



AfT-Herbstsymposium

Virale Infektionskrankheiten der Katze

6. November 2010

■ **TAGUNGSORT**

LMU München, Hörsaal der
Medizinischen Kleintierklinik,
Gebäude H
Königinstraße 16
80539 München

PROGRAMM

BEGRÜSSUNG, EINFÜHRUNG

10:00 Katrin Hartmann, München

Moderation: Volker Moennig, Hannover

10:10 **Thomas Vahlenkamp, Leipzig**

Vogelgrippe und Schweinegrippe – welche Rolle spielen sie bei der Katze?

10:35 **Uwe Truyen, Leipzig**

Feline Panleukopenie – warum ist sie immer noch so häufig?

11:00 **Hans Lutz, Zürich**

Feline Leukämieviren – neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Diagnostik

11:25 **Dieter Klein, Wien**

Feline Immunschwächeviren – machen sie Katzen überhaupt krank?

11:50 **Kaffeepause**

12:20 **Katrin Hartmann, München**

Feline infektiöse Peritonitis – Aktuelles zu Diagnose und Therapie

12:45 **Ursula Dietrich, New York**

Feline Herpesvirusinfektionen am Auge – aktuelle Therapieempfehlungen

13:10 **Bianka Schulz, München**

Hochpathogene feline Caliciviren – Killerviren auch in Deutschland?

13:35 **Mittagsimbiss**

NACH DEM MITTAGSIMBISS

Moderation: Martin Beer, Insel Riems

14:30 **Uwe Truyen, Leipzig**

Virusinfektionen der Katze – sinnvolle Maßnahmen zur Desinfektion

14:55 **Katrin Hartmann, München**

Katzenzuchten und Tierheime – lassen sich Virusinfektionen in den Griff bekommen?

15:20 **Thomas Vahlenkamp, Leipzig**

Immunologie bei der Katze – was passiert nach einer Infektion oder Impfung?

ABSCHLUSSDISKUSSION

15:45 Leitung: Uwe Truyen, Leipzig

Aktuelle Impfempfehlungen

Vogelgrippe und Schweinegrippe – welche Rolle spielen sie bei der Katze?

Thomas W. Vahlenkamp

Institut für Virologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

An den Tierkliniken 29, 04103 Leipzig

In jüngster Zeit wurden Influenzavirusinfektionen bei Katzen beobachtet, die bemerkenswerterweise mit starken klinischen Symptomen wie z.B. Fieber, Nasenausfluss, Niesen oder Husten einhergingen und z.T. letal verliefen. Aus experimentellen Untersuchungen wusste man, dass Hauskatzen empfänglich für die Infektion mit Influenza A Viren sind, jedoch zeigten die Tiere unter experimentellen Bedingungen nach Infektion keine Symptome. Die für diese Untersuchungen verwendeten Influenzaviren waren Isolate von Vögeln und Menschen und gehörten zu den Subtypen H3N2, H2N2, H7N2, H7N3 und H7N7. Keines dieser Viren war als hochpathogenes Virus klassifiziert. Diesen klinisch unauffälligen Infektionen stehen Berichte entgegen, bei denen Katzen nach Influenzavirusinfektion erkrankten bzw. starben. Auch wenn die dokumentierte Anzahl der infizierten Katzen nicht groß ist, haben diese Berichte durch das damit verbundene öffentliche Interesse und der möglichen Adaptation von Influenzaviren an einen neuen Wirt an Bedeutung gewonnen.

Vogelgrippe

Infektionen von Katzen mit dem hochpathogenen aviären Influenzavirus H5N1 wurden weltweit beobachtet und sind mittlerweile in 7 Ländern (China, Thailand, Vietnam, Irak, Deutschland, Österreich, Indonesien) dokumentiert. In allen diesen Regionen wurden zum Zeitpunkt des Auftretens von Infektionen bei Katzen ausgebreitete H5N1 Ausbrüche bei Nutzgeflügel beobachtet. Offensichtlich steigt die Wahrscheinlichkeit der Infektionsübertragung vom Geflügel zur Katze mit einer erhöhten Exposition bzw. mit dem in diesen Situationen offensichtlich herrschenden Infektionsdruck. Interessanterweise entwickeln Katzen nach H5N1 Infektion eine systemische Infektion bei der die Virusvermehrung nicht auf den Respirationstrakt beschränkt bleibt. Die Infektion führt abhängig von der Infektionsdosis häufig innerhalb von einer Woche zum Tod. Obwohl z.T. auch bei anderen Säugetieren (z.B. Hund, Marder) in diesen Ländern H5N1 Infektionen nachgewiesen wurden, waren dies im Unterschied zur Situation bei Katzen immer einzelne Tiere. Eigene, unmittelbar nach Auftreten der ersten H5N1 Infektionen bei Katzen in Deutschland durchgeführte experimentelle Untersuchungen bei Hund und Katze zeigten eine im Vergleich zum Hund deutlich erhöhte Empfänglichkeit von Katzen gegenüber einer Influenza H5N1 Infektion. Diese Ergebnisse wurden durch die in den vergangenen Jahren gemachten epidemiologischen Beobachtungen und Berichte bestätigt.

Schweinegrippe

Infektionen von Katzen mit dem pandemischen Influenzavirus H1N1/09 porzinen Ursprungs wurden in den vergangenen eineinhalb Jahren vorwiegend aus den USA berichtet, obwohl die Infektion beim Menschen eine rasante weltweite Verbreitung zeigte. Erste Erkrankungen von Katzen in Folge einer Influenzavirus H1N1/09 Infektion wurden bei Hauskatzen in den Bundesstaaten Iowa, Utah und Oregon beschrieben, wobei die Infektion bei zwei unabhängig voneinander als H1N1/09

infiziert diagnostizierter Katzen in Oregon letal verlief. Die Tiere hatten infolge der Infektion eine schwere interstitielle Pneumonie entwickelt. In allen Fällen einer Influenzavirus H1N1/09 Infektion bei Katzen waren zuvor im gleichen Haushalt eine oder mehrere Personen an der Infektion erkrankt, welches eine direkte Übertragung des Erregers vom Menschen auf die Katzen als wahrscheinlich erachten lässt. Im Unterschied zur Infektion mit dem hochpathogenen aviären H5N1 Virus verursacht die Infektion mit dem pandemischen H1N1/09 Virus porzinen Ursprungs keine systemische Infektion, sondern bleibt auf den Respirationstrakt beschränkt. Aufgrund der bislang relativ geringen Anzahl H1N1 positiv diagnostizierter Katzen ist vor dem Hintergrund der zeitweise sehr weiten Verbreitung des Virus in der Humanmedizin davon auszugehen, dass es nur in Einzelfällen zur Übertragung des Virus auf Katzen kommt. Interessanterweise wurden ähnliche Übertragungen von infizierten Patienten auf im Haushalt lebende Katzen in der Literatur auch zur Zeit des pandemischen Influenzavirus H3N2/Hongkong beschrieben.

Impfung gegen Influenza bei Katzen?

Häufig werden Fragen zur Impfung gestellt. Bislang ist kein Impfstoff zugelassen. Verschiedene Untersuchungen zur Immunisierung von Katzen gegen Influenzavirusinfektionen der Subtypen H5N1 oder H1N1 wurden durchgeführt. Aufgrund der z.T. bei für andere Spezies zugelassenen Impfstoffen verwendeten Adjuvantien ist von deren Anwendung bei Katzen strikt abzuraten, insbesondere vor dem Hintergrund der bei der Katze eingehend beschriebenen Neigung zu impfassoziierten Fibrosarkomen.

Die gering erscheinenden Anzahl Influenzavirus-infizierter Katzen im Zusammenhang mit der pandemischen Verbreitung von Influenzaviren des Subtyps H5N1 und H1N1 zeigt, dass Katzen bei der Verbreitung der Viren keine epidemiologische Rolle spielen. Es ist jedoch bemerkenswert, dass in jüngster Vergangenheit Influenzaviren aviären und porzinen Ursprungs Infektionen mit letalen Verläufen bei Katzen verursacht haben und die Infektion insbesondere im Fall des Influenzavirus H5N1 auf naive Kontaktkatzen übertragbar ist. Somit sollte zukünftig der Diagnostik von Influenzavirusinfektionen bei Katzen mehr Beachtung geschenkt werden und bei der Vorstellung von Verdachtsfällen in der Praxis Probenmaterial an entsprechende Untersuchungseinrichtungen geschickt werden.

Weiterführende Literatur

- 1) Vahlenkamp, T.W. (2006). Influenza bei Katzen. *Deutsches Tierärzteblatt* 54, 414-419.
- 2) Vahlenkamp TW, T.C. Harder (2006). Influenza virus infections in mammals. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 119, 123-31.
- 3) Vahlenkamp T.W. (2008). Influenzavirusinfektionen beim Kleintier. *Kleintierpraxis* 53, 376-383.
- 4) Marschall, J., B. Schulz, T. Harder, T.W. Vahlenkamp, J. Hübner, E. Huisinga, and K. Hartmann (2008). Prevalence of influenza A H5N1 virus in cats from areas with occurrence of highly pathogenic avian influenza in birds. *J. Feline Med. Surg.* 10, 355-358.
- 5) Harder, T.C. and T.W. Vahlenkamp (2010). Influenza virus infection in dogs and cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 134, 54-60.
- 6) Vahlenkamp, T.W., J.P. Teifke, T.C. Harder, M. Beer, and T.C. Mettenleiter (2010). Systemic influenza virus H5N1 infection in cats after gastrointestinal exposure. *Influenza and Other Respi Viruses* 4, 379-86.

Feline Panleukopenie – warum ist sie immer noch so häufig?

Uwe Truyen

Universität Leipzig

Die Feline Panleukopenie ist die Folge einer Infektion der Katze mit dem Felinen Panleukopenievirus (FPV), einem autonomen Parvovirus. Sie gilt immer noch als eine der wichtigsten Infektionskrankheiten der Katze, obwohl belastbare Daten zu ihrer tatsächlichen Häufigkeit rar sind.

Als typisches Parvovirus verursacht FPV eine akute Infektionskrankheit, die ein in der Regel unspezifisches Krankheitsbild zeigt, nicht immer ist Vomitus oder der für die Parvovirose des Hundes typische blutige Durchfall manifest. Erst die hämatologische Untersuchung zeigt die typischen Veränderungen, wie Lymphozytopenie und Leukopenie. Ein nicht unerheblicher Teil der Infektionen wird zudem subklinisch verlaufen.

Eine Sonderform der FPV-Infektion, die feline Ataxie, die eine Infektion des Cerebellums intrauterin oder während der ersten Tage *post natum* erfordert, wird nur selten gesehen, da ein Großteil der erwachsenen Katzen seropositiv ist und eine intrauterine Übertragung damit ausgeschlossen ist.

Die Epidemiologie der FPV-Infektion ist durch die hohe Tenazität des Virus geprägt, die eine indirekte Übertragung und Verschleppung des Virus über kontaminierte Einstreu oder Kleidung ermöglicht.

In einer Tierarztpraxis und natürlich in einer betroffenen Katzenhaltung ist eine sorgfältige und regelmäßige Desinfektion angezeigt.

Obwohl der Nachweis der Infektion durch Nachweis des Virusantigens im Kot infizierter Tiere durch verschiedene Methoden, einschließlich der Immunchromatographie in Form von leistungsfähigen Schnelltests, leicht möglich ist, werden auf Grund des wenig spezifischen Krankheitsbildes möglicherweise zahlreiche Infektionen übersehen.

In jüngster Zeit gibt es Hinweise darauf, dass auch der Impfung gegen FPV mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte. So zeigte eine vom Paul-Ehrlich-Institut, dem Institut für Virologie der JLU-Gießen und unserem Institut durchgeführte Studie, dass mit Hämagglutinationshemmungstests und zum Teil auch Virusneutralisationstests als seronegativ befundene Katzen nicht auf eine und zum Teil auch nicht mehrfache Impfungen serokonvertierten, und zudem in einigen Welpen maternale Antikörper über die 12. Woche hinaus persistierten.

Dies sollte Anlass geben, den Impferfolg der FPV-Impfung zu kontrollieren und gegebenenfalls die Impfung gegen FPV an sich zu optimieren.

