

SNAP 4Dx Plus-Test: Erweitertes Leistungsspektrum, konstant hohe Leistung

Einleitung

Vektoren und vektorübertragene Krankheiten kommen in Europa immer häufiger vor. Eine aktuelle Veröffentlichung, in der die Ergebnisse von über 224.000 SNAP* 4Dx* Plus-Tests aus den Jahren 2016–2020 zusammengefasst sind, zeigt, dass Hunde häufig vektorübertragenen Krankheitserregern ausgesetzt sind, wie z. B. den von Zecken übertragenen Krankheitserregern *Anaplasma* spp. und *Ehrlichia* spp.¹ Die geografische Ausbreitung, sowohl der Arthropodenvektoren als auch der von ihnen übertragenen Krankheitserreger, nimmt weiter zu. Die Karte zeigt eine Auswahl von Ländern (> n = 1000) mit dem jeweiligen Anteil der positiven Ergebnisse für *Anaplasma* spp. und *Ehrlichia* spp. (Abbildung 1).

Mit dem SNAP 4Dx Plus-Test von IDEXX können in einer einzigen Vollblut-, Plasma- oder Serumprobe Antigene von *Dirofilaria immitis* und Antikörper gegen *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma platys*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis* und *Ehrlichia ewingii* nachgewiesen werden.^{2,3} Um Tierärzte bei der routinemäßigen Untersuchung auf diese vektorübertragenen Krankheiten zu unterstützen und eine genauere Diagnose zu ermöglichen, hat IDEXX den SNAP 4Dx Plus-Test durch Hinzufügen von drei neuen Peptiden zu den folgenden Probenpunkten des Tests optimiert: artenspezifische Peptide für *A. phagocytophilum* und *A. platys* zum *Anaplasma* spp.-Probenpunkt und ein *E. canis*-Peptid zum *Ehrlichia* spp.-Probenpunkt. Diese Peptide wurden anhand verschiedener Testplattformen bereits in experimentellen Infektionen bei Hunden und in Proben von Patienten untersucht.^{4,5}

Der optimierte Test soll den Bedürfnissen praktizierender Tierärzte und ihrer Patienten besser gerecht werden und ein zuverlässiges Screening auf diese von Zecken übertragenen Krankheitserreger ermöglichen. Ebenso wichtig ist, dass mithilfe des SNAP 4Dx Plus-Tests nachgewiesen werden kann, ob Hunde mehreren infektiösen Erregern ausgesetzt waren, entweder durch Stiche durch mehrere Zeckenvektoren oder durch Koinfektionen über denselben Vektor. Dies hilft bei der Diagnose, Behandlung und Aufklärung über zeckenübertragene Krankheiten. Darüber hinaus bietet der Test auch weiterhin einen zuverlässigen, präzisen Nachweis von Herzwurm-Antigenen und Antikörpern gegen das C₆-Peptid von *B. burgdorferi*, dem Erreger der Lyme-Borreliose.



Abbildung 1: *Anaplasma* spp.- und *Ehrlichia* spp.-Seropositivität (%) nach Ländern.¹ A: Antikörper gegen *Anaplasma* spp., E: Antikörper gegen *Ehrlichia* spp.; Gesamtanzahl der getesteten Hunde: Österreich (n = 4572), BH / Bosnien und Herzegowina (n = 3671), CR / Tschechische Republik (n = 6238), Kroatien (n = 2417), Dänemark (n = 7784), Finnland (n = 6084), Deutschland (n = 20.582), Griechenland (n = 6488), Frankreich (n = 18.070), Italien (n = 64.879), Norwegen (n = 3051), Polen (n = 3812), Rumänien (n = 13.995), Slowakei (n = 1584), Schweiz (n = 1006), Spanien (n = 39.526), Schweden (n = 10.047), Portugal (n = 1285), Großbritannien (n = 2631).

Konstant hervorragende Leistung bei optimiertem Nachweis von *Anaplasma* spp.

Der SNAP* 4Dx* Plus-Test bietet nach wie vor dasselbe Maß an Sensitivität und Spezifität, das in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben wurde.^{2,3} Die zusätzlichen Marker verbessern die Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von *Anaplasma* spp. und die Spezifität beim Nachweis von *Ehrlichia* spp. (siehe Tabelle 1). Die Auswertung der Optimierungen hinsichtlich des Nachweises von *Ehrlichia* spp. und *Anaplasma* spp. im Vergleich zu den bisherigen Antikörpermarkern mit dem gleichen Probensatz (siehe Tabelle 1) ergab, dass anhand der zusätzlichen Antikörpermarker bei mehr Proben *Anaplasma* spp. und *Ehrlichia canis* nachgewiesen werden konnten als bisher. Unter den 510 ausgewerteten Proben wurden in 21 zusätzlichen Proben Antikörper gegen *Anaplasma* spp. und in 4 zusätzlichen Proben Antikörper gegen *Ehrlichia* spp. nachgewiesen.

