

Leptospirose – neue Erkenntnisse zeigen Notwendigkeit der Impfstoffweiterung auf

Wissenschaftlich erwiesen ist, dass die Leptospirose in den letzten Jahren bei Mensch und Hund in Deutschland wieder häufiger auftritt. Von der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München wurde eine Studie durchgeführt, um festzustellen, welche Serovare bei Hunden in Süddeutschland überwiegend vorkommen und ob es Rasse-, Geschlechts- oder Altersprädispositionen gibt. Als Grundlage dienten Krankenakten von 337 Hunden, die in der Klinik behandelt wurden. Es waren Hunde, die in einem definierten Zeitraum mittels Mikroagglutinationstest auf Antikörper gegen acht verschiedene Leptospirenserovare getestet worden waren. Das Ergebnis zeigt, dass 48% der Hunde Antikörpertiter gegen mindestens ein Leptospirenserovar hatten. Neben Antikörpern gegen die in der Impfung enthaltenen Serovare *copenhageni* und *canicola* traten am häufigsten Antikörper gegen die Serovare *grippotyphosa*, *bratislava*, *saxkoebing* und *sejroe* auf. 42 der 337 Hunde waren an Leptospirose erkrankt. Am häufigsten war *grippotyphosa*, gefolgt von *saxkoebing* und *copenhageni*.

Berner Sennenhunde waren statistisch signifikant häufiger erkrankt und wiesen statistisch signifikant häufiger Antikörper auf.

Als Schlussfolgerung ergab sich, dass bei vielen Hunden Antikörper gegen die Serovare *copenhageni* und *canicola* nachgewiesen werden können, aber Erkrankungen treten vor allem durch die nicht in der Vakzine enthaltenen Serovare *grippotyphosa* und *saxkoebing* auf.

Es ist also erforderlich, dass neue Vakzine produziert werden, die diese Lücke füllen.

Auch aus der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover liegt eine Studie über die epidemiologische Situation der kaninen Leptospirose (für Norddeutschland für die Jahre 2003-2006) vor. Gegenstand und Ziel der Studie war, die Serovarverteilung von *Leptospira interrogans* mit Hilfe des serologischen Antikörpernachweises (MAT) und dem Erregernachweis (PCR) festzustellen und das klinische Erscheinungsbild sowie das jahreszeitliche Vorkommen von Krankheitsfällen zu analysieren. Auch soll eine kritische Betrachtung der aktuell geführten Impfdiskussion im Hinblick auf die Leptospirose

erfolgen. In dieser Studie wurden 442 untersuchte Serum- und Urinproben von Hunden mit erhöhten Nieren- und/oder Leberenzymwerten retrospektiv ausgewertet.

Ergebnis: Im Zeitraum 2003-2006 wurden in Norddeutschland bei Hunden am häufigsten die Serovare *bratislava*, *copenhageni*, *grippotyphosa*, *pomona*, *saxkoebing* und *sejroe* nachgewiesen. Da der Mensch grundsätzlich für alle diese Serovare empfänglich ist, entsteht besonders für Berufsgruppen, die einen engen Kontakt mit infizierten Tieren bzw. ihren Ausscheidungen haben, eine zunehmende Gefährdung.

Bei Hunden mit schweren unspezifischen Krankheitssymptomen und erhöhten Nieren- bzw. Leberenzymwerten sollte auch bei gültigem Impfnachweis eine Leptospirosediagnostik zu den Routineuntersuchungen gehören. Auch die Studie der Tierärztlichen Hochschule Hannover zeigt, dass der Serovarwechsel eine zeitnahe Erweiterung der Impfstoffe erforderlich ist.

Leptospirose – gestern und heute

Die Leptospirose wurde erstmalig im Jahr 1852 beim Hund beschrieben und war wegen ihres Auftretens anlässlich einer Hundeausstellung in Stuttgart lange Zeit unter dem Begriff „Stuttgarter Hundeseuche“ bekannt. Der Arzt Adolf Weil beschrieb die Erkrankung etwa 30 Jahre später das erste Mal beim Menschen (Weillschen Krankheit oder Feldfieber).

Heute weiß man, dass es neben der klinischen Erkrankung bei Haus- und Nutztieren auch einen hohen Prozentsatz an subklinisch infizierten Tieren gibt, die Leptospiren ausscheiden und ein potentielles Risiko für eine Übertragung auf den Menschen darstellen.