Feline Leukämieviren – neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Diagnostik

Hans Lutz

Veterinärmedizinisches Labor

Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich

Das feline Leukämievirus (FeLV) gehört zu den Gammaretroviren und ist weltweit verbreitet. Die Infektion hat im Laufe der letzten zehn bis fünfzehn Jahre zwar an Bedeutung verloren, bleibt aber gerade deshalb gefährlich, weil man immer weniger mit ihr rechnet. Gelegentlich ist der Tierarzt heute mit Infektionen konfrontiert, die in Beständen auftreten, die während langer Zeit als nicht infiziert gegolten hatten. Um die FeLV-Infektion nicht wieder aufflammen zu lassen, müssen wir uns daher also zum Ziel setzen, die Übertragung und die Pathogenese der Infektion noch besser kennen und beherrschen zu lernen.

Die FeLV Infektion wird vor allem durch engen Kontakt zwischen sozial gut adaptierten Katzen übertragen; daneben spielen aber auch Bissverletzungen eine Rolle. Die Übertragung erfolgt durch Speichel; die Infektion nimmt ihren Beginn im Oropharynx, von wo das Virus zellassoziiert via Lymphozyten ins Knochenmark gelangt, wo es in den sich rasch teilenden Zellen gute Replikationsbedingungen vorfindet. Dabei wird die virale RNA durch die Aktivität der viruseigenen reversen Transkriptase in eine DNA umgewandelt, welche sich fatalerweise irreversibel in die DNA der Zellen einbaut; diese Form wird Provirus genannt.

Als Folge eines hohen Infektionsdrucks kommt es zur Virämie, bei welcher grosse Mengen an viralen Proteinen, hauptsächlich des viralen Innenkörperproteins p27 im Plasma freigesetzt werden. Diese können mittels ELISA- und Immunchromatographieverfahren nachgewiesen werden und dienen als Indikator der Infektion. Die Virämie wird auch als progressiver Verlauf der Infektion bezeichnet, da sie zur Entwicklung von Krankheiten führt. Bei virämischen Katzen sind fast ausnahmslos die Speicheldrüsen beteiligt, womit es zur Ausscheidung von grossen Virusmengen durch den Speichel kommt (3). Der Nachweis viraler RNA mittels PCR-Verfahren eignet sich -im Gegensatz zum Nachweis von p27 im Speichel mittels ELISA- hervorragend für die Diagnose der Virämie (2). Aus Kostengründen dürfte die PCR im Speichel jedoch nicht oft eingesetzt werden, es sei denn zum Nachweis der FeLV-Freiheit in einem Bestand; dazu können Speichelproben gepoolt und mittels einer einzelnen PCR getestet werden. Wenn gepoolte Speichelproben in der PCR negativ testen, sind die Katzen, von denen der Speichel stammt, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht virämisch. Grosse Mengen an FeLV werden auch mit dem Kot ausgeschieden, wobei bis zu 10^9 Viruspartikel pro Gramm Kot gefunden wurden (1).

Katzen mit regressiver Infektion werden dank eines funktionierenden Immunsystems (Entwicklung von zytotoxischen T-Lymphozyten, hohe Antikörpertiter) im p27-Bluttest negativ, bleiben jedoch Provirus-positiv in der PCR. Das ist die Erklärung, dass bis zu 10% einer Katzenpopulation im p27 Bluttest negativ, in der PCR jedoch positiv ausfallen (4). Bei PCR-positiven Katzen kann also eine latente Infektion vorliegen, die u. U. auch reaktiviert werden kann (grosser Stress, Immunsuppression).

Nach Kontakt mit FeLV kommt es beim grösseren Teil der Katzen jedoch zu einem sog. regressiven Verlauf, d.h. dass das Immunsystem der Katze in diesen Fällen in der Lage ist, die Virämie zu überwinden.

Kürzlich haben wir beobachtet, dass die Infektion nicht nur durch direkten Kontakt von Katze zu Katze zustande kommt, sondern auch via Kot von virämischen Katzen: 8 von 8 jungen SPF Katzen, welche lediglich Kontakt hatten mit Kot von virämischen Tieren, zeigten positive PCR Resultate in diversen Organen und/oder Serokonversion (Western-Blot) gegen diverse FeLV Proteine (6). Oronasale Exposition gegen geringe FeLV-Mengen führt in der Regel zur Serokonversion und allenfalls zu einer positiven PCR, nicht aber zu einem positiven p27 Resultat.

Bei der Prophylaxe vor der FeLV Infektion sind Schutz vor Kontakt mit dem Virus in jeder Form von Bedeutung. Zusätzlich ist die FeLV Vakzinierung immer dort vorzunehmen, wo ein Kontakt mit infizierten Katzen oder mit Kot von infizierten Katzen nicht ausgeschlossen werden kann. Die FeLV Impfung gehört zu den sog. non-core Vakzinen. Das bedeutet, dass in jedem Fall, wo ein solcher Kontakt nicht sicher ausgeschlossen werden kann, eine Katze vakziniert werden sollte; Katzen, die ohne Kontakt zu andern Katzen ausschliesslich in der Wohnung gehalten werden, brauchen nicht vakziniert zu werden. Nach Empfehlungen der Gruppe ABCD sowie der StIKO des BpT besteht die Grundimmunisierung aus 3 Injektionen im Alter von 8 und 12 Wochen sowie von 15 Monaten. Danach sind Revakzinierungen im Alter von 2 Jahren sowie 4-5 und 7-8 Jahren vorzusehen. Von diesen beiden Gremien wird ferner empfohlen, das Impfintervall in Abhängigkeit des Infektionsrisikos (z.B. ländliche Gegend mit vielen besitzerlosen, nicht geimpften Katzen) zu verkürzen und bis in höhere Alter durchzuführen oder bei gelegentlich Freigängern mit kleinem Infektionsrisiko in Gebieten ohne Katzen entsprechend zu verlängern. Zur Vakzinierung werden 2 französische Impfstoffe empfohlen (5).

Literatur

1. Gomes-Keller, M. A., E. Gonczi, B. Grenacher, R. Tandon, R. Hofman-Lehmann, and H. Lutz. 2009. Fecal shedding of infectious feline leukemia virus and its nucleic acids: a transmission potential. *Vet Microbiol* 134:208-17.
2. Gomes-Keller, M. A., E. Gonczi, R. Tandon, F. Riionato, R. Hofmann-Lehmann, M. L. Meli, and H. Lutz. 2006. Detection of feline leukemia virus RNA in saliva from naturally infected cats and correlation of PCR results with those of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 44:916-22.

3. Gomes-Keller, M. A., R. Tandon, E. Gonczi, M. L. Meli, R. Hofmann-Lehmann, and H. Lutz. 2006. Shedding of feline leukemia virus RNA in saliva is a consistent feature in viremic cats. *Vet Microbiol* 112:11-21.
4. Hofmann-Lehmann, R., J. B. Huder, S. Gruber, F. Boretti, B. Sigrist, and H. Lutz. 2001. Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. *J Gen Virol* 82:1589-96.
5. Lutz, H., D. Addie, S. Belak, C. Boucraut-Baralon, H. Egberink, T. Frymus, T. Gruffydd-Jones, K. Hartmann, M. J. Hosie, A. Lloret, F. Marsilio, M. G. Pennisi, A. D. Radford, E. Thiry, U. Truyen, and M. C. Horzinek. 2009. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 11:565-74.
6. Major, A., V. Cattori, E. Boenzli, B. Riond, P. Ossent, M. L. Meli, R. Hofmann-Lehmann, and H. Lutz. 2010. Exposure of cats to low doses of FeLV: seroconversion as the sole parameter of infection. *Vet Res* 41:17.

Feline Immunschwächeviren: Machen Sie Katzen überhaupt krank?

Dieter Klein

Institut für Virologie, Department für Pathobiologie

Veterinärmedizinische Universität Wien, Österreich

Das Feline Immunschwächevirus (FIV) gehört zur Familie der Retroviren und verursacht eine lebenslange Infektion bei der Katze. Die klinischen Symptome einer FIV-Infektion treten erst nach einer meist jahrelangen klinischen Latenzphase ein und besitzen große Ähnlichkeit mit den Symptomen, die durch das Humane Immunschwächevirus Typ 1 (HIV-1) beim Menschen verursacht werden (Pedersen et al. 1987; Lutz et al. 1990; Hartmann 1998). Diese Ähnlichkeiten haben dazu geführt, dass die FIV-Infektion als eines der Modellsysteme für die HIV-Infektion gilt.

In der Vergangenheit standen in der FIV-Forschung vor allem 2 Anwendungsbereiche, die auch für den praktischen Tierarzt von Relevanz sind, im Vordergrund:

1. die Testung von Medikamenten für eine mögliche Therapie
2. die Forschung zur Entwicklung von Impfstoffen

Therapiestudien

Durch die Einführung der Tripel-Therapie bei HIV-infizierten Patienten ist die Lebenserwartung dieser Personengruppe entscheidend verlängert worden. Ein wichtiger Parameter zur Überprüfung der Wirksamkeit dieser antiviralen Therapie ist die Bestimmung der Viruslast ('viral load') im Blut des Patienten. Damit diese Fortschritte auch bei FIV-infizierten Katzen angewendet werden können, musste zunächst eine Methode zur Bestimmung der Viruslast bei FIV-infizierten Katzen etabliert werden. Aus diesem Grund haben wir in vorangegangenen Arbeiten mehrere Real-time PCR Assays zur Quantifizierung der FIV Viruslast etabliert und damit die Voraussetzung für eine Überprüfung der Wirksamkeit einer antiviralen Therapie bei FIV-infizierten Katzen geschaffen (Klein et al. 1999, Leutenegger et al. 1999, Klein et al. 2000, Klein et al. 2001, Klein 2002). In Zusammenarbeit mit verschiedenen Arbeitsgruppen wurde diese Methode ebenfalls bei Vakzinierungsstudien bzw. bei Arbeiten zur frühen Pathogenese von FIV eingesetzt (Hosie et al. 2000, Hosie et al. 2002, Ryan et al. 2003, Hosie et al. 2005, Dunham et al. 2006, Klonjowski et al. 2009, Kraase et al. 2010).

Um bei diesen Therapiestudien Praxis-relevante Aussagen zu bekommen, werden diese häufig mit natürlich infizierten Katzen durchgeführt. Da bei diesen Katzen das genaue Virusisolat nicht bekannt und der Subtyp die Genauigkeit der Virusquantifizierung beeinflussen kann, sollte bei jeder natürlich infizierten Katze zunächst das FIV-Isolat molekular-virologisch untersucht werden, bevor sie an einer Therapiestudie teilnehmen kann.

Bei den entsprechenden Sequenz-Untersuchungen an über 60 FIV-Isolaten aus Deutschland, Österreich und anderen europäischen Ländern haben wir festgestellt, dass in Deutschland und Österreich fast ausschließlich FIV A und B Isolate vorkommen. (Steinrigl und Klein 2003, Steinrigl et al. 2010). In diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass ein unerwartet hoher Prozentteil der untersuchten Katzen aus anderen Ländern nach Deutschland oder Österreich importiert worden ist. Darunter war auch eine FIV-positive Katze, die aus Sri Lanka stammt. Bei dieser Katze mit ausgeprägten klinischen Symptomen haben die bisher verwendeten Assays zur Virusquantifizierung zunächst ein falsch-negatives Ergebnis gezeigt. Bei der phylogenetischen Untersuchung hat sich dann gezeigt, dass diese Katze mit einem FIV Subtyp infiziert ist, der keinem der bisher bekannten FIV-Subtypen zuzuordnen gewesen ist. Bei dieser Katze wurde anschließend eine kombinierte anti-retrovirale Therapie (CART) durchgeführt (Huebner et al. 2004). Während der Therapie hat sich sowohl der Immunstatus gebessert (erhöhtes CD4/CD8-Verhältnis) als auch die Virusmenge verringert (geringere Anzahl FIV-infizierter Zellen).

Um diese Möglichkeit einer Überprüfung während der Therapie möglichst flächendeckend anzubieten, wird dieser Test inzwischen in Zusammenarbeit mit der Firma LABOKLIN angeboten.

Impfung

Neben der symptomatischen bzw. anti-retroviralen Therapie, die auf Grund der hohen Kosten nur bei ausgewählten Patienten zum Einsatz kommt, gibt es intensive Bemühungen im Bereich der Impfstoffentwicklung. Vor einigen Jahren erhielt der erste FIV-Impfstoff in den Vereinigten Staaten eine Zulassung. Da es sich hierbei nicht um einen Markerimpfstoff handelt, können geimpfte und infizierte Tiere durch die bisher verwendeten Antikörper-Nachweistests nicht unterschieden werden. Daraufhin wurden PCR-basierte Tests zum direkten Nachweis von Virusnukleinsäuren für einen Einsatz in der Diagnostik getestet. In einer ersten Studie von Levy und Kollegen in den USA haben diese PCR-basierten Assays nicht zu einem befriedigenden Ergebnis bezüglich Sensitivität bzw. Spezifität geführt. Der Impfstoff ist bis heute nicht in Europa zugelassen und es ist auch nicht zu erwarten, dass dies in nächster Zeit passieren wird.

