

Infektions- und Transfusionsmedizin auf den Punkt gebracht:

Babesiose – Diagnose und Therapie.

Erreger, Vorkommen, Übertragung

In Deutschland ist der klinisch relevante Erreger der Babesiose *Babesia canis canis*. Er wird von der Buntzecke (*Dermacentor reticulans*) übertragen, die in tropischen und subtropischen Ländern überall auf der Welt vorkommt. Ab 1990 hat *D. reticulans* sich auch in der Westschweiz und der oberrheinischen Tiefebene zwischen Freiburg und Mainz sowie in Zentralfrankreich etabliert. Diese Regionen stellen neben den Mittelmeerländern und Ungarn die Hauptinfektionsgebiete dar. *Ripicephalus sanguineus* überträgt die Unterarten *B. canis vogeli* und *B. canis rossi*, die allerdings klinisch unbedeutend sind. Die aus Asien, dem Nahen Osten, Afrika und Gebieten Nordamerikas stammende *B. gibsoni* führt zu einem sehr schweren Krankheitsbild mit einem großen Anteil perakuter und akuter Fälle und ist überdies aufgrund der geringen Größe nur schwer hämatologisch nachweisbar. In Deutschland sind solche Infektionen aber noch extrem selten. *B. cati* (Indien), *B. felis* (Südafrika, Sudan), *B. herpailuri* (Südamerika und Afrika) oder *B. pantherae* (Kenia) wurden in Mitteleuropa noch nicht als Verursacher klinischer Fälle beschrieben.

Die Ansteckung erfolgt durch Übertragung mit dem Zeckenspeichel oder durch Transfusion kontaminierter Blutprodukte. Bei natürlicher Infektion beginnt die Parasitämie nach zehn, bei künstlicher Inokulation schon nach einem Tag. Sie kann mikroskopisch nachgewiesen werden und hält circa vier Tage an. Zehn bis vierzehn Tage später folgt eine zweite, massive Parasitämie, die am 20. Tag ihren Höhepunkt erreicht. Die Parasiten vermehren sich in den Erythrozyten, wodurch eine schwere intravasale Hämolyse erfolgt. Anschließend können sich zahlreiche Zyklen der Parasitämie mit symptomlosen Phasen abwechseln.

Verlauf und Symptome

In Abhängigkeit von der Pathogenität und Zahl der Erreger und dem Immunstatus des Wirtes ergeben sich völlig unterschiedliche Verlaufsformen, die völlig unterschiedliche klinische Symptome aufweisen. Insbesondere bei Jungtieren und wenig immunkompetenten Patienten und bei gemeinsamem Auftreten mit Ehrlichiose und/oder Leishmaniose kann es zu perakutem Verlauf mit Dyspnoe und disseminierter intravasaler Gerinnung und plötzlichen Todesfällen ohne jede klinische Anzeichen kommen. In akuten Fällen stehen hohes Fieber und die Symptome der intravasalen Hämolyse im Vordergrund. Bei subakutem und chronischem Verlauf ergeben sich neben wechselndem Fieber und Anämie Anzeichen einer Leberinsuffizienz und Ikterus. Nicht selten ergibt sich ein latenter Verlauf, bei dem sich ein Gleichgewicht zwischen den Erregern und dem Wirt einstellt. Patienten mit chronischem und latentem Verlauf stellen das Erregerreservoir dar, an dem sich die Vektoren infizieren können.

Laborbefunde

Ist der Aufenthalt in einem endemischen Gebiet vorausgegangen, sollte jedes hohe Fieber (42°C und mehr), das mit einer Thrombozytopenie und einer regenerativen Anämie und Sphärozytose mit intravasaler Hämolyse einhergeht, zur Verdachtsdiagnose Babesiose führen. Meistens besteht eine makroskopisch sichtbare Hämoglobinurie. Die Blutsenkung ist beschleunigt. Durch Markierung der Erythrozytenoberfläche mit Parasitenantigenen kommt es auch zur extravasalen Hämolyse im lymphoretikulären System mit Milz- und Leberschwellung und zeitweise positivem Coombs-Test. Es liegt eine Leukozytose

(bis 60.000/ μ l) mit Kernlinksverschiebung und Monozytose vor. Bei chronischen Verlaufsformen gesellen sich Bilirubinämie, Bilirubinurie und Proteinurie mit hyalinen Zylindern hinzu. Die Gammaglobuline sind stark erhöht.

