

Neues zur Prophylaxe, Klinik und Behandlung der kaninen Leishmaniose

Andreas Moritz

Klinikum Veterinärmedizin Klinik für Kleintiere, Fachbereich Veterinärmedizin, Justus-Liebig-Universität, Giessen

Die kanine Leishmaniose ist eine schwerwiegende, chronische, zoonotische, Vektor gebundene Erkrankung mit einer endemischen Ausbreitung im Mittelmeerraum, Asien sowie Lateinamerika. Haupterreger der viszeralen Leishmaniose des Hundes ist *Leishmania (donovani) infantum*, synonym *L. chagasi* in der Neuen Welt. Es handelt sich um einen zu den Protozoen zählenden Blutparasiten, welcher auch Auslöser der viszeralen Leishmaniose des Menschen ist. *L. infantum* ist ein (obligat) heteroxener Parasit, d.h. er benötigt zwei Wirte für seine Entwicklung. Insektenwirt und Überträger sind zu den Phlebotomen gehörende Schmetterlings- oder Engelmücken (engl.: sand flies) der Gattung *Phlebotomus* (Alte Welt) und *Lutzomyia* (Neue Welt). Hinsichtlich des Wirbeltierwirtes repräsentieren Hunde das Haupterregerreservoir für *L. infantum*, aber auch andere Mitglieder der Familie *Canidae* wie Fuchs, Wolf oder Schakal können als Wirbeltierwirt fungieren.

Die Prävalenz der Infektion ist in starkem Maße von der räumlichen Umgebung abhängig. Im Mittelmeerraum besitzt die kanine Leishmaniose eine endemische Verbreitung mit Seroprävalenzen in Hunden von wenigen Prozent bis über 60 % (z. B. Mallorca, Malta) in ausgewählten Populationen.

Klinische Zeichen der kaninen Leishmaniose

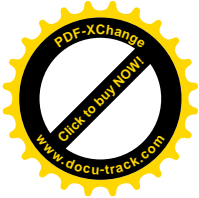
Diverse Studien belegen, dass oft über 50 % der Hunde mit einer nachgewiesenen *L.-infantum*-Infektion bei einer klinischen Untersuchung unauffällig, demnach klinisch asymptomatisch sind. Die Entwicklung der Infektion wird in besonderem Maße durch die wirtseigene Immunantwort (genetisch festgelegt; Th1- oder Th2-Reaktion) bestimmt. Zum einen existiert ein protektiver (selbst heilender oder klinisch asymptomatischer) Phänotyp, welcher durch eine Th1-regulierte zellvermittelte Immunität gekennzeichnet ist. Im Gegensatz dazu geht die Th2-regulierte humorale Immunreaktion mit schweren klinischen Erscheinungen einher. Folgende Faktoren sind ebenfalls von Bedeutung: gleichzeitige Infektion und/oder Erkrankung (z. B. Ehrlichiose, Hepatozoonose, Demodikose), Immunsuppression oder immunsuppressive Therapie, Alter (2–4 Jahre, ≥ 7 Jahre), Ernährungszustand, wiederholte Infektion sowie Virulenz des *Leishmania infantum*-Isolates.

In endemischen Regionen werden demnach Hunde üblicherweise in vier Gruppen eingeteilt:

- klinisch asymptomatische, resistente Hunde („Kontakthunde“)
- klinisch asymptomatische Hunde (präklinisch)
- oligosymptomatische Hunde (mit geringer Klinik)
- symptomatische Hunde (mit unterschiedlichen Symptomen einer klinischen Erkrankung).

Klinisch asymptomatische Hunde entwickeln entweder eine offenkundige Erkrankung (präpatenter Status, Gruppe 2), verbleiben ohne klinische Anzeichen für einen verlängerten Zeitraum (unter Umständen sogar lebenslang) oder haben eine spontane Remission durchlaufen. Die beiden letzteren Möglichkeiten sind in Gruppe 1 einzuordnen und werden als resistent gegen den Erreger betrachtet.

Diagnose



Aufgrund der vielfältigen klinischen Zeichen kommt die Leishmaniose recht häufig als eine mögliche Differenzialdiagnose in Betracht. Anamnestische und epidemiologische Anhaltspunkte führen zur Verdachtsdiagnose Leishmaniose. Die morphologische Diagnose ist durch den zytologischen Nachweis der amastigoten Stadien in Giemsa- oder Diff-Quick-gefärbten Ausstrichen von oberflächlichen Lymphknoten- oder Knochenmarkspiraten (in Hautproben und Blut ist die Sensitivität geringer) möglich. Bei klinischen Fällen ist der serologische Nachweis *Leishmania*-spezifischer Antikörper die Methode der Wahl. Der Antikörper-Nachweis gelingt bei erkrankten Hunden etwa sechs bis acht Wochen nach der Erstinfektion. Bei subklinischen Fällen kann dieser Zeitraum jedoch auf Jahre ausgedehnt sein. Molekularbiologische Methoden (PCR) haben sich als hochosensibel erwiesen. Jedoch ist ihre diagnostische Sensitivität von der eingesetzten Methode und der Qualität der Proben abhängig.