Erreger	Referenzmethode	SNAP 4Dx Plus Ergebnis		Gesamt	Sensitivität (95 % CL)
		+	-		Spezifität (95 % CL)
<i>Dirofilaria immitis</i> ^a	+	48	1	49	98,0 % (89,1 %–99,9 %)
	-	0	461	461	100,0 % (99,2 %–100 %)
<i>Anaplasma</i> spp. ^b	+	80	5	85	94,1 % (86,8 %–98,1 %)
	-	7	418	425	98,4 % (96,6 %–99,3 %)
<i>Ehrlichia</i> spp. ^c	+	99	7	106	93,4 % (86,9 %–97,3 %)
	-	13	391	404	96,8 % (94,6 %–98,3 %)
<i>Borrelia burgdorferi</i> ^d	+	21	1	22	95,5 % (77,2 %–99,9 %)
	-	3	485	488	99,4 % (98,2 %–99,9 %)

Tabelle 1. Optimierter SNAP 4Dx Plus-Test im Vergleich zu Referenzmethoden⁶

Referenzmethode

a. Sektion oder PetChek* Herzwurm-ELISA positiv und PetChek* Herzwurm-ELISA negativ

b. *A. phagocytophilum*-IFA und *Anaplasma* spp.-ELISA

c. *E. canis*-IFA und *E. ewingii*-ELISA

d. Lyme-Immunoblot und C₆-ELISA

Die erhöhte Sensitivität des SNAP 4Dx Plus-Tests für den Nachweis von Antikörpern gegen *Anaplasma* spp. wurde auch in endemischen europäischen Gebieten nachgewiesen. Die Serumproben (n = 1.604) wurden von Hunden aus Großbritannien, Frankreich und Spanien (Stichproben, die zur biochemischen Analyse an ein Labor geschickt wurden) sowie aus Deutschland und Italien (Proben, die zum Nachweis von vektorübertragenen Krankheiten bei Hunden bzw. Proben von Jagdhunden) gewonnen.⁶ Bei diesen 1604 europäischen Proben lag der Anteil positiver Ergebnisse für *Anaplasma* spp.-Antikörper in der optimierten Version des Tests bei 18,6 %, verglichen mit den jüngsten Daten vom SNAP 4Dx Plus-Test, bei dem die positiven Ergebnisse zwischen 1,2 % im Vereinigten Königreich und 14,2 % in Deutschland lagen (siehe Abbildung 1).¹

In diesen endemischen Regionen können Tierärzte dank der höheren Sensitivität auch Hunde identifizieren, die zum Zeitpunkt des Tests nur unspezifische oder gar keine klinischen Anzeichen aufweisen, und haben so die Möglichkeit, weitere Untersuchungen zum Nachweis einer Anaplasmose durchzuführen. Eine genaue Diagnose ermöglicht eine rechtzeitige Behandlung klinisch kranker Hunde und unterstützt Gespräche mit Tierhaltern über Empfehlungen zur Zeckenbekämpfung und -prävention.

Darüber hinaus ist ein frühzeitigerer Nachweis von Krankheitserregern wichtig, da einige durch Zecken übertragene Erreger bereits kurz nach dem Zeckenstich eine akute Erkrankung auslösen können. So sind beispielsweise die klinischen Symptome der Anaplasmose bei den meisten Hunden unspezifisch und auf die akute Phase der Infektion beschränkt.⁷ Bei Hunden, die experimentell mit *A. platys* oder *A. phagocytophilum* infiziert wurden, wurde innerhalb von 10 Tagen nach der Infektion eine Thrombozytopenie festgestellt.^{8,9} Folglich ist die Anaplasmose eine diagnostische Herausforderung und ein frühzeitiger Nachweis ausschlaggebend.