Mikroskopisch können die Parasiten während parasitämischer Phasen (vor allem zwischen dem 10. und 20. Tag nach der Infektion aber auch im späteren Verlauf während hoch fieberhafter Phasen) im gefärbten Blutaussstrich nachgewiesen werden. Am besten eignet sich hierfür das aus den Randzonen der Ohrunterseite oder aus dem Krallenbett gewonnene Kapillarblut in einem dünnen Objektträgerausstrich nach Giemsa- oder DiffQuick-Färbung. In einem Hämatokritröhrchen reichern sich die infizierten Erythrozyten direkt unterhalb des Buffy coats an. Im Ausstrich treten sie gehäuft am Rand auf. *B. canis* zeigt sich als paarige, birnenförmige Einschlusskörperchen von 2,4 x 5,0 μ m, *B. gibsoni* als einzelne, runde Einschlusskörperchen von 1,0 x 3,2 μ m Größe. In chronischen, subakuten und latenten Fällen steht für den direkten Nachweis nicht die notwendige Zahl infizierter Erythrozyten zur Verfügung.

In subakuten, chronischen und latenten Fällen kann der Nachweis mittels indirektem Immunfluoreszenz-Test (IFAT) oder ELISA erfolgen. Die Ergebnisse werden ab dem 10. Tag nach der Infektion positiv (> 1:40). Bis zum 6. Lebensmonat kann der Antikörpernachweis falsch negativ bleiben. Da vor allem aus südlichen Ländern eingeführte Tiere sich bereits mit der Infektion auseinandergesetzt haben, sind Antikörper alleine noch kein Beweis für die klinische Erkrankung. Ein Impftiter kann die Interpretation des IFAT stören. Beweis für eine aktive Infektion ist ein hoher IFAT-Titer in Verbindung mit einem mikroskopischen Erregernachweis oder ein IFAT-Titer, der sich im Verlauf von 3 Wochen mindestens verdoppelt hat.

Babesiose – klinische Symptome und Laborbefunde

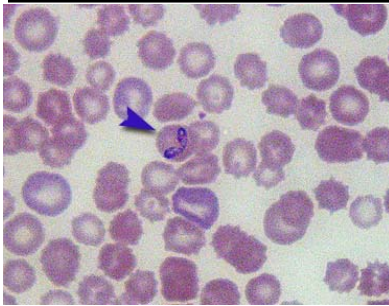
Verlauf	Klinische Symptome	Laborbefunde
Perakut (sehr selten)	Schock mit Kreislaufkollaps Junghunde (2.-8. Lebensmonat) und Immunsupprimierte Dyspnoe Kreislaufinsuffizienz Disseminierte intravasale Gerinnung Intravasale Hämolyse Ohne klinische Symptome plötzliche Todesfälle Selten Fieber Todesfälle oft am ersten Krankheitstag Sichtbarer Zeckenbefall	Thrombozytopenie Anämie Koagulopathie Leukozytose Blutsenkung beschleunigt IFAT/ELISA negativ PCR positiv
Akut	Fieber > 42°C Blasse Schleimhäute Kreislaufzentralisation Gerinnungsstörungen Petechiale Blutungen Dyspnoe Splénomegalie Blutharnen Erbrechen Periorbitales Ödem Anorexie Lethargie Gewichtsverlust Todesfälle selten Sichtbarer Zeckenbefall	Regenerative hämolytische Anämie Thrombozytopenie Hämoglobinämie Hämoglobinurie, Nierenzylinder Sphärozytose Leukozytose Neutrophilie mit Kernlinksverschiebung Monozytose Blutsenkung beschleunigt Bilirubinämie Polyclonale Hypergammaglobulinämie Positiver Coombs-Test Mikroskopischer Nachweis positiv PCR positiv IFAT/ELISA ab dem 10. Tag positiv
Subakut	Fieber Blasse Schleimhäute Symptome des Akutstadiums bei leichterem Verlauf Todesfälle selten z.T. Zeckenbefall	Regenerative hämolytische Anämie Befunde des Akutstadiums mit geringeren Abweichungen
Chronisch (bei uns am häufigsten)	Blasse Schleimhäute Atembeschwerden bis zur Dyspnoe Magen-Darm-Symptome: Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Maulschleimhaut- ulcera Vaskuläre Manifestationen: Ödeme, Ascites, Purpura Selten petechiale Blutungen (Thrombozytopenie!) oder DIC Muskuloskelettale Manifestationen: Ge- lenkschwellungen, Rückenschmerzen, Myositis atrophicans des Masseters Neurologische Manifestationen (cere- brale Babesiose): Anfälle, Schwäche, Ataxie	Regenerative hämolytische Anämie Thrombozytopenie Hämoglobinämie Hämoglobinurie, Nierenzylinder Sphärozytose Leukozytose IFAT/ELISA positiv PCR positiv Coombs-Test positiv
Latent	Keine klinischen Symptome	Regenerative Anämie Thrombozytopenie Bilirubinämie Blutsenkung beschleunigt Polyclonale Hypergammaglobulinämie