Klinische Relevanz der FIV-Infektion aus heutiger Sicht

Im Rahmen der jahrelangen Forschungsaktivitäten bezüglich der FIV-Infektion bei Katzen wurde der Aspekt der klinischen Relevanz immer wieder kritisch hinterfragt. Vor allem die lange Phase der klinischen Latenz, die sich über Jahre hinzieht und in der die Katze ohne klinische Symptome lebt, macht eine eindeutige Beantwortung dieser Frage bis zum heutigen Tage sehr schwierig. Die derzeitige Theorie geht davon aus, dass die FIV-Infektion mittel- bis langfristig zu einer Reduktion der CD4-positiven T-Zellen führt, was letztendlich für die Immunschwäche und die sekundären bzw. opportunistischen Infektionen im Endstadium verantwortlich ist. Um diese Frage eindeutig zu beantworten wären Langzeitstudien an einer großen Zahl von natürlich-infizierten Katzen notwendig.

Richtlinien für den praktischen Tierarzt

Für den praktischen Tierarzt gelten folgende Richtlinien bei FIV-positiven Katze:

Bei einer FIV-positiven Katze ohne klinische Symptome sollten regelmäßige Kontrollen (mindestens alle 6 Monate) durchgeführt werden. Dabei sollte das Gewicht sowie eine Routine-Laboruntersuchung durchgeführt werden. Falls möglich kann der Zustand des Immunstatus der Katze mit Hilfe einer FACS-Analyse des CD4/CD8-Verhältnisses (analog zu HIV-1 Patienten) durchgeführt werden.

Bei einer FIV-positiven Katze mit klinischen Symptomen kann dem Besitzer neben der symptomatischen Therapie auch eine anti-retrovirale Therapie angeboten werden. Falls sich der Besitzer dazu entschließt, sollte neben der Analyse des Immunstatus auch der Erfolg der Therapie mittels Virusquantifizierung erfolgen.

Richtlinien:

ABCD-Guidelines on FIV-Infection:

http://www.abcd-vets.org/guidelines/feline_immunodeficiency_virus/index.asp

Literatur:

Pedersen, N.C., Ho, E.W., Brown, M.L., Yamamoto, J.K. (1987) Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. Science 235: 790-793

Lutz, H., Lehmann, R., Winkler, G., Kottwitz, B., Dittmer, A., Wolfensberger, C., Arnold, P. (1990) Das feline Immunschwächevirus in der Schweiz: Klinik und Epidemiologie im Vergleich mit dem Leukämie- und dem Coronavirus. Schweiz. Arch. Tierheilk. 132: 217-225

Hartmann, K., (1998) Feline immunodeficiency virus infection: an overview. Vet. J. 155: 123-137

Klein, D., Janda, P., Steinborn, R., Müller, M., Salmons, B., Günzburg, W.H. (1999) Proviral load determination of different feline immunodeficiency virus isolates using real-time polymerase chain reaction: Influence of mismatches on quantification. Electrophoresis 20: 291-299

Leutenegger, C.M., Klein, D., Hofmann-Lehmann, R., Mislin, C., Hummel, U., Böni, J., Boretti, F., Guenzburg, W.H., Lutz, H. (1999) Rapid feline immunodeficiency virus provirus quantitation by polymerase chain reaction using the TaqMan fluorogenic real-time detection system. Journal of Virological Methods 78: 105-116

Klein, D., Musil, C., Hirt, R., Gold, P., Thalhammer, J.G., Günzburg, W.H. (2000) Möglichkeiten und Grenzen neuer molekularer Untersuchungsmethoden in der klinischen Mikrobiologie: Dargestellt am Beispiel des Felinen Immundefizienzvirus. Wiener Tierärztliche Monatsschrift 87: 269-277

Klein, D., Leutenegger, C.M., Bahula, C., Gold, P., Hofmann-Lehmann, R., Salmons, B., Lutz, H., Günzburg, W.H. (2001) Influence of preassay variations on viral load determination by a multiplex real-time RT-PCR for feline immunodeficiency virus. Journal of AIDS 26 (1): 8-20

Klein, D. (2002) Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations.

Trends in Molecular Medicine 8 (6): 257-260

Hosie, M.J., Dunsford, T., Klein, D., Willett, B.J., Cannon, C., Osborne, R., MacDonald, J., Spibey, N., MacKay, N., Jarrett, O., Neil, J.C. (2000) Vaccination with inactivated virus but not viral DNA reduces virus load following challenge with a heterologous and virulent isolate of feline immunodeficiency virus. *Journal of Virology* 74 (20): 9403-9411

Hosie, M.J., Willett, B.J., Klein, D., Dunsford, T.H., Cannon, C., Shimojima, M., Neil, J.C. Jarrett, O. (2002) Evolution of replication efficiency following infection with a molecularly cloned feline immunodeficiency virus of low virulence. *Journal of Virology* 76: 6062-6072

Ryan, G., Klein, D., Knapp, E., Hosie, M.J., Grimes, T., Mabruk, M.J.E.M.F., Jarrett, O., Callanan, J.J. (2003) Dynamics of viral and proviral load of Feline immunodeficiency virus within the feline central nervous system during the acute phase following intravenous infection. *Journal of Virology* 77 (13): 7477-7485

Hosie, M.J., Klein, D., Binley, J.M., Dunsford, T.H., Jarrett, .O, Neil, J.C., Knapp, E., Giannecchini, S., Matteucci, D., Bendinelli, M., Hoxie, J.A., Willett, B.J. (2005) Vaccination with an inactivated virulent feline immunodeficiency virus engineered to express high levels of env. *Journal of Virology*, 79(3):1954-1957

Dunham, S. P., Bruce, J., Klein, D., Flynn, J. N., Golder, M. C., Macdonald, S., Jarrett, O., Neil, J. C. (2006) Prime-boost vaccination using DNA and whole inactivated virus vaccines provides limited protection against virulent feline immunodeficiency virus. *Vaccine* 24(49-50): 7095-7108

Klonjowski, B; Klein, D; Galea, S; Gavard, F; Monteil, M; Duarte, L; Fournier, A; Sayon, S; Góna, K; Ertl, R; Cordonnier, N; Sonigo, P; Eloit, M; Richardson, J. (2009) Gag-specific immune enhancement of lentiviral infection after vaccination with an adenoviral vector in an animal model of AIDS. *Vaccine* 27(6): 928-939

Kraase, M., Sloan, R., Klein, D., Logan, N., McMonagle, L., Biek, R., Willett, B., Hosie, M.J. (2010) Feline immunodeficiency virus env gene evolution in experimentally infected cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 134:96-106

Steinrigl, A. and Klein, D. (2003) Phylogenetic analysis of feline immunodeficiency virus in Central Europe: a prerequisite for vaccination and molecular diagnostics. *Journal of General Virology* 84 (5): 1301-1307

Steinrigl, A., Ertl, R., Langbein, I., Klein, D. (2010) Phylogenetic analysis of European FIV-sequences suggests independent introduction of subtypes A and B and identifies the need for a re-evaluation of FIV subtyping. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 134: 82-89

Huebner, J., Klein, D., Müller, E., Vahlenkamp, T.W., Langbein, I. (2004) Kombinierte anti-retrovirale Therapie (CART) bei einer mit dem Felinen Immunschwächevirus (FIV)-infizierten Katze. *Kleintierpraxis* 49 (8): 517-524

Stengel, C., Klein, D., Egberink, H., Balzarini, J., Hartmann, K. (in prep.) Efficacy and side effects of AMD3100 in cats infected with feline immunodeficiency virus

Feline infektiöse Peritonitis – Aktuelles zu Diagnose und Therapie

Katrin Hartmann

Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Die feline infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine weltweit unter allen Feliden verbreitete, unheilbare und tödlich verlaufende Infektionskrankheit. Sie ist eine der wichtigsten Infektionskrankheiten und eine der häufigsten Todesursachen bei Katzen. In einer Studie an Universitätskliniken in USA hatte im Durchschnitt eine von 200 überwiesenen Katzen FIP.

FIP kann in einer Katze entstehen, die mit dem feline Coronavirus (FCoV) infiziert ist. In der Regel verursacht FCoV nur klinisch inapparent verlaufende Darminfektion. Es kann aber im Körper der infizierten Katze zu einem antigenetisch identischen, aber sehr pathogenem Virus mutieren. Die Symptome der FIP sind vielfältig; es gibt wenige pathognomonische Symptome oder Laborveränderungen. Aus diesem Grund kann anhand der Symptome nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Eine beweisende Diagnostik ist oft sehr schwierig.

Diagnose

FIP-Verdacht besteht immer, wenn intrabdominale oder intrathorakale Flüssigkeitsansammlungen, antibiotikaresistentes Fieber oder Fieber und unklare Organveränderungen vorhanden sind, oder eine Katze chronisch krank ist. Die Diagnose einer FIP ist *in vivo* oft schwierig, vor allem, wenn die Krankheit nicht von Ergüssen begleitet ist. Aus prognostischen Gründen und um ein Leiden des Patienten zu vermeiden, ist eine schnelle und zuverlässige Diagnose entscheidend. Die Schwierigkeiten, FIP eindeutig zu diagnostizieren, sind einerseits durch die unspezifischen klinischen Symptome und den Mangel an pathognomonischen hämatologischen und klinisch-chemischen Veränderungen gegeben, andererseits durch die geringe Sensitivität und Spezifität der Tests, die routinemäßig in der Praxis Anwendung finden. Die diagnostische Aussagekraft vieler häufig verwendeter Parameter ist nur unter experimentellen Bedingungen bekannt, und viele Tests wurden nie an Patienten evaluiert. FIP ist eine häufige Fehldiagnose oder wird fälschlicherweise übersehen. Oft sind die allgemeinen klinischen Symptome der Krankheit, wie chronisches Fieber, Gewichtsabnahme, Anorexie und Apathie, nicht spezifisch. Klinisch-chemische Veränderungen bei FIP (Lymphopenie, Neutrophilie, Anämie, Hyperproteinämie, Hypergammaglobulinämie) sind nicht pathognomonisch. Andere Laborparameter (Leberenzyme, Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin) können, abhängig vom Grad und der Lokalisierung der Organschäden, variabel erhöht sein, sind aber zur Stellung der Diagnose „FIP“ nicht hilfreich. In vielen Fällen kann eine eindeutige Diagnose *ante mortem* sehr schwierig sein.

Besteht Verdacht auf FIP, sollte immer die erste Fragestellung sein, ob Erguss vorhanden ist oder nicht. Falls ein Erguss vorhanden ist, sollte dieser zunächst punktiert und untersucht werden, weil dadurch in den meisten Fällen Blutuntersuchungen überflüssig werden, und so Zeit und Geld gespart werden kann. Untersuchungen, die aus dem Punktat durchgeführt werden können, sind in ihrer Sensitivität und Spezifität wesentlich besser als alle aus dem Blut möglichen

Untersuchungen.

Allein die Tatsache, dass Erguss vorhanden ist, ist nicht beweisend. Nur 50 % aller Katzen mit Erguss haben FIP, und selbst bei „FIP-typischem“ Punktat kommen auch andere Ursachen, wie Lymphome, Herzversagen und bakterielle Serositis, in Frage. Das gewonnene Punktat bei FIP ist charakteristischerweise proteinreich (50 – 120 g/l), variiert in der Farbe von strohgelb bis bernsteinfarben, enthält oft Fibrinflocken und gerinnt häufig bei Luftzutritt. Das Punktat ist jedoch oft makroskopisch „untypisch“, z. B. klar, blutig. Selbst Chylothorax ist beschrieben. Erhöhte Aktivitäten der Enzyme Laktatdehydrogenase (LDH) (≥ 300 IU/l) (Freisetzung beim Zerfall von Entzündungszellen) und eine hohe α -Amylase-Aktivität (Pankreas bei FIP oft entzündlich verändert) im Punktat sind oft bei FIP vorhanden.

Bei der zytologischen Untersuchung des Punktats findet man gemischte Entzündungszellpopulationen mit vielen neutrophilen Granulozyten und phagozytierenden Makrophagen, weniger Lymphozyten, polymorphkernige Zelle und Mesothelzellen. Dieses Bild einer pyogranulomatösen Entzündung kann neben FIP bei bakteriellen Infektionen oder Tumoren vorkommen. Bei FIP sind im Punktat aber meist keine Bakterien, Pilze oder maligne Zellen zu sehen. Die bakteriologische Untersuchung ist negativ.