Frühere Erkennung von *Anaplasma phagocytophilum*

Eine experimentelle Zeckeninfektion von 8 heranwachsenden Beagles mit *A. phagocytophilum* wurde gemäß Chandrashekar et al. durchgeführt.⁴ Die Serokonversion mit dem optimierten SNAP* 4Dx* Plus-Test erfolgte bei 7/8 Hunden 3–14 Tage vor dem Antikörpernachweis mit dem aktuellen Test (Abbildung 2).⁶

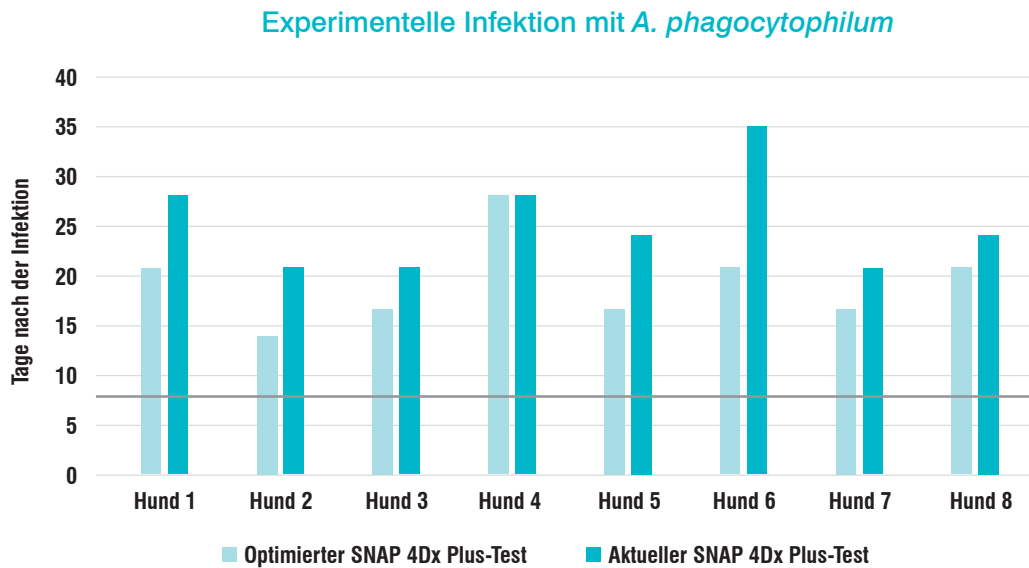


Abbildung 2. Experimentelle Infektion mit *A. phagocytophilum* – Anzahl der Tage nach der Infektion bis zum positiven Test.⁶ Die horizontale Linie stellt den Zeitpunkt dar, an dem die Hunde zum ersten Mal PCR-positiv waren (Tag 7); der Unterschied in der Serokonversion zwischen der optimierten und der aktuellen Version des SNAP 4Dx Plus-Tests wird durch die Balkenpaare im Diagramm dargestellt.

Frühere Erkennung von *Anaplasma platys*

Ein früherer serologischer Nachweis von *A. platys* erfolgte auch bei sechs Monate alten weiblichen Hunden, die experimentell mit *A. platys* infiziert wurden, das ihnen gemäß Gaunt et al. intravenös injiziert wurde.¹⁰ Bei vier der Hunde kam es 4–22 Tage früher zu einer Serokonversion als mit dem aktuellen Test (Abbildung 3).⁶