Der Erregernachweis durch eine PCR ist sehr sensitiv und in der Regel auch außerhalb klinisch sichtbarer parasitärischer Phasen möglich. Er ist beweisend für die Infektion. Da es auch bei konsequenter Therapie oft nicht gelingt die Erreger vollständig zu eliminieren, kann die PCR auch bei klinisch gesunden Tieren noch Jahre lang positiv bleiben.

Ein negativer IFAT oder ELISA in Verbindung mit einem negativen Erregernachweis schließen eine Babesiose zuverlässig aus. Doppelinfektionen mit Ehrlichiose sind wegen des beiden Erregern gemeinsamen Vektors häufig. Dann ist auch der Nachweis dieses Erregers möglich, in der Regel liegt dann eine nicht-regenerative Anämie vor.

Differentialdiagnosen

Wegen der unterschiedlich stark ausgeprägten Anämie kommen vor allem (auto-)immunhämolytische Anämien, infektiöse hämolytische Anämien, medikamentelle oder toxische hämolytische Anämien in Frage, aber auch andere Infektionen, die zur Anämie führen wie Ehrlichiose und Hämobartonellose.



Babesia canis

Therapie

Die Bekämpfung des Erregers *B. canis* erfolgt mit Imidocarbdi-
propionat [Imizol] (2-6 mg/kg i.m., 2x im
Abstand von 14 Tagen). Dabei kann
Salivation, Durchfall oder Schwäche
10-15 min. nach der Imidocarb-Injek-
tion auftreten. Sie werden mit 0,05
mg/kg Atropinum sulf. i.v. behandelt.
B. gibsoni und *B. canis* können mit
Phenamidin [Oxopirvedin] (15 mg/kg
s.c., 2x im Abstand von 48 h) be-
kämpft werden. Beide Präparate sind
in Deutschland nicht zugelassen.
Palliativ wirken Metronidazol (25
mg/kg 2xtgl. Oral, 2-3 Wochen) und
Clindamycin (12,5 mg/kg 2x tgl. oral,
2-3 Wochen).

Die Aufrechterhaltung der Organ-
funktionen erfolgt mittels Erythrozy-
tentransfusionen (1 ml Erythrozyten-
konzentrat/kg KM und % HK - bis zur
Erreichung von 25% Hk). Davor sind
zur Hyperhydratierung und zur Auf-
rechterhaltung der Nierenfunktion
kristalline Infusionslösungen bis zu
10% des Körpergewichts zu geben.
Bei Azidose werden zusätzlich
2mmol/kg Natriumhydrogenkarbonat
infundiert. Die Anwendung von Vita-
min B und Eisenpräparaten wird
empfohlen, ist aber nicht gesichert.

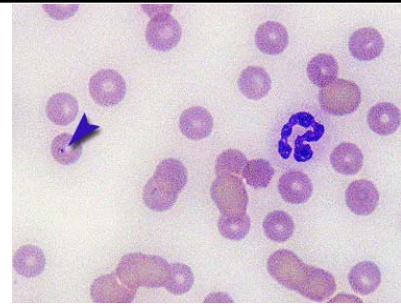
Bei gleichzeitig vorliegender
Ehrlichiose muss diese mit Tetrazy-
klin (3x tgl. 22mg/kg über 14 Tage)
oder Doxycyclin (10-25 mg/kg für 7-
21 Tage), das besser intrazellulär
penetriert und deshalb für die
Therapie vorzuziehen ist, behandelt
werden.

Therapiekontrolle

Der IFAT-Titer nimmt 3-4 Monate
nach erfolgreicher Behandlung
deutlich ab, wird aber nicht negativ.
Die PCR kann negativ werden,
häufig jedoch persistieren die Erreger
auch bei erfolgreicher Therapie.