Die einfachste Möglichkeit, in der Praxis bei Katzen mit Erguss FIP mit relativ großer Sicherheit nachzuweisen, ist die Rivalta-Probe. Die Probe wurde von einem Italiener namens Rivalta um 1900 entwickelt und früher in der Humanmedizin eingesetzt, um Transudate von Exsudaten zu unterscheiden. Die Rivalta-Probe hat in der Diagnose der FIP eine sehr gute Aussagkraft. Sie erfordert weder aufwendige Geräte noch teure Reagenzien. Ein Reagenzglas wird zu drei Vierteln mit destilliertem Wasser gefüllt, ein Tropfen Eisessig dazugegeben und vorsichtig gemischt. Dann gibt man einen Tropfen Punktat in die Lösung. Löst sich der Tropfen auf, ist die Probe negativ. Bleibt der Tropfen bestehen und schwebt langsam nach unten oder bleibt an der Oberfläche hängen, ist die Probe positiv. Die Tropfenbildung beruht auf dem hohen Gehalt an Eiweiß, Fibrin und Entzündungsmediatoren. Bei einem negativen Ergebnis ist FIP als Ursache des Ergusses mit großer Sicherheit auszuschließen, bei einer positiven Rivalta-Probe handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um FIP.

Bei Katzen mit bakteriell bedingter Peritonitis kann es zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. Diese Ergüsse sind jedoch in der Regel leicht zu unterscheiden (makroskopische Untersuchung, Zytologie, bakteriologische Untersuchung). Bei Katzen mit Lymphomen kann der Rivalta-Test ebenfalls positiv ausfallen; durch den Nachweis von Tumorzellen in der zytologischen Untersuchung kann ein Lymphom aber meist diagnostiziert werden. General ist der Rivalta-Test eine sehr einfache, kostengünstige Methode, für die man keine spezielle Labor-Ausstattung benötigt und die einfach in der Praxis durchgeführt werden kann. Der Test hat sehr gute prädiktive Werte und ist damit ein sehr hilfreicher diagnostischer Parameter.

Der Nachweis von Antikörper im Serum ist ein häufig genutztes diagnostisches Werkzeug. Diese Antikörpertiter müssen jedoch sehr kritisch beurteilt werden, angesichts der Tatsachen, dass ein großer Prozentsatz der gesunden Katzen FCoV-Antikörper-positiv ist, dass hohe und steigende Titer oft auch bei asymptomatischen Katzen vorkommen und dass die meisten dieser Katzen niemals FIP entwickeln werden. Seit vor mehr als zwei Jahrzehnten der erste „FIP-Antikörpertest“ entwickelt wurde, liefern die Unzulänglichkeiten des Tests immer wieder Zündstoff für neue Diskussionen. Mittlerweile bezeichnet man den so genannten „FIP-Test“ als „FCoV-

Antikörpertest“, um klarzustellen, dass er das Vorhandensein von allen Antikörpern untersucht, die mit einer großen Gruppe eng verwandter Coronaviren reagieren.

Ungefähr 50 % aller Katzen in Deutschland haben Antikörper gegen Coronaviren. Die Menge nachweisbarer Antikörper gegen FCoV, die im Blut einer Katze zirkulieren, korreliert nicht mit dem Krankheitsbild. Durch falsche Interpretation der „FIP-Tests“ sind in der Vergangenheit mehr Katzen gestorben als an der FIP selbst.

Ein positiver Antikörpertest kann nur eine Aussage darüber machen, ob die Tiere Kontakt zu Coronaviren hatten. Die Anwesenheit von Antikörpern gibt keine Auskunft, ob die Katze momentan mit FCoV infiziert ist oder empfänglich ist für eine Infektion oder ob sie Coronaviren ausscheidet.

Einige Studien beurteilten den diagnostischen Wert des Antikörpernachweises in anderen Körperflüssigkeiten als Serum, z. B. im Liquor. Ein FCoV-Antikörpernachweis im Liquor ist jedoch nach neuesten Studien auch nicht sicher zum Nachweis einer neurologischen Manifestation einer FIP, da Katzen mit neurologischen Symptomen anderer Ursache im Liquor auch Antikörper gegen FCoV haben können.

Die PCR kann extrem kleine Mengen viraler RNA in Gewebe und Körperflüssigkeiten nachweisen. Verglichen mit Antikörpertests bietet die PCR den Vorteil, direkt eine aktuelle Infektion nachweisen zu können, während Antikörpernachweise immer nur eine frühere Konfrontation des Immunsystems mit einem Coronavirus dokumentieren. Da die entscheidende Mutation zwar immer in einem bestimmten Gen des FCoV-Genoms, nicht immer aber an derselben Stelle auftritt, ist es nicht möglich, mittels PCR zwischen mutierten und nichtmutierten Viren zu unterscheiden. Die PCR unterscheidet also nicht zwischen „virulenten“ und „nicht-virulenten“ FCoV-Stämmen. Außerdem zeigten verschiedene Studien, dass eine Virämie nicht nur bei Katzen mit FIP, sondern auch bei gesunden Katzen mit FCoV-Infektion vorkommen kann. FCoV-RNA konnte im Blut gesunder Katzen nachgewiesen werden, die über 70 Monaten beobachtet wurden und keine FIP entwickelten. Es wurde auch gezeigt, dass in Haushalten, in denen FCoV endemisch sind, bis zu 80 % der Katzen, unabhängig von ihrem Gesundheitszustand, virämisch sein können, und dass virämische Katzen nicht häufiger FIP entwickeln als nicht virämische. Ein weiteres Problem der PCR sind falsch-negative Ergebnisse. Deshalb können PCR-Ergebnisse keinesfalls als einziges Kriterium zur Diagnose einer FIP herangezogen werden.

Ein Antigennachweis ist in infizierten Zellen aus Gewebe oder Erguss mittels IFA oder immunhistochemischer Färbung möglich. Ist Punktat vorhanden, kann ein Nachweis von Antigen in Makrophagen im dem Punktat versucht werden. Dazu wird das Punktat zentrifugiert, die Zellen (dick) auf einem Objektträger ausgestrichen und mit einem Fluoreszeinthiozyanat-markierten anti-FCoV-Konjugat gefärbt. Unter dem Mikroskop kann man das fluoreszierende Antigen sehen. Wenn die Färbung positiv ausfällt, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Katze an FIP erkrankt ist, 100 %. Wird Coronavirus-Antigen in Makrophagen nachgewiesen, so handelt es sich immer um das mutierte Virus (und somit um FIP), da nur dieses sich in Makrophagen so stark vermehren kann, dass es bei Färbung sichtbar wird. Leider ist der negative prädiktive Wert des IFA nicht sehr hoch. Falsch-negative Ergebnisse lassen sich z. B. durch eine zu geringe Anzahl von Makrophagen im Ausstrich des Ergusses erklären. Eine weitere Möglichkeit ist das potenzielle Maskieren des FCoV-Antigens durch konkurrierende FCoV-Antikörper im Erguss, die die Bindung der fluoreszierenden Antikörper verhindern. Ebenso aussagekräftig wie der IFA aus Erguss ist die Anfärbung von FCoV-Antigen in Gewebemakrophagen aus Biopsie- oder

Sektionsproben. Sie ist im positiven Fall ebenfalls beweisend.

Therapie und Management

Leider war die Suche nach einer wirkungsvollen antiviralen Behandlung für Katzen mit FIP bislang nicht sehr erfolgreich. Ribavirin (1- β -D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-Triazol-3-Carboxamid, RTCA) ist ein Breitspektrum-Triazol-Nukleosid, das *in vitro* eine gute antivirale Aktivität gegen eine Reihe verschiedener DNA- und RNA-Viren, einschließlich FCoV, hat. *In vivo* sind therapeutische Konzentrationen, wegen seiner Toxizität, aber nur schwer zu erreichen. Katzen sind besonders empfindlich für die Nebenwirkungen. Die bei Katzen in verschiedenen Studien am häufigsten beobachtete Nebenwirkung (bereits in geringer Dosierung von 11 mg/kg) ist Hämolyse, die durch Sequestration des Medikaments in Erythrozyten hervorgerufen wird. Darüber hinaus entsteht eine dosisabhängige toxische Wirkung auf das Knochenmark, vor allem auf die Megakaryozyten (was zu Thrombozytopenie und Blutungen führen kann) und erythrozytären Vorläuferzellen und später, oder in höheren Dosierungen, auch auf die neutrophilen Granulozyten. Auch Lebertoxizität ist beschrieben. In einer Studie wurde versucht, die Toxizität von Ribavirin durch Einschluss in lezithinhaltige Liposomen und Verabreichung einer niedrigeren intravenösen Dosis (5 mg/kg) zu senken. Doch auch mit dieser Methode war das Medikament *in vivo* nicht wirksam.

Interferon-a, das sowohl immunmodulatorische als auch antivirale Wirksamkeit hat, ist gegen FCoV *in vivo* wirksam. Humanes IFT-a wurde zur Behandlung von 74 Katzen (52 behandelt, 22 Kontrollen) mit experimentell verursachter FIP eingesetzt. Weder die prophylaktische, noch die therapeutische Gabe hoher Dosen Interferon-a (10^4 oder 10^6 IU/kg) verbesserte jedoch die Überlebensrate. Bei Katzen mit FIP sollte Interferon-a nicht oral angewendet werden, da es oral verabreicht keine antiviralen, sondern nur immunmodulatorischen Eigenschaften hat und diese Immunstimulation die Progression der Krankheit beschleunigen könnte.

In vitro wird die FCoV-Vermehrung auch durch felines Interferon-w gehemmt. In einer nicht kontrollierten Studie mit kleinen Patientenzahlen wurden zwölf Katzen, bei denen FIP-Verdacht bestand, mit IFT-w in Kombination mit Glukokortikoiden und symptomatischer Therapie behandelt. Obwohl die meisten Katzen starben, überlebten vier über einen Zeitraum von zwei Jahren; alle vier hatten bei der Erstvorstellung einen Erguss. In einer neueren Plazebo-Doppelblindstudie wurden Katzen mit bestätigter FIP mit felinem Interferon-w (10^6 IU/kg s. c. alle 24 Stunden über 7 Tage) und Glukokortikoiden (bei Erguss mit Dexamethason (1 mg/kg intrathorakal oder intraperitoneal alle 24 Stunden bis Erguss weg max. 7 Tage) oder ohne Erguss mit Prednisolon (2 mg/kg p. o. alle 24 Stunden) behandelt. Dabei konnte gezeigt werden, dass felines Interferon-w keinen Einfluss auf die Überlebenszeit von Katzen mit FIP hat. Die Katzen lebten nach definitiver Diagnose im Median nur 9 Tage.

Auch Immunmodulatoren und Interferon-Inducer werden bei Katzen mit FIP eingesetzt. Diese Substanzen induzieren die Synthese von Interferonen und anderen Zytokinen. Einige Substanzen sind für Katzen zugelassen, z. B. Acemannan, *Propionibacterium acnes* und PIND-AVI/PIND-ORF. Eine unspezifische Immunstimulation ist jedoch kontraindiziert bei Katzen mit FIP, da FIP eine immunmedierte Krankheit ist, bei der die klinischen Symptome überhaupt erst durch eine überschießende Reaktion des Immunsystems entstehen.

Die Therapie bei klinisch manifester FIP kann letztendlich nur eine symptomatische

Therapie sein. Durch Behandlung mit hohen Dosen an Glukokortikoiden, z. B. Dexamethason in (1 mg/kg intrathorakal oder intraperitoneal alle 24 Stunden bis Erguss weg max. 7 Tage) oder Prednisolon (2 mg/kg p. o. alle 24 Stunden) kann versucht werden, die immunmedierten Entzündungsvorgänge zu unterdrücken. Es gibt Hinweise, dass Azetylsalizylsäure (10 mg/kg p. o. alle 72 Stunden) positive Effekte hat, da ihre Antiprostaglandin-Aktivität und ihr antientzündlicher Effekt möglicherweise die überschießende Menge an Entzündungsmediatoren reduziert, die bei FIP vorhanden ist. Die gleichzeitige Gabe von Glukokortikoiden und Azetylsalizylsäure sollte aber, wegen der Gefahr von Magen-Darm-Ulzera, kritisch abgewogen werden.