In Abb. 1 ist das diagnostische Vorgehen bei klinisch unauffälligen Hunden nach Aufenthalt in endemischen Gebieten und in Abb. 2 bei Hunden mit Leishmaniose-typischen klinischen Symptomen schematisch dargestellt (4). Die Tabelle 1 enthält die derzeitigen Therapieempfehlungen.

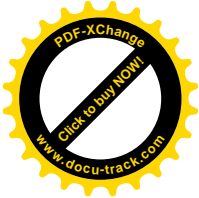
Abb. 1: Diagnose der *Leishmania*-Infektion bei klinisch gesunden Hunden nach Aufenthalt in endemischen Gebieten (4).

Abb 2: Diagnose der Leishmaniose bei Hunden mit Leishmaniose-typischen klinischen Symptomen und/oder Organinsuffizienzen (4).

Tabelle 1: Wirkstoffe zur Therapie der Leishmaniose des Hundes (4).

Wirkstoff	Art der Anwendung	Dosierung	Kommentar
N-Methylglucamin-Antimonat	Subkutane Injektion	75–100 mg/kg/Tag in einer oder zwei Injektionen täglich über 4–8 Wochen	Einsatz bei Hunden mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Zulassung als Tierarznei im europäischen Ausland. Kann bei Therapienotstand gemäß arzneimittelrechtlichen Bedingungen eingeführt werden.
Miltefosin	oral, mit dem Futter	2 mg/kg/Tag einmalige Gabe täglich über 4 Wochen	Alternative zu N-Methylglucamin-Antimonat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Zulassung als Humanpräparat in Deutschland. Kann bei Therapienotstand umgewidmet werden.
Allopurinol	oral	10–20 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 2 Dosen täglich über 6–18 Monate	Oft in Kombination mit N-Methylglucamin-Antimonat oder Miltefosin, kann aber auch als Monotherapie eingesetzt werden. Zulassung als Humanpräparat in Deutschland. Kann bei Therapienotstand gemäß arzneimittelrechtlichen Bedingungen umgewidmet werden.

Prophylaxe



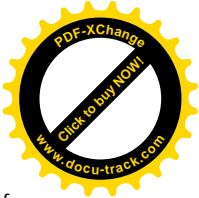
Eine essentielle Rolle zur Eindämmung der Leishmaniose nehmen Präventionsmaßnahmen ein. Diese sind besonders wichtig, da die Zahl der Hunde, welche im Urlaub in mediterrane Länder verbracht werden und die aus diesen Ländern importiert werden, stetig wächst. Mit der eingangs beschriebenen Ausbreitung der *Phlebotomiden* erhöht sich durch die mit Leishmanien- infizierten Tiere die weitere Ausbreitung der Parasiten. Hunde, welche in endemische Gebiete verbracht werden sowie infizierte Hunde, welche in Gebieten mit Vorkommen des Vektors leben, sollten daher mit Spot-on-Präparaten oder -Halsbändern vor einem Stich der Sandmücke geschützt werden (12,14,18). Als wirksam haben sich Deltamethrin-imprägnierte Halsbänder (Scalibor[®], Intervet Deutschland GmbH, D) oder z.B. Spot-on-Präparate aus Imidacloprid 10 %/Permethrin 50 % (Advantix[®], Bayer AG, D) bewährt (14,18). Nach dem Anlegen der Deltamethrin-imprägnierten Halsbänder, findet der Wirkungseintritt nach ein bis zwei Wochen statt. In dieser Zeit ist der Patient noch nicht vor einem Mückenstich geschützt, welches mit den Besitzern kommuniziert werden sollte. Spot-on-Präparate wirken bereits nach wenigen Tagen (18).

Neu ist in Portugal der Impfstoff CaniLeish, von der Firma Virbac, Animal Health zugelassen. Der Impfstoff wird aus den sogenannten excreted-secreted proteins (ESP) – ein großer Anteil davon sind Oberflächenantigene (parasite surface antigen (PSA)) – aus dem Überstand einer Leishmanienkultur hergestellt. Diese Proteine zeigen gegenüber Antigenen aus dem ganzen Parasiten eine bessere Stimulation der zellvermittelten Immunität. Weiterhin führt das im Impfstoff verwendete Adjuvanz QA-21 zu einer direkten Stimulierung der gewünschten Th1-Antwort.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlung der Leishmaniose in erster Linie auf der Gabe einer Kombinationstherapie aus n-Methylglucamine antimonate und Allopurinol oder Miltefosin und Allopurinol basiert. Bei beiden Therapieschemata wird eine initiale leishmanizide Wirkung erzielt, welche mit einer signifikanten Verbesserung des klinischen Bildes einhergeht. Durch die Langzeitapplikation von Allopurinol als leishmaniostaticem Medikament wird einem Rückfall der Erkrankung vorgebeugt. Da die Medikamente nicht zu einer vollständigen Erregerelimination führen, muss jedoch nach Therapieende mit Rezidiven gerechnet werden. Die Patienten bleiben ein Leben lang infiziert. Repellentien sind essentiell, um eine Infektion mit oder eine Übertragung der Leishmanien zu verhindern. Neben Halsbändern empfehlen sich dabei vor allem Spot-on-Präparate und neuerdings eine Impfung.