Prognose

Die Prognose ist vor allem vom Erre-
gerstamm und der infektiösen Dosis
abhängig. Hieraus und aus dem Im-
munstatus des Wirtes ergeben sich
der klinische Verlauf und die Organ-
schädigungen. Intravasale Hämolyse
ist mit besonders schlechter Progno-
se verbunden. Welpen sind in ende-
mischen Gebieten bis zum Alter von
8 Wochen oft durch maternale Anti-
körper geschützt. Greyhounds sollen
besonders schwere Krankheitsver-
läufe aufweisen. Perakute Verlaufs-
formen gibt es bei Junghunden unter
9 Monaten und Tieren mit Begleiter-
krankungen (z.B. Ehrlichiose) oder
vorbelastetem Immunsystem. Liegt
ein Schock vor, ist die Prognose in-
faust. Bei akutem Verlauf stellen eine
DIC oder ein Nierenversagen auf-
grund freigesetzter Nephrotoxine
besondere Risiken dar. Die Aufrecht-
erhaltung dieser Funktionen ist daher
von besonderer Bedeutung. Bei vie-
len Patienten gelingt es nicht die
Erreger völlig zu eliminieren. Es ist
daher auch später – insbesondere
bei Vorliegen anderer Erkrankungen
oder bei immunsuppressiver Thera-
pie – mit einem Wiederausbrechen
einer klinischen Babesiose zu rech-
nen. Deshalb kann eine PCR Monate
nach Abschluss der Behandlung zur
Abschätzung dieses Risikos sinnvoll
sein.



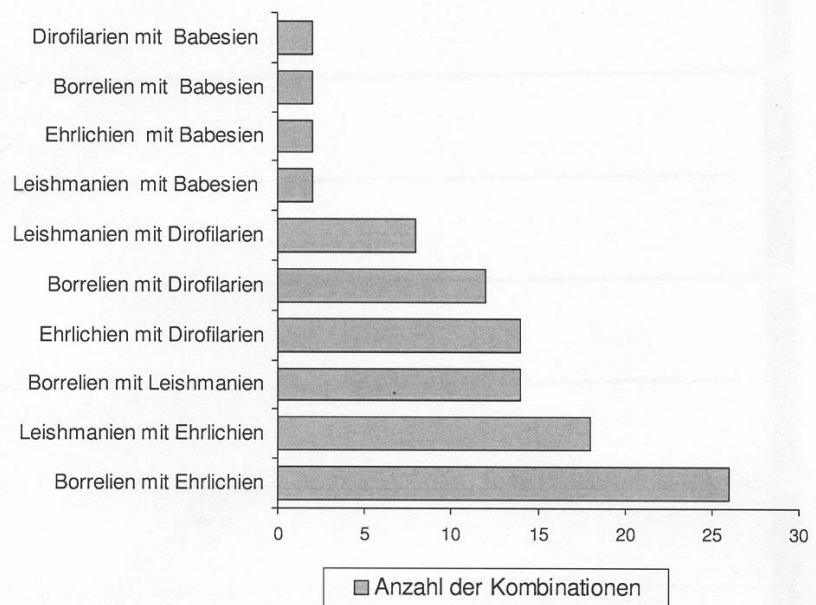
Babesia gibsoni

Prophylaxe

Von großer Bedeutung ist eine
konsequente Zeckenprophylaxe.

Imidocarbdi-
propionat [Imizol] (2,4
mg/kg s.c.) kann direkt vor Reise-
antritt gegeben werden und schützt 4
Wochen vor einer Infektion. Nachdo-
sieren ist unschädlich. Bei der em-
pfohlenen Dosierung sind Nebenwir-
kungen äußerst selten. Tetracycline
reduzieren das Infektionsrisiko zwar,
schützen aber nicht vollständig.

Mit Pirodog [Merial – in Deutschland
nicht zugelassen] oder Nobivac Piro
[Intervet] kann 2x im Abstand von 2-3
Monaten vor Reiseantritt geimpft
werden. Die Impfung verleiht eine
gewisse Immunität, die Todesfälle
verhindert. Leichte klinische und
chronische Verläufe der Erkrankung
sind aber weiterhin möglich.



Kombinationen arthropogener Infektionen in Griechenland 2002

Aus: Jensen, J.: Untersuchungen zur Epizootologie von im Blut nachweisbaren
arthropogenen Infektionen beim Hund in Griechenland.
Leipzig: Vet.med.Diss, 2003

Auch die in unseren Breiten zu behandelnden Patienten dürften ähnlich häufig an
Mehrfachinfektionen leiden.