In einem Fallbericht wurden zwei Katzen mit Ozagrelhydrochlorid, einem Thromboxan-Synthetaseinhibitor (5 mg/kg oder 10 mg/kg alle 12 Stunden) und Prednisolon (2 mg/kg alle 24 Stunden) behandelt. Ozagrelhydrochlorid hemmt die Thrombozytenaggregation durch Produktionshemmung von Thromboxan A₂, einem starken Thrombozytenaggregationsmittel. Die Katze, die mit der niedrigeren Dosis behandelt wurde, war zwei Wochen nach Therapiebeginn wieder klinisch gesund. Nach zwölf Monaten wurde die Therapie unterbrochen. Die Katze blieb weitere sechs Monate gesund. Die andere Katze, die 10 mg/kg erhielt, war nach 12 Tagen in guter klinischer Verfassung (der Erguss war ebenfalls verschwunden) und blieb klinisch gesund bis die Therapie nach neun Monaten wegen auftretendem Nasenbluten unterbrochen wurde. Der Aszites trat wieder auf, und die Katze verstarb elf Monate nach initialer Remission.

Bei einer klinisch manifesten FIP ist die Prognose infaust. Eine Behandlung kann bei einigen Katzen die klinischen Symptome mildern, manchmal sogar für mehrere Monate. Die meisten Katzen sterben jedoch innerhalb kurzer Zeit (meist fünf Tage) nach dem ersten Auftreten klinischer Symptome. Ist eine FIP sicher diagnostiziert, ist aus tierschützerischen Gründen in vielen Fällen eine Euthanasie indiziert.

In einer prospektiven Studie überlebten Katzen mit FIP nach definitiver Diagnosestellung im Durchschnitt neun Tage. Einzelnen Katzen in dieser Studie lebten jedoch über einen längeren Zeitraum (53 bis 200 Tage). Es gibt klinische Parameter und Laborwerte, die mit der Überlebenszeit korrelieren. Der beste prognostische Parameter ist der Karnofsky-Index, der anhand einer Skala (100 % gesunde Katzen, 0 % tote Katzen) das Allgemeinbefinden anhand des Fress-, Schlaf-, Spiel- und Putzverhaltens beurteilt. Weitere prognostische Parameter sind die Ergussmenge, die Lymphozytenzahl, die Bilirubinkonzentration und die Thrombozytenzahl. Katzen mit einem hohen Karnofsky-Index, einer geringen Ergussmenge, einer Lymphozyten- und Thrombozytenzahl im Referenzbereich und einer normalen Bilirubinkonzentration haben eine längere Überlebenszeit als Katzen mit veränderten Parametern.

FELINE HERPESINFEKTION AM AUGE- THERAPIEEMPFEHLUNGEN

U. DIETRICH

Epidemiologie und Pathogenese

Infektionen mit dem feline Herpesvirus 1 (FHV-1) kommen weltweit bei allen Hauskatzen vor. Es wird geschätzt, dass über 90% aller Katzen seropositiv sind. Die Mehrzahl der Katzen infiziert sich im Welpenalter oder in frühen Lebensjahren. Die Infektion erfolgt von Katze zu Katze durch direkten Kontakt und Tröpfcheninfektion, wobei die Schleimhäute des oberen Respirationstraktes die Viruseintrittspforte bilden („Primärinfektion“). Niesen verteilt das Virus einige Meter weit in der Umgebung.

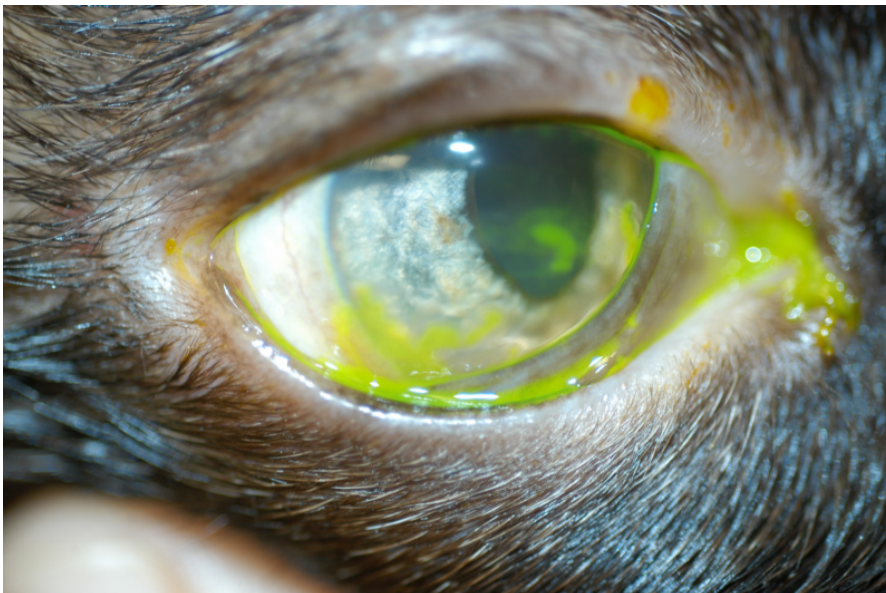
Das Virus vermehrt sich rasch in den Epithelzellen der Schleimhäute, hier vor allem in den Konjunktiven. Im Verlauf der Infektion gelangen die Viren entlang der Axone sensorischer Neurone zu den Trigeminalganglien und verharren dort bei ca. 80% der infizierten Katzen in einem lebenslang latenten Stadium. Nur bei ca. 45% der latent infizierten Katzen kommt es zu einer Virusreaktivierung, wobei die Viren entlang sensorischer Neurone zu den peripheren Epithelien gelangen und dort klinische Symptome auslösen können. Bei einem Teil der Katzen kommt es jedoch zur Virusausscheidung ohne Ausbildung klinischer Symptome. Obwohl man weiss, dass die Reaktivierung der Herpesviren oftmals durch Stress oder bestimmte Medikamente (Corticosteroide!) getriggert wird, sind die molekularen Grundlagen dieser rezidivierenden Infektion noch weitgehend unbekannt. Eine Impfung kann die Infektion nicht vermeiden, sie mildert jedoch die Stärke einer Primärinfektion und verringert die Menge latent vorhandener Viren (Scott 1999; Sussman 1997).

Klinische Symptome

Das Herpesvirus ist obligat intrazellulär und epitheliotoxisch. Bei einer Primärinfektion oder auch bei einer rezidivierenden Infektion kommt es zur Zytolyse von Epithelzellen in den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes, in der Bindehaut oder in der Kornea. Klinische Symptome sind anfänglich seröser Nasen- und Augenausfluss, der nach 5-7 Tagen mucopurulent werden kann. Ferner sind Blepharospasmus, Schwellung und Rötung der Bindehaut zu beobachten. Mehr oder weniger ausgeprägte Schnupfensymptomatik ist bei einer Primärinfektion fast immer vorhanden. Aufgrund der Zellnekrose in der Nasenschleimhaut kann es im Verlauf der Infektion zu einer chronischen Sinusitis kommen.

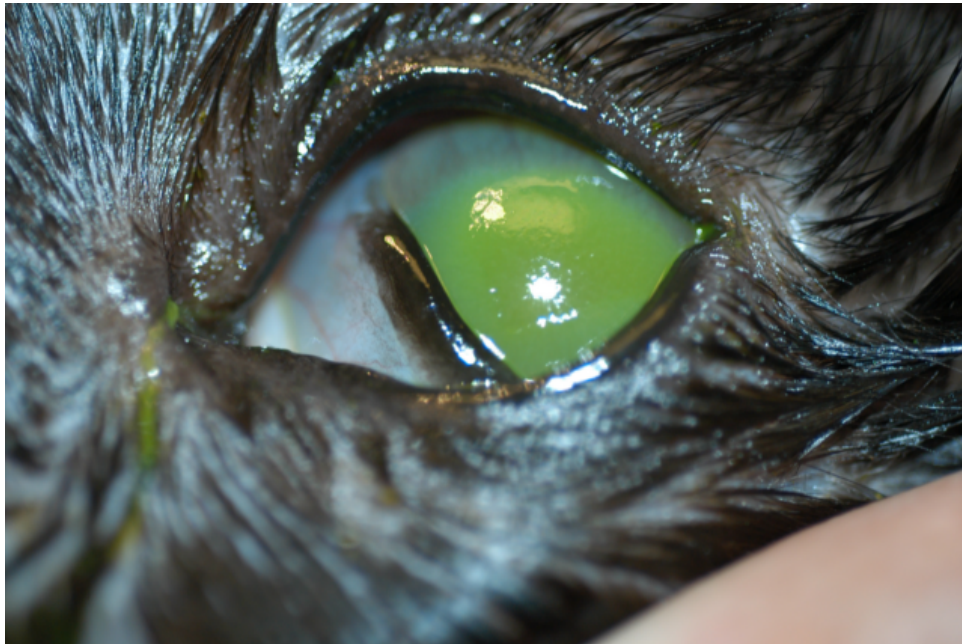


Herpesinfektion bei einer Katze



Dendritische Läsionen in der Kornea bei einer FHV-1 Infektion

Pathognomonische Läsionen einer FHV-1 Infektion in der Kornea sind feine, sich verzweigende („dendritische“) Ulzera. Oftmals sind nicht alle Epithelzellen zerstört und die darunterliegende Basalmembran bleibt intakt. Das Stroma wird nicht freigelegt, und die Läsionen färben sich daher auch nicht mit dem hydrophilen Fluoreszein-Farbstoff an. Eine Anfärbung mit Bengal Rosa ist stattdessen typisch. In manchen Fällen kann es aber auch zu grossen flächigen oder auch landkartenartigen Ulzera kommen, die sich dann mit Fluoreszein deutlich anfärben.



Geographisches Hornhautulkus bei einer Katz emit FHV-1 Infektion

Vor allem bei jungen Katzen kann es durch die Schädigung von Kornea und Bindehaut-Epithelien zu Verwachsungen und Verklebungen dieser Gewebe führen (Symblepharon). Die Virusinfektion bei einem Katzenwelpen vor dem Öffnen der Lider manifestiert sich als Ansammlung von eitrigem Ausfluss in den Bindehautsäcken (Konjunktivitis neonatorum).



Symblepharon nach einer überstandenen Herpesinfektion am Auge

Bei manchen Katzen mit einer kornealen Herpesinfektion entwickelt sich eine tiefstromale Entzündung der Hornhaut. Es wird vermutet, dass virales Antigen in der Hornhaut persistiert und nicht vollständig eliminiert wird. Es kommt zu einer immunologisch-bedingten Gewebsschädigung des kornealen Stromas (stromale Keratitis), mit Oedem, Vaskularisierung und Fibrose. Die Diagnose und Behandlung ist schwierig, da Virus bei einer immun-vermittelten Keratitis nicht vorhanden und damit auch nicht nachweisbar ist; anti-virale Therapie bringt daher kaum Besserung. In solchen Fällen ist eine zusätzliche entzündungshemmende Behandlung indiziert.

Diagnose

Die Diagnose einer FHV-1 Infektion ist mitunter schwierig und wird meist aufgrund der klinischen Symptome gestellt. Es gibt eine Reihe von Nachweismethoden, alle haben jedoch ihre Vor- und Nachteile und keine ist 100% verlässlich. Es besteht auch das Problem, dass klinisch gesunde Katzen Virusausscheider sein können und es zu falsch positiven Ergebnissen kommt. Prinzipiell sollte bei jeder Katze mit einer Konjunktivitis oder Keratitis eine FHV-1 Infektion vermutet werden, vor allem wenn klassische Symptome vorliegen. Es empfiehlt sich in jedem Fall einen Abstrich von der Konjunktiva vorzunehmen, um bei einer Konjunktivitis das differentialdiagnostische Vorliegen einer Infektion mit *Chlamydomphila felis* oder *Mycoplasma spp.* auszuschliessen. Abstriche der Konjunktiva oder Kornea werden ferner zum Immunfluoreszenzantikörpertest (IFA) und PCR Nachweis benötigt. Tupferproben (Dacron, Watteträger) sind für den direkten Virusnachweis notwendig.

Nachweismethoden:

1. Serologie
 - ELISA
 - Serum Neutralisation
2. Virusnachweis
 - Virusisolation (direkter Nachweis)
 - Immunofluoreszenzantikörper (IFA)
 - PCR

Therapie

Antivirale Medikamente

Beim Vorliegen typischer Symptome, bei Verdacht oder Nachweis einer primären FHV-1 Infektion sollte eine anti-virale Therapie begonnen werden.

