetzt (z. B. Advantix®, Exspot®). Die Tropfen müssen bereits einige Tage vor Reiseantritt aufgetragen werden.

Mit Deltamethrin imprägnierte Halsbänder eignen sich ebenfalls für die Prophylaxe (z. B. Scalibor®). Sie sollen bereits ein bis zwei Wochen vor der Reise in ein endemisches Gebiet angelegt und nach fünf bis sechs Monaten ausgewechselt werden.

Da Sandmücken dämmerungs- und nachtaktiv sind, empfiehlt es sich, Hunde während der Sandmücken-Saison von der Abend- bis zur Morgendämmerung in geschlossenen Räumen zu halten. Von Sandmücken bevorzugte Habitate - wie z. B. Holzstapel – sollten sich nicht im direkten Lebensumfeld des Hundes befinden. Eine Insektenvernichtung, sowohl indoor als auch outdoor, kann im Einzelfall angezeigt sein.

#### **Impfung**

Seit 2012 ist mit Canileish® ein Impfstoff mit EU-Zulassung von der Firma Virbac auf dem Markt. Dabei handelt es sich nicht um eine klassische Impfung, die die Bildung schützender Antikörper induziert. Vielmehr bewirkt Canileish® eine Verschiebung der Immunantwort weg von der AK-Bildung hin zur zellulären Immunität. Canileish® wirkt somit im weitesten Sinn wie eine Immuntherapie. Es wird empfohlen, die Hunde vor der Impfung auf Leishmanien serologisch zu untersuchen. Die Impfung ist ab einem Alter von 6 Monaten möglich. Die Grundimmunisierung erfolgt durch 3 Injektionen im Abstand von je drei Wochen. Danach ist eine Wiederholungsimpfung pro Jahr notwendig. In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass Canileish®-geimpfte Hunde nach experimenteller Infektion den Erreger besser eliminieren können und im Feldversuch signifikant weniger erkranken als nicht geimpfte Hunde.

## Geographische Verbreitung

In den rot markierten Ländern ist sowohl der Erreger als auch der Vektor verbreitet. In den grün markierten Ländern tritt die Infektion nicht auf, oder es liegen für dieses Land derzeit keine gesicherten Daten vor. So gelten z. B. Bulgarien und die südliche Hälfte Rumäniens als gefährdete Regionen. Auch wenn verlässliche Statistiken für diese Länder fehlen, ist im Verdachtsfall von einem potentiellen Infektionsrisiko auszugehen.



- hohe Verbreitung
- keine Verbreitung/keine gesicherten Daten
- keine Daten ausgewertet