■ Ätiologie

Leptospiren sind gram-negative Bakterien, die zur Gruppe der Spirochäten gehören. Es handelt sich dabei um sehr dünne, flexible, schraubenförmige Bakterien mit hakenförmigem Ende. Leptospiren sind durch Drehungen aktiv beweglich. Innerhalb der Gattung *Leptospira interrogans sensu lato* werden verschiedene pathogene

wie saprophytische Arten unterschieden, die nicht morphologisch, sondern nur serologisch oder genetisch zu differenzieren sind. Seit 1989 werden über 250 Serovare beschrieben, die zurzeit in 24 Serogruppen eingeordnet werden.

■ Epidemiologie

Die Erregerübertragung erfolgt direkt über Harn oder Blut von infizierten Tieren oder indirekt über unbelebte Vektoren wie z.B. kontaminiertes Wasser, Futter und Schlafplätze oder lebende Vektoren wie Nagetiere. Leptospiren überleben am besten in feuchter Umgebung bei Temperaturen von 0-25° C. In Studien wird eine signifikante Korrelation mit der mittleren Regenmenge drei Monate vor dem Auftreten von klinischen Fällen und deren Anzahl beschrieben. Nach schweren Regenfällen oder Überflutungen treten vor allem in den späten Sommermonaten vermehrt Fälle auf.

Hunde zwischen vier und zehn Jahren scheinen mehr betroffen zu sein als Jungtiere unter einem Jahr. Dabei kommt es nochmals zu einer Häufung in ländlicher Umgebung und bei Tieren, die Kontakt zu Nutztieren haben oder jagdlich geführt werden.

■ Pathogenese

Leptospiren infizieren ihren Wirt durch Hautläsionen oder aber durch die intakte Schleimhaut des Verdauungs- oder Genitaltraktes. Die Inkubationszeit beträgt etwa sieben Tage in Abhängigkeit der Stammvirulenz bzw. der Immunantwort des betroffenen Tieres.

■ Klinik

Klinisch äußert sich eine Leptospirose zunächst durch Anorexie, Erbrechen, Dehydratation und Fieber. Später sind die Tiere apathisch und zeigen häufig eine erschwerte Atmung. Die Schleimhäute sind ikterisch, es tritt Anämie mit Hämoglobinurie und als Komplikation in manchen Fällen eine DIC auf. Toxische Zerfallsprodukte führen zu einer hämorrhagischen Diathese und Nekrosen. Als Folge kann es zu einer akuten Nephritis mit Azotämie kommen. In einigen Fällen tritt zudem eine oft hochakut verlaufende Hepatitis auf.

■ Labordiagnostik

Labordiagnostisch können sich erhöhte Werte bei Harnstoff und Kreatinin sowie Phosphat und

Bilirubin finden. AST, ALT, AP und LDH Werte steigen an. Erstaunlicherweise zeigen scheinbar einige Serovare, wie *L. canicola*, *bratislava* und *grippotyphosa* eher renale Dysfunktion und weniger eine Leberbeteiligung, wohingegen *L. icterohaemorrhagiae* und *L. pomona* eher eine Hepatopathie verursachen. Auch bei Jungtieren scheint es eher einen Tropismus zur Leber zu geben, während in perakuten Fällen die renale Dysfunktion im Vordergrund steht. Dies führt dazu, dass es in manchen Fällen „nur“ zu einer Erhöhung der einen oder anderen Laborparameter kommt. Dies ist unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten zu berücksichtigen. Eine Leukozytose mit Linkverschiebung ist zu beobachten. In fast allen beschriebenen Fällen kommt es zu einer deutlichen Proteinurie und Hämaturie.

Der serologische Infektionsnachweis erfolgt mittels Mikroagglutination (MA). Antikörperwerte ($> 1:100$) bestätigen zunächst nur einen Erregerkontakt. Viele Tiere sind seropositiv ohne klinische Symptome zu zeigen. Kürzlich publizierte Studien zeigten bei 25% der untersuchten klinisch unauffälligen und ungeimpften Hunde MA-Titer von 1:200 und höher gegen bis zu sechs Serovare. Dies korreliert mit Untersuchungen der bei LABOKLIN eingegangenen Proben, bei denen sich zeigt, dass Hunde meist gegen verschiedenen Serovare eine immunologische Reaktion zeigen. Generell werden Titer von $> 1:400$ oder ein drei bis vierfacher Titeranstieg in einer Zweitprobe zur Diagnostik bevorzugt.