Es existieren eine Reihe von **antiviralen Medikamenten**, die speziell gegen das humane Herpes simplex Virus (HSV-1) und zur Anwendung beim Menschen entwickelt wurden. *In vitro* Studien bescheinigten einigen dieser Medikamente jedoch auch eine gewisse Wirksamkeit gegen das feline Herpesvirus (FHV-1), was in pharmakokinetischen und klinischen Studien bei infizierten Katzen bestätigt wurde. Nachstehend einige allgemeinen Anmerkungen zur antiviralen Therapie:

1. Herpesviren sind obligat intrazelluläre Organismen und benötigen zu ihrer Replikation die aktive Beteiligung der befallenen Wirtszellen. Alle gängigen

antiviralen Medikamente sind Nucleosid-Analoga und ihre Wirkung beruht auf einer kompetitiven Hemmung des DNA-Stoffwechsels der Wirtszelle und dadurch indirekt auch einer Replikationshemmung der Herpesviren. Toxische Nebenwirkungen bei systemischer Verabreichung sind häufiger zu beobachten. Vor allem bei Katzen mit reduzierter Leber-oder Nierenfunktion ist daher Vorsicht geboten.

2. Antivirale Medikamente sind in der Regel virostatisch, daher ist eine häufige Applikation notwendig, um die Virusreplikation effektiv zu hemmen.
3. Eine latente Virusinfektion kann durch die gängigen antiviralen Medikamente nicht ausgelöscht werden.

Idoxuridin

Die anti-virale Wirkung von Idoxuridin gegen das feline Herpesvirus ist dokumentiert und Idoxuridin ist eines der am häufigsten verwendeten anti-viralen Medikamente bei der Katze. Idoxuridin ist bei systemischer Verabreichung toxisch (das Medikament ist ein nicht-spezifischer Hemmer der DNA-Synthese) und wird daher nur lokal als 0.1% ige Augentropfen oder 0.5% Augensalbe appliziert. Das Medikament muss mindestens 5-6 mal pro Tag verabreicht werden.

Vidarabin

Vidarabin ist bei systemischer Applikation ebenso toxisch wie Idoxuridin und wird daher nur lokal als 3% Augensalbe (5-6 mal täglich) verabreicht. Bei Katzen wurde eine gute lokale Verträglichkeit beobachtet. Das Medikament kann bei den Fällen hilfreich sein, bei denen eine Resistenz gegen Idoxuridine besteht.

Trifluridin

Die potente anti-virale Wirkung von Trifluridine gegen das FHV-1 Virus wurde in *in vitro* Studien bestätigt, ebenso die gute Penetration von kornealen Epithelzellen. Das Medikament ist kommerziell als 1% Augentropfen erhältlich und sollte 5-6 mal täglich appliziert werden.

Acyclovir

Dieses beim Menschen sehr häufig verschriebene Medikament sollte bei der Katze nicht systemisch verabreicht werden. Zum einen ist die Wirkung gegen das FHV-1 Virus aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Prozesse bei der Katze nur sehr gering, zum anderen sind gravierende toxische Nebenwirkungen möglich (Knochenmarksdepression). Eine neuere Studie zeigte jedoch eine gute Wirkung gegen das feline Herpesvirus bei lokaler Anwendung (0.5% Augensalbe) und 5mal täglicher Applikation, jedoch sind weitere klinische Studien notwendig um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Valacyclovir

Valacyclovir ist eine medikamentelle Vorstufe von Acyclovir und wird besser vom Intestinaltrakt resorbiert als Acyclovir. In Toxizitätsstudien und klinische Studien bei experimentell mit FHV-1 infizierten Katzen wurden fatale Nebenwirkungen (Leber- und Nierennekrose, sowie Knochenmarkssuppression) beobachtet. Daher sollte dieses Medikament bei Katzen **nicht** angewendet werden.

Ganciclovir

Ganciclovir in systemischer Verabreichung ist ein potentes antivirales Medikament beim Menschen, ist aber leider auch mit grösseren Nebenwirkungen verbunden. Vor kurzem wurde ein 0.15%iges Augengel auf den Markt gebracht, das eventuell auch bei Katzen Anwendung finden könnte. Weitere Studien sind notwendig, um die klinische Wirksamkeit zu testen.

Famciclovir

Oral verabreichtes Famciclovir wurde in den letzten Jahren vermehrt zur Behandlung einer FHV-1 Infektion bei der Katze eingesetzt, da sich anekdotische Berichte über die Wirksamkeit des Medikamentes häuften. Experimentelle Studien bei experimentell infizierten oder spontan erkrankten Katzen konnte diese Wirksamkeit bestätigen. Die pharmakokinetischen Zusammenhänge und Wirkmechanismen scheinen sehr komplex und sind noch nicht vollständig geklärt. Auch über die genaue Dosierung liegen in der Literatur widersprüchliche Angaben vor, die Angaben reichen von 15-40 mg/kg 1-2mal täglich.

Cidofovir

Dieses Mittel ist eines der neuesten antiviralen Medikamente auf dem Markt und ist in den USA kommerziell als Injektionspräparat erhältlich. In einer 2008 publizierten Studie wurde eine 0.5%ige Augenlösung bei experimentell infizierten Katzen 2mal täglich lokal appliziert was die klinischen Symptome und Virusausscheidung bei diesen Katzen signifikant erniedrigte.

Ergänzende antivirale Therapie

L-Lysin

Die Aminosäure L-Lysin hemmt die Rezidivbildung einer Herpesinfektion und mildert die Symptome der Erkrankung. Dies wurde *in vitro* und *in vivo* Versuchen nachgewiesen (Maggs 2000; Stiles 2002; Maggs 2003). L-Lysin antagonisiert die Wirkung von Arginin, einer essentiellen Aminosäure, die das Herpesvirus zur Proteinsynthese benötigt. Die empfohlene Menge bei der Katze ist 500 mg zweimal täglich per os bei einer akuten Infektion und zur prophylaktischen Behandlung bei Katzen mit chronisch-rezidivierender Infektion. L-Lysin ist im Handel als speziell für Katzen entwickeltes Gel oder Granulat erhältlich.

Interferon

Interferone sind körpereigene Zytokine, die bei viralen Infektionen von weissen Blutkörperchen gebildet werden und Teil der Immunantwort darstellen. Das menschliche α -Interferon, oral und lokal verabreicht, wird beim Menschen erfolgreich bei rezidivierenden Herpes simplex 1 (HSV-1) Infektionen angewendet. Bei Katzen wurde in der Vergangenheit die Gabe von niedrig dosiertem α -Interferon (5-25 IU) empfohlen (Nasisse 1997); kontrollierte Studien wurden jedoch nicht durchgeführt und die klinische Wirkung ist mehr oder weniger anekdotisch. Ein erst kürzlich entwickeltes und in Europa kommerziell erhältliches felines γ -Interferon wird bei

Infektionskrankheiten von Hunden und Katzen eingesetzt. Die antivirale Wirkung gegen das FHV-1 wurde in einer Zellkulturstudie getestet (Siebeck 2004). Dabei zeigten hohe Dosierungen (250,000 IU bis 500,000 IU) des feline γ -Interferons den grössten antiviralen Effekt. Das ebenfalls getestete α -Interferon zeigte eine geringere antivirale Wirkung gegen FHV-1. Diese Ergebnisse müssen in kontrollierten klinischen Studien verifiziert werden, um eine Anwendung bei der Katze zu rechtfertigen.

Antibiotika

Antibiotische Medikamente sind nur beim Vorliegen von Korneaulzera zur prophylaktischen Behandlung angebracht. Bei der Katze eignet sich lokal applizierte Terramycin Augensalbe (3-4 mal täglich), da dieser Wirkstoff auch zur Behandlung von Infektionen mit *Chlamydomphila felis* und *Mycoplasma spp.* geeignet ist und diese Pathogene gleichzeitig vorliegen können.

Entzündungshemmer

In manchen Fällen einer okulären FHV-1 Infektion empfiehlt sich die Gabe eines lokalen nicht-steroidalen Entzündungshemmer (z.B. Flurbiprofen oder Voltaren) zur Milderung der Symptome. Diese Medikamente können 2-3mal täglich verabreicht werden.

Lokale Schmerzmittel

Ein lokal appliziertes Morphinderivat (1% Nalbuphine) wurde in den letzten Jahren erstmals zur Behandlung von schmerzhaften Korneaulzera bei Pferden verwendet. Anekdotische Berichte über die Wirksamkeit bei Hunden und Katzen mit oberflächlichen, schmerzhaften Ulzera sind bekannt, allerdings fehlen bisher fundierte klinische Studien und genaue Dosisangaben.

1. Scott FW, Geissinger CM. Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. Am J Vet Res 1977; 60: 552-658.
2. Sussman MD, Maes RK, Kruger JM. Vaccination of cats for feline rhinotracheitis results in a quantitative reduction of virulent feline herpesvirus-1 latency load after challenge. Virology 1997; 228: 379-382.
3. Nasisse MP, Guy JS, Davidson MG, et al. In vitro susceptibility of feline herpesvirus-1 to vidarabine, idoxuridine, trifluridine, acyclovir, or bromovinyldeoxyuridine. Am J Vet Res 1989; 50: 158-160.
4. Maggs DJ, Collins BK, Thorne JG, et al. Effects of L-lysine and L-arginine on in vitro replication of feline herpesvirus type-1. Am J Vet Res 2000; 61: 1474-1478.
5. Stiles J, Townsend WM, Rogers QR, et al. Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats. Am J Vet Res 2002; 63: 99-103.

6. Maggs DJ, Nasisse MP, Kass PH. Efficacy of oral supplementation with L-lysine in cats latently infected with feline herpesvirus. Am J Vet Res 2003; 64: 37-42.
7. Siebeck N, Hurley DJ, Garcia M, et al. Inhibitory effects of human recombinant alpha-2b interferon and feline recombinant omega interferon on feline herpesvirus-1 replication *in vitro*. Submitted to the Am J Vet Res, Sept 2005.
8. Maggs DJ. Antiviral therapy for feline Herpesvirus infections. Vet Clin Small Anim 40 (2010): 1055-1062.
9. Fontenelle JP, Powell CC, Veir JK, et al. Effect of topical ophthalmic application of cidofovir on experimentally induced primary ocular feline herpesvirus-1 infection in cats. Am J Vet Res 2008; 69 (2): 289-93.
10. Thomasy SM, Maggs DJ, Moulin NK, et al. Pharmacokinetics and safety of penciclovir following oral administration of famciclovir to cats. Am J Vet Res 2007; 68(11):1252-8.

Dr.med.vet. Ursula Dietrich, MRCVS

Diplomate American College of Veterinary Ophthalmologists

Diplomate European College of Veterinary Ophthalmologists

umdietrich@gmail.com

Hochpathogene feline Caliciviren – Killerviren auch in Deutschland?

Bianka Schulz

Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Feline Herpesviren (FHV) und feline Caliciviren (FCV) sind in Kombination mit bakteriellen Sekundärerregern die Hauptverursacher vom Katzenschnupfenkomplex. Die Prävalenz beider Viren in Katzenpopulationen ist abhängig von Faktoren wie Populationsgröße und Hygienestatus und kann bis zu 50 % betragen. Zwar handelt es sich beim Katzenschnupfen um eine höchst kontagiöse Infektionskrankheit, die Letalität ist jedoch normalerweise bei immunkompetenten Tieren sehr gering.

In den letzten Jahren traten jedoch sowohl in den USA, England und Frankreich, aber mittlerweile auch in Deutschland, Fälle von hochvirulenten FCV-Infektionen auf, die zu schweren systemischen Symptomen mit oft letalem Ausgang führten. Dabei waren von dieser ursprünglich als „hämorrhagisches Fieber“ bezeichneten Form der FCV-Infektion besonders immunkompetente ausgewachsene und geimpfte Tiere in Mehrkatzenhaushalten, Tierheimen und Tierkliniken betroffen.

Außer den üblichen Katzenschnupfensymptomen können diese neuen Virusvarianten Ulzerationen der Haut in Gesicht und an den Ballen, Ödeme, hohes Fieber, Pneumonien und Ikterus verursachen. Charakteristische labordiagnostische Veränderungen sind Anämie, Thrombozytopenie, Bilirubinämie, Hypoproteinämie und Gerinnungsstörungen. Pathologisch fallen neben den schweren Hautnekrosen Leberzellnekrosen auf, die wahrscheinlich Hauptauslöser der schweren Disseminierten Intravasalen Coagulopathie (DIC) sind, die sich in klinischen und labordiagnostischen Gerinnungsstörungen widerspiegelt.