Literaturverzeichnis

1. Alvar J, Canavate C, Molina R, Moreno J, Nieto J. Canine leishmaniasis. Adv. Parasitol. 2004;57:1–88.
2. Coutinho MT, Bueno LL, Sterzik A, Fujiwara RT, Botelho JR, De Maria M, Genaro O, Linardi PM Participation of Rhipicephalus sanguineus (Acari: Ixodidae) in the epidemiology of canine visceral leishmaniasis. Vet Parasitol. 2005;128:149-55.
3. de Paiva Cavalcanti M, Felinto de Brito ME, de Souza WV, de Miranda Gomes Y, Abath FG. The development of a real-time PCR assay for the quantification of Leishmania infantum DNA in canine blood. Veterinary Journal. 2009;182:356–8.
4. ESCAAP guidelines Bekämpfung von durch Vektoren übertragenen Krankheiten bei Hunden und Katzen. Deutsche Adaption der ESCCAP-Empfehlung Nr. 5; April 2011; www.esccap.de
5. Prado Albuquerque Ferreira MG, Fattori KR, Souza F, Marc V, Lima F. Potential role for dog fleas in the cycle of Leishmania spp. Veterinary Parasitology. 2009;165:150–4.
6. Klarhof S. Oleyl-Phosphocholin, ein neuer Wirkstoff zur Behandlung der kaninen viszerale Leishmaniose. Giessen, Justus-Liebig Universität. Diss; 2005.
7. Manna L, Reale S, Vitale F, Picillo E, Michele Pavone L, Gravino AE. Real-time PCR assay in Leishmania-infected dogs treated with meglumine antimoniate and allopurinol. Veterinary Journal. 2008;177:279–82.



8. Mateo M, Maynard L, Vischer C, Bianciardi P, Miró G. Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis. *Parasitol Res.* 2009;105:155–62.
9. Miró G, Oliva G, Cruz I, Canavate C, Mortarino M, Vischer C, Bianciardi P. Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. *Veterinary Dermatology.* 2009;20:397–404.
10. Moritz A, Krämer F. Die asymptomatische Leishmaniose des Hundes. *Tierärztl Prax.* 2009;37:290–4.
11. Moritz, A. Die Therapie der kaninen Leishmaniose, *Prakt Tierarzt.* 2011;92:479-486.
12. Noli C, Auxilia ST. Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. *Veterinary Dermatology.* 2005;16:213–32.
13. Ochs H, Deplazes P. Merkblätter zur Parasitenbekämpfung - Hund und Katze: Antiparasitika, Impfstoffe und Hinweise zur planmässigen Bekämpfung (Version für die Schweiz), Institut für Parasitologie der Universität Zürich; 2002.
14. Otranto D, de Caprariis D, Lia RP, Tarallo V, Lorusso V, Testini G, Dantas-Torres F, Latrofa S, Diniz PP, Mencke N, Maggi RG, Breitschwerdt E, Capelli G, Stanneck D. Prevention of endemic canine vector-borne diseases using imidacloprid 10% and permethrin 50% in young dogs: a longitudinal field study. *Vet Parasitol.* 2010;172:323-32.
15. Plumb DC Plumb's Veterinary Drug Handbook. Blackwell Publishing, 5. Auflage: Oxford; 2005.
16. Saridomichelakis MN. Advances in the pathogenesis of canine leishmaniosis: epidemiologic and diagnostic implications. *Veterinary Dermatology.* 2009;20:471–89.
17. Sindermann H, Engel J. Development of miltefosine as an oral Treatment for leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100; 2006. S. 17–20.
18. Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G, Baneth G. Leishmanien directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis review. *Veterinary Parasitology.* 2009;165:1–18.
19. Steuber S, Kroker R. Antiprotozoika In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.* Parey, 5. Aufl. Berlin; 1999.
20. Woerly V, Maynard L, Sanquer A, Eun HM. Clinical efficacy and tolerance of miltefosine in the treatment of canine leishmaniosis. *Parasitol Res.* 2009;105:463–9.

Kontaktadresse

Prof. Dr. med. vet. Andreas Moritz, Klinikum Veterinärmedizin Klinik für Kleintiere, Justus-Liebig-Universität, Giessen, Andreas.Moritz@vetmed.uni-giessen.de