Ein Problem besteht hier allerdings in einer „diagnostischen Lücke“ zwischen Inkubationszeit und der Immunantwort des Körpers. Schwer und vor allem perakut erkrankte Tiere zeigen nur niedrige oder sogar negative Antikörpertiter. Werden Tiere schon in einer Frühphase der Infektion antibiotisch behandelt entfällt zudem häufig der erwartete Titeranstieg. I

n den letzten Jahren kommt es zudem zu einer Verschiebung der Serovartypen. Eigenen Untersuchungen aus dem Jahr 2002 ($n=1440$) und 2007 ($n=2638$) ergaben beim Hund folgende Verteilung:

Als Grundlage wurden Antikörpertiter von 1:400 und höher als positiv bewertet. Niedrigere Titer gingen nicht in diese Statistik ein. Dies sollte sicherstellen, dass es sich hier um Infektion und nicht um Impftiter handelt.

Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Anstieg



in der Prävalenz der Serovare von *L. grippityphosa*, *bratislava* und *canicola*. Alle drei Serovare sind mit etwa 20% vertreten. Bei den Serovaren *L. saxkoebing*, *autumnalis* und *pomona* zeigten sich nur minimale Verschiebungen.

Eine besonders deutliche Veränderung lag in dem Auftreten des Serovars *L. icterohaemorrhagiae*. Waren im Jahr 2002 noch 46.7% der Proben positiv, so sind es heute nur noch 6.3%. Da es bei *L. canicola* zu einem Anstieg von 14.5% auf 19.5% gekommen ist, ist es unwahrscheinlich, dass dieser Abfall rein durch eine bessere Impfpraxis verursacht wurde.

■ PCR

Eine Diagnostik mittels PCR aus Urin ist vor allem in vorbehandelten oder akut erkrankten Tieren zu bevorzugen, da eine Anzucht durch Vorbehandlung erschwert wird, bzw. Antikörpertiter noch nicht vorhanden sind. Da aber auch gesunde Hunde über Monate Leptospiren ausscheiden können, ist diese Nachweismethode auch für größere Hundehaltungen/Tierheime oder Zuchten, vor allem unter zoonotischen Gesichtspunkten interessant. Ein „Nachteil“ der PCR liegt darin, dass eine Unterscheidung der Serovare nicht, bzw. nur durch sehr aufwendige molekularbiologische Methoden möglich ist. Dennoch ist die PCR der früher verwendeten Dunkelfeldmikroskopie wegen ihrer höheren Sensitivität bei weitem vorzuziehen.

■ Therapie und Prognose

Neben der symptomatischen Therapie mit Antimetika und Infusion, sollte vor allem auf eine ausreichende Urinproduktion geachtet werden. Dabei sollte die Urinmenge bei $> 2\text{ml/kg/h}$ liegen.

Eine antibiotische Therapie sollte in zwei Phasen erfolgen:

1. kritische Phase: Ampicillin oder Amoxicillin 20-25 mg/kg i.v. 3xtäglich
2. Phase: Doxycyclin 10 mg/kg 1-2xtäglich über mindestens drei Wochen um eine renale Ausscheidung zu verhindern (Quelle: F. Gaschen WSAVA 2008) Die Prognose variiert je nach Studie von 50-90% Genesung nach etwa 10 Tagen. Entscheidend ist hierbei der Faktor Oligurie/Anurie durch Nierenversagen.

■ Prävention

Der wichtigste Aspekt der Prävention ist die regelmäßige Impfung. Es ist leider nicht ganz klar inwieweit eine Kreuzimmunität zwischen den Serovaren von *L. canicola*/*grippityphosa* und anderen Serovaren besteht. Während feucht-warmer Witterungsperioden sollte versucht werden den Hund am Trinken aus stehenden Tümpeln oder Pfützen zu hindern.

Prof. Dr. K. Hartmann, Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
T. Gerlach, I. Stephan, Tierärztliche Hochschule Hannover und Elisabeth Müller, Laboklin