Zur Diagnose einer FCV Infektion eignet sich sowohl der Nachweis in der Zellkultur, als auch die PCR aus Tupferproben von Läsionen oder Gewebematerial. Um herauszufinden, ob es sich bei der FCV Variante um einen virulenten Stamm handelt, muss eine Sequenzierung in einem Speziallabor vorgenommen werden, damit der Stamm phylogenetisch mit anderen bekannten Varianten verglichen werden kann.

Therapeutisch stehen für die FCV Infektion keine speziellen antiviralen Medikamente zur Verfügung, sodass sich die Therapie auf unterstützende Maßnahmen wie antibiotische Versorgung, symptomatische Therapie mit Infusionen, Schleimlösern und Schmerzmitteln und den Einsatz von Immunseren gegen FHV und FCV (Feliserin®) stützt. Trotz intensiver therapeutischer Maßnahmen betrug die Mortalität in den beschriebenen Ausbrüchen bis zu 60 %, sodass in jedem Fall eine sehr vorsichtige Prognose zu stellen ist.

Besteht Verdacht auf eine Infektion mit einem virulenten FCV, sollten gründliche Hygiene- und Quarantänemaßnahmen ergriffen werden, um die Infektion weiterer Katzen zu verhindern. Im Gegensatz zu dem in der Umwelt wenig haltbaren FHV kann das FCV 14 Tage und länger in der Umgebung überleben. Deshalb sollten erkrankte Tiere von gesunden isoliert werden und eine gründliche Desinfektion mit

einem FCV-wirksamen Desinfektionsmittel erfolgen, z.B. Kalium-Peroxymonosulfat (Virkon-S®).

Zur Prophylaxe gegen FCV stehen verschiedene Impfstoffe zur Verfügung. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Impfungen zwar meist vor dem Auftreten schwerer klinische Symptome einer „normalen“ FCV-Infektion schützen, jedoch aufgrund der großen Variation der Stämme hinsichtlich Pathogenität und Virulenz oft keinen ausreichenden Schutz gegen neue, virulente Feldstämme bilden können. In den letzten Jahren wurden jedoch neue FCV Impfungen auf den Markt gebracht, die ein weiteres Spektrum an Stämmen beinhalten und somit einen breiteren Schutz gegen neuere Virusvarianten versprechen.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Bianka Schulz, Dipl. ECVIM-CA (internal medicine)

Medizinische Kleintierklinik der LMU München

Veterinärstrasse 13

80539 München

E-Mail: B.Schulz@medizinische-kleintierklinik.de

Virusinfektionen der Katze – Sinnvolle Maßnahmen der Desinfektion

Uwe Truyen

Universität Leipzig

Verschiedene Viren können für die Katze ein Problem darstellen. Viele Erreger werden durch direkten Kontakt übertragen, andere werden aus der Umwelt von kontaminierten Gegenständen (Spielzeug, Kotkisten, Käfige, Näpfe, u.a.) über das Maul oder die Nase aufgenommen. Hier spielen insbesondere Coronaviren, Caliciviren und Parvoviren eine große Rolle. Die Infektion mit diesen Viren lässt sich daher über ein gutes Hygienemanagement mit einer regelmäßigen und strikten Desinfektion minimieren.

Die Desinfektion ist eine erregerunspezifische Maßnahme, die die Menge an infektiösen Keimen auf einer Oberfläche reduziert. Sie ist insofern unspezifisch, als alle Keime, pathogene wie apathogene, angegriffen werden. Die Wirkung der chemischen Desinfektionsmittel besteht je nach Wirkstoff in einer Denaturierung von Proteinen, Modifikationen von Nukleinsäuren oder in der Desintegration von Membranstrukturen.

Die antivirale Wirksamkeit von bestimmten Desinfektionsmitteln ist daher nicht gegen alle Viren gleichermaßen gut. So unterscheidet man eine volle viruzide Wirksamkeit und eine begrenzt viruzide Wirksamkeit. Letztere ist nur gegen behüllte Viren gerichtet, die volle Viruzidie gegen alle (behüllte und unbehüllte) Viren. Die Auswahl geeigneter Desinfektionsmittel richtet sich also nach der Aufgabenstellung. Ferner muss zwischen einer vorbeugenden und einer speziellen Desinfektion unterschieden werden.

Unabhängig davon, welche Desinfektion durchgeführt wird - sie muss mit wirksamen Desinfektionsmitteln durchgeführt werden. In Deutschland ist seit vielen Jahren ein System etabliert, dass die Wirksamkeit von chemischen Desinfektionsmitteln auf der Basis stringenter Richtlinien prüft. Für den Bereich der Veterinärmedizin übernimmt diese Aufgabe der Ausschuss Desinfektion der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG). Für die so geprüften Desinfektionsmittel werden dann von einer unabhängigen Expertengruppe Anwendungsempfehlungen gegeben und in der so genannten „Desinfektionsmittelliste“ veröffentlicht. Diese Listen sind kostenfrei online über das Internetportal der DVG einzusehen.

So ist es möglich, geeignete Mittel für die Desinfektion von Tierhaltungen (einschließlich der Ausläufe), Praxisräumen und anderen Lokalitäten zu finden.

Unabdingbar ist ein festes Desinfektionsregime, was die oben genannten Räumlichkeiten aber auch die Schutzkleidung (Wäsche), verwendete Instrumente und schließlich die Händedesinfektion einschließt. Die Prüfung dieser Desinfektionsmittel führt der Ausschuss Desinfektion des Verbundes für Angewandte Hygiene (VAH) nach ähnlichen Richtlinien wie die der DVG, durch. Die Anwendungsempfehlungen werden ebenfalls nach Prüfung eines Expertengremiums in der Liste des VAH publiziert.

Katzenzuchten und Tierheime – lassen sich Virusinfektionen in den Griff bekommen?

Katrin Hartmann

Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Feline Infektiöse Peritonitis

FIP ist ein großes Problem in Katzenzuchten. Es ist theoretisch möglich, FCoV aus einer Katzenzucht zu eliminieren, dies ist aber ein sehr langwieriger, aufwendiger und teurer Prozess. Ein Haushalt mit weniger als zehn Katzen kann unter Umständen spontan und ohne Intervention FCoV-frei werden, wenn keine Zucht betrieben wird. In Haushalten mit mehr als zehn Katzen pro Gruppe ist dies praktisch unmöglich, da das Virus kontinuierlich von einer Katze zur nächsten weitergegeben wird, und die Infektion daher im Bestand endemisch bleibt.

Eine Eliminierung der FCoV aus einer Katzenzucht kann durch ein Sanierungsprogramm versucht werden. Zunächst müssen chronische Virusausscheider durch wiederholte Kotuntersuchung mittels PCR identifiziert und abgesondert werden. Im Optimalfall werden keine Welpen gezüchtet und die Katzen in kleinen Gruppen (maximal drei Katzen pro Gruppe) gehalten.

Falls Züchter während der Sanierungsphase nicht auf Nachwuchs verzichten können/möchten, ist das „early weaning“ oder Frühabsetzen eine Alternative. In England wurden mit dieser Methode gute Ergebnisse erzielt, in der Schweiz war der Erfolg weniger überzeugend. Trächtige Kätzinnen werden in möglichst gut desinfizierten Räumen isoliert. Die Welpen sind (wahrscheinlich) mindestens in den ersten fünf Wochen durch maternale Antikörper geschützt. Wenn die Welpen fünf Wochen alt sind, wird die Mutter aus dem Raum genommen und von den Kätzchen getrennt, damit die Welpen sich nicht bei der eigenen Mutter anstecken. Die Welpen werden bis zur Abgabe zusammen isoliert gehalten. Den FCoV fehlt so in der Zucht der „kontinuierliche Nachschub“ an empfänglichen Jungtieren zur weiteren Ausbreitung. In England ist es auf diese Weise gelungen, viele Katzenzuchten zu sanieren. Voraussetzung, dass dieses Verfahren zum Erfolg führt, ist allerdings entsprechende umfassende Hygiene, z. B. dass alle Personen, die mit der Betreuung der betraut sind, nach jedem Kontakt mit anderen Katzen Hände waschen und Kleidung wechseln.

Um eine Infektion in einem FCoV-Antikörper-freien Bestand zu verhindern, sollten nur FCoV-Antikörper-negative Katzen in den Bestand aufgenommen. Auch zum Decken dürfen nur Antikörper-negative Kater verwendet werden.

Alle Neuzugänge in Tierheimen sollten vor dem Kontakt zu anderen Katzen auf FCoV getestet werden und dann im Abstand von sechs Monaten. FCoV-positive Katzen sollten getrennt von anderen gehalten werden. Prinzipiell sollten nicht mehr als zwei Katzen pro Katzenttoilette und nicht mehr als drei Katzen pro Gruppe gehalten werden. Die Katzentoiletten sollten möglichst mehrmals täglich gereinigt werden. Umfassende Hygiene (Hände waschen und Kleidung wechseln) ist die Grundvoraussetzung, um eine Übertragung von FCoV von Stall zu Stall zu

verhindern.

Ist eine Katze in Einzelhaltung mit FIP verstorben, sollte in den entsprechenden Räumen zunächst eine gründliche Reinigung und Desinfektion der Gegenstände erfolgen und optimalerweise eine dreimonatige Wartefrist eingehalten werden, bevor hier andere Katzen eingesetzt werden.

Katzenschupfen

Neue Katzen sollten zunächst auf FHV und FCV getestet und separat gehalten werden (Ausbruch klinischer Symptome häufig nach Umgebungswechsel). Carrier (v. a. bei FHV) werden auch bei Testung nicht regelmäßig identifiziert und können so immer wieder Infektionen einschleppen. Kätzinnen mit nicht aktuellem Impfstatus oder einer vorberichtlichen Infektion mit FHV oder FCV sollte vor der Trächtigkeit geboostert werden, um eine maximale Übertragung von Antikörpern auf die Welpen sicher zu stellen.

Bei Krankheitsausbrüchen in Tierheimen und Zuchten sollten alle Katzen inklusive der laktierenden Kätzinnen mit modifizierten Lebendvakzinen geimpft werden, da die Vorteile der Impfung (Schutz des Muttertiers vor Krankheit) die Nachteile der impfassozierten Krankheit überwiegen.

Eine Impfung gegen FHV und FCV sollte regelmäßig bei jeder Katze erfolgen. Die Impfung schützt zwar nicht vor einer Infektion oder dem Trägerstatus, kann aber klinische Symptome verhindern. In Problembeständen können bei Welpen unter acht Wochen auch zunächst γ -Globuline (Feliserin[®], Serocat[®]) verabreicht werden. Die Grundimmunisierung beginnt dann drei Wochen später.

In Tierheimen sollten modifizierte Lebendvakzine verwendet werden. Der größte Vorteil der modifizierten Lebendvakzine in Tierheimen und Tierpensionen ist das schnelle Einsetzen des Schutzes, ein kritischer Faktor bei hohem Infektionsrisiko. Zudem rufen die Lebendvakzine auch bei Welpen mit noch vorhandenen maternalen Antikörpern einen besseren Schutz hervor. Modifizierte Lebendvakzine können allerdings leichte klinische Symptome hervorrufen. Wenn möglich, sollten die Tiere geimpft werden, bevor sie in den Bestand gesetzt werden, im anderen Fall unmittelbar nach Aufnahme.

Müssen Welpen unter acht Wochen in einem Tierheim aufgenommen werden, sollten sie in Quarantänebereichen getrennt von anderen Katzen untergebracht werden. In seltenen Fällen (z. B. wenn eine Exposition nicht zu vermeiden ist) können auch Welpen unter sechs Wochen geimpft werden.

Feline Panleukopenie

Panleukopenie kann zwar im Allgemeinen durch die zur Verfügung stehenden Impfstoffe erfolgreich kontrolliert werden, bereitet aber immer wieder Probleme in Beständen mit vielen Katzen (Zuchten, Tierheime, Katzenpensionen). Um eine Übertragung der Parvoviren auf nicht geschützte Tiere zu vermeiden, ist auf eine größtmögliche Hygiene zu achten. Wegen der hohen Widerstandsfähigkeit der Viren müssen alle Materialien, die mit der Katze oder ihren Ausscheidungen in Berührung gekommen sind, von den anderen Tieren fern gehalten und mit entsprechenden Desinfektionsmitteln behandelt werden.

Erkrankte Katzen (auch in Tierarztpraxen und Tierheimen, in denen nicht geimpfte

Katzen und Hunde leben) sind unbedingt gesondert unterzubringen. Die Virusausscheidung über den Kot kann bis zu sechs Wochen (in Einzelfällen bis zu ein Jahr) nach der Genesung bestehen. Daher sollte kein Kontakt zu nicht geimpften Katzen und Hunden für mindestens sechs Wochen nach der klinischen Heilung bestehen.

Feline Immunschwächevirus-Infektion

FIV spielt in Zuchtbeständen keine große Rolle, da diese Katzen meist im Haus gehalten werden und eine Ansteckung auf Ausstellung nicht vorkommt. FIV-infizierten Katzen sollte aus der Zucht genommen werden. Infizierte Kater können das Virus beim Deckakt übertragen. Eine Infektion bei einer Kätzin kann, wenn auch selten, zur Übertragung des Virus auf die Feten führen. Welpen können sich zudem während der Geburt oder über die Muttermilch infizieren. Zum Schutz der Jungtiere einer FIV-infizierten Mutter sollten diese via Kaiserschnitt entbunden werden und keine Milch des Muttertieres erhalten.

In Tierheimen sollten alle Neuzugänge in Tierheimen sollten vor dem Kontakt zu anderen Katzen auf FIV getestet werden. FIV-positive Katzen sollten getrennt von anderen gehalten werden. Bei Abgabe aus dem Tierheim sollten sie nur an Haushalte mit reiner Wohnungshaltung ohne andere Katzen vermittelt werden. Tierpensionen sollten nur Katzen mit aktuellem negativem FIV-Test aufnehmen.

Feline Leukämievirus-Infektion

Dank erfolgreicher Sanierungsprogramme stellt die FeLV-Infektion heute kaum noch ein Problem in Zuchtbeständen dar. Das Sanierungsprogramm ist einfach. Man testet alle Katzen, trennt die FeLV-positiven von den FeLV-negativen Katzen und desinfiziert Räume, Futterschüsseln und Katzent Toiletten. Neuzugänge werden zu keiner der beiden Gruppen gelassen. Eine Testwiederholung zur Identifizierung weiterer positiver Tiere ist nach zwölf Wochen durchzuführen. Die verbleibenden Katzen werden im weiteren Verlauf in Abständen von sechs bis zwölf Monaten erneut kontrolliert. Neuzugänge (nur FeLV-negative Katzen) werden prinzipiell für zwölf Wochen isoliert und dann erneut getestet werden. Fremde Kater dürfen nur mit negativem Test zum Deckakt zugelassen werden.

In Tierheimen sollten alle Katzen getestet und prinzipiell bis zur Vorlage des Testergebnisses isoliert gehalten werden. FeLV-positive Katzen müssen getrennt von FeLV-negativen Katzen gehalten werden. Sie sollten nur an Haushalte vermittelt werden, in denen eine Einzeltierhaltung ohne Freilauf gewährleistet ist. Tierpensionen sollten Katzen nur nach Testung aufnehmen.

Immunologie bei der Katze – was passiert nach einer Infektion oder Impfung?

Thomas W. Vahlenkamp

Institut für Virologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

An den Tierkliniken 29, 04103 Leipzig

Impfungen gegen Virusinfektionen der Katze sind mit Ausnahme des Impfstoffs gegen die Feline Infektiöse Peritonitis sowohl in inaktivierter Form als auch als Lebendvakzine erhältlich. Bei der Impfung gegen FeLV besteht die Besonderheit, dass traditionell inaktivierte Präparate verwendet werden, zusätzlich jedoch auch ein Impfstoff als rekombinanter Kanarienvirusstamm auf dem Markt erhältlich ist. Für die Praxis werden Impfstoffkombinationen mit inaktivierten und Lebendvakzinen angeboten, was die Entscheidung hinsichtlich des am besten geeigneten Impfstoffs zur Grund-, Booster- oder Revakzinierung nicht einfach erscheinen lässt. Wichtig für die Entscheidung ist eine grundsätzliche Abwägung des zu erzielenden Effekts. Abgesehen von der eingehend beschriebenen Neigung zu impfassoziierten Fibrosarkomen nimmt die Katze immunologisch keine Sonderstellung ein. Aufgrund vielfältiger Forschung insbesondere auf dem Gebiet der Retrovirusinfektionen FeLV und FIV sind eine Reihe spezifische Antikörper und Tools entwickelt, die grundlagenwissenschaftliche, immunologische Fragen klären konnten. So wurden beispielsweise bei der Katze als erstes Haustier regulatorische T-Zellen in ihrem Vorkommen und in ihrer Funktion charakterisiert. Diese T-Zellpopulation wurde vorher lediglich bei Mensch und Maus eingehend beschrieben. Sie hat große Bedeutung bei Autoimmunerkrankungen und wird, wie man heute weiß, auch von verschiedenen Infektionserregern aktiviert.

Angeborene und erworbene Abwehrmechanismen

Beim Eindringen von Mikroorganismen durch natürlichen Barrieren (z. B. Haut, Schleimhaut) werden Komplement aktiviert und Entzündungsreaktionen hervorgerufen. Das Komplementsystem spielt bei der unmittelbaren Abwehr durch die Erhöhung der Phagozytoseleistung und bei der Initiierung von Entzündungsreaktionen eine wichtige Rolle. Die Effizienz des Komplementsystems wird dadurch veranschaulicht, daß genetische Defekte mit einer stark erhöhten Infektionsanfälligkeit einhergehen. Viele Erreger besitzen strukturelle Besonderheiten, die von Rezeptoren auf phagozytierenden Zellen erkannt werden. Die Familie dieser Rezeptoren wird nach dem ersten bei der *Drosophila* beschriebenen Rezeptor *Toll* bei den Säugetieren als *Toll-ähnliche* Rezeptoren benannt. Die Bedeutung dieser Rezeptor-vermittelten Erkennung von Pathogenen wird dadurch veranschaulicht, dass die Rezeptoren bei Pflanzen, Insekten und Säugetieren äußerst konserviert sind. Nach Rezeptor-vermittelter Erkennung sezernieren Makrophagen ebenfalls anti-mikrobiell wirksame Proteine und können spezifisch die Vermehrung von Erregern verhindern. Sollten die angeborenen Abwehrmechanismen zur Eliminierung des Erregers nicht ausreichen, dienen Makrophagen und dendritische Zellen als Vermittler zur Aktivierung der erworbenen Immunantwort.

Wie gelingt es dem Organismus mit einer begrenzten Anzahl von Genen eine offensichtlich fast unbegrenzte Anzahl verschiedener Antikörper herzustellen?

Die Lösung lautet, dass die Gene, die letztlich die Struktur eines jeden Antikörpers bestimmen, als solche weder in den Samen- und Eizellen noch anfangs in den Zellen des Embryos vorhanden sind. Anstelle kompletter Antikörpergene beherbergen diese Zellen nur das auf einzelne Genabschnitte verteilte Rüstzeug. Beim Heranreifen der Zellen werden die einzelnen Genabschnitte unterschiedlich rekombiniert, welches zur Vielzahl des Antikörperreservoirs führt. Wird nach einer Infektion das fremde Antigen des Erregers in den Lymphknoten von Antigen-präsentierenden Zellen präsentiert, werden nur die B-Zellen stimuliert, die mit ihren Immunglobulin Rezeptoren dieses Antigen erkennen. Nach Aktivierung erfolgt eine Ausdifferenzierung zur Plasmazelle. Zunächst werden IgM sezerniert, da dieser Immunglobulin Isotyp in allen nicht stimulierten B-Zellen im Genom verankert ist. Unter den Antikörper Isoypten aktiviert IgM am effektivsten das Komplementsystem. Während der Differenzierung zur Plasmazelle kommt es durch Rekombinationen im Genom der aktivierten Zellen zum Wechsel des sezernierten Antikörperisotyps von IgM zu IgG. Zusätzlich erhöht sich durch Mutationen im Antigen-bindenden Teile der Antikörper die Affinität der sezernierten Antikörper für das spezielle Antigen. Dies ermöglicht die Sezernierung hochaffiner Antikörper und das erfolgreiche Neutralisieren des Erregers. Die Veränderungen im Genom der B-Zellen die zur Sezernierung spezifischer IgG führen sind irreversibel und benötigen ca. 2 Wochen. Bei den in der tierärztlichen Praxis häufig durchgeführten Grundimmunisierungen ist diese Zeitspanne unbedingt zu berücksichtigen, da bei der Boosterimmunisierung die IgG sezernierenden B-Zellen restimuliert werden sollen. Eine zu früh durchgeführte Boosterimmunisierung führt lediglich zu einer erneuten Immunantwort nicht aber zu dem erwünschten Booster-Effekt.

Für die tierärztliche Praxis spielen diese Zusammenhänge bei der Verwendung von inaktivierten Impfstoffen eine bedeutende Rolle. Bei Tieren, die gegen einen Erreger nicht richtig grundimmunisiert wurden, sind wahrscheinlich keine spezifischen Gedächtniszellen generiert worden. Somit können bei erneutem Antigenkontakt auch keine Gedächtniszellen restimuliert werden. Der Impfschutz ist somit selbst bei jährlich durchgeführten Wiederholungsimpfungen nur temporär. Tiere, die mit einem inaktivierten Impfstoff richtig grundimmunisiert wurden, oder mit einem Lebend-Impfstoff immunisiert wurden, werden durch die angelegten Gedächtnis-Zellen über lange Zeit geschützt sein.

Bei der Abwehr von intrazellulären Erregern spielen T-Zellen eine große Rolle. Nach Virusinfektion werden Antigen-spezifische CD4⁺ als auch CD8⁺ T-Zellen generiert, die ebenfalls in Gedächtnis-Zellen übergehen können. Hierbei steht die Anzahl der bei einer Infektion/Immunisierung aktivierten T-Zellen im Verhältnis zur Anzahl generierter Gedächtnis T-Zellen. Für die in der Praxis verwendeten Impfstoffe gegen Virusinfektionen liegen hierüber jedoch nur bedingt Untersuchungen vor, die manche Fragen unbeantwortet lassen. Hier sind wir in der Forschung tätigen Kollegen gefragt, um möglichst gemeinsam mit den Impfstoffherstellern weiterentwickelte Impfregime zu etablieren.

Weiterführende Literatur

- 1) Vahlenkamp, T.W. (2002). Bau und Funktion des Immunsystems. Veterinärspiegel 3, 142-145.

- 2) Vahlenkamp, T.W. (2003). Angeborene Immunschwächen bei Hund und Katze. *Veterinärspiegel* 2, 62-65.
- 3) Kaech, S., E.J. Wherry, R. Ahmed (2002). Effector and Memory T Cell Differentiation: Implications for Vaccine Development. *Nature Reviews Immunology* 2, 251-262.
- 4) Manz R.A., A. Radbruch (2002). Plasma Cells for a Lifetime. *Eur J. Immunol.* 32, 923-927.
- 5) Vahlenkamp T.W., M.B. Tompkins, and W.A.F. Tompkins (2004). Feline immunodeficiency virus infection phenotypically and functionally activates immunosuppressive CD4⁺25⁺ T regulatory cells. *J. Immunol.* 172, 4752-4761.

**AfT – Herbstsymposium
am 06.11.2010 in München**

„Virale Infektionskrankheiten der Katze“

Referenten und Moderatoren

Prof. Dr. Ursula Dietrich
College of Veterinary Medicine
The University of Georgia
501 D.W. Brooks Drive
Athens, GA 30606
USA
Email: umdietrich@gmail.com

Prof. Dr. Katrin Hartmann
Medizinische Kleintierklinik
LMU München
Veterinärstr. 13
80539 München
Tel.: +49 89/21802651
Fax: +49 89/218016501
Email: hartmann@med.vetmed.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Dieter Klein
Institut für Virologie
Veterinärplatz 1
A-1210 Wien
Austria
Tel: +43 1/250772301
Fax: +43 1/250772390
Email: Dieter.Klein@vu-wien.ac.at

Prof. Dr. Hans Lutz
Veterinärmedizinisches Labor
Winterthurerstr. 260
CH – 8057 Zürich
Tel.: +41 44/635 8111
Fax: +41 44/635890
Email: hlutz@vetclinics.uzh.ch

Dr. Bianka Schulz
Medizinische Kleintierklinik der LMU
Veterinärstr. 13
80539 München
Tel.: 089/21802650
Email: b.schulz@medizinische-kleintierklinik.de

Prof. Dr. Uwe Truyen
Universität Leipzig
Veterinärmedizinische Fakultät
Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen An den Tierkliniken 1
D-04103 Leipzig
Tel.: 0341/9738150
Email: truyen@vetmed.uni-leipzig.de

Prof. Dr. Thomas Vahlenkamp
Institut für Virologie
Universität Leipzig
An den Tierkliniken 29
04103 Leipzig
Tel.: 0341/9738201
Fax : 0341/9738219
Email : vahlenkamp@vetmed.uni-leipzig.de