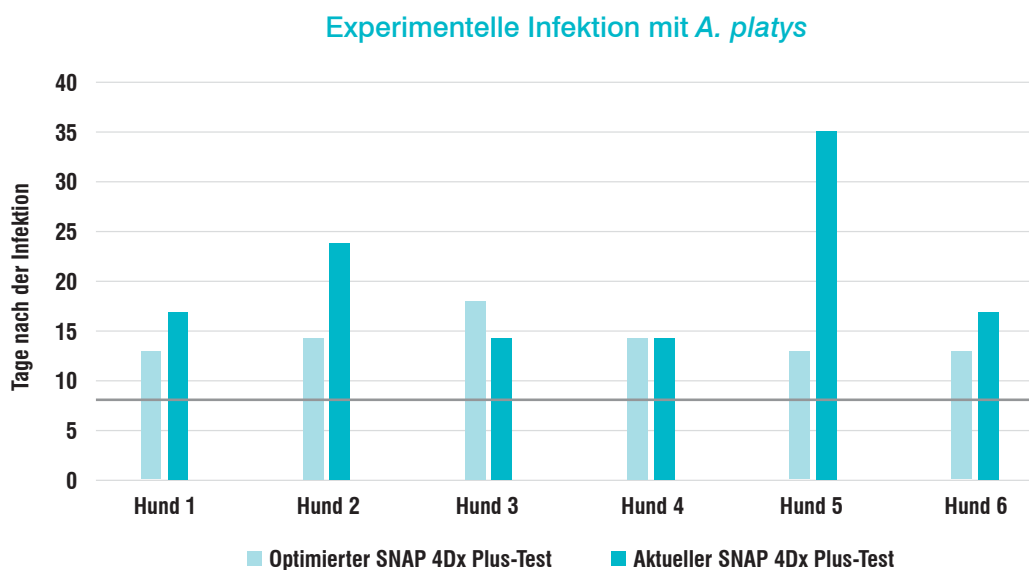


Abbildung 3. Experimentelle Infektion mit *A. platys* – Anzahl der Tage nach der Infektion bis zum positiven Test.⁶ Die horizontale Linie stellt den Zeitpunkt dar, an dem die Hunde zum ersten Mal PCR-positiv waren (Tag 7 als Durchschnittswert der Gruppe); der Unterschied in der Serokonversion zwischen der optimierten und der aktuellen Version des SNAP 4Dx Plus-Tests wird durch die Balkenpaare im Diagramm dargestellt.

Frühere Erkennung von *Ehrlichia canis*

Die Daten zur experimentellen Infektion deuten auf eine bessere Übereinstimmung mit dem SNAP* 4Dx* Plus-Test und PCR-positiven Hunden beim Auftreten klinischer Anzeichen für den Nachweis von *E. canis* nach der Infektion hin. Von 6 Hunden, die experimentell mit *E. canis* infiziert wurden (Zeckenbefall; *Rhipicephalus sanguineus*), wiesen 3 Hunde bei Auftreten sichtbarer klinischer Symptome Antikörper gegen *E. canis* auf und waren PCR-positiv.⁶ Die übrigen 3 Hunde waren innerhalb von 6 Tagen nach Auftreten klinischer Symptome und nach PCR-positiven Ergebnissen Antikörper-positiv (Abbildung 4). Dies gibt Tierärzten die Möglichkeit, bei akut erkrankten Hunden eine frühere Diagnose zu stellen.

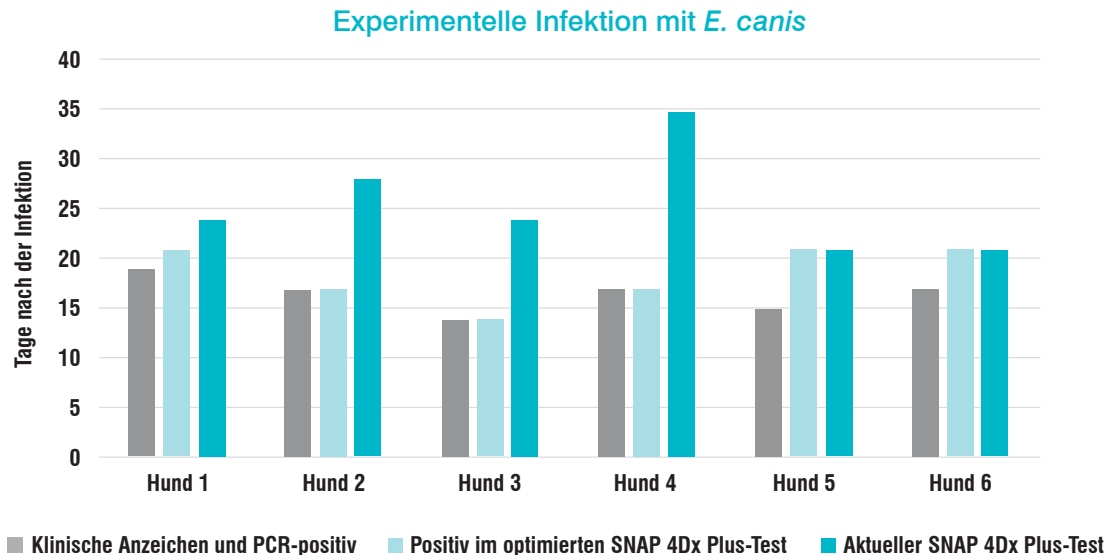


Abbildung 4. Experimentelle Infektion mit *E. canis* – Anzahl der Tage nach der Infektion bis zum positiven Test.⁶

Anaplasma platys: Herausforderungen und Besonderheiten in verschiedenen geographischen Regionen

A. platys wurde erstmals 1978 bei Hunden in Florida nachgewiesen und anschließend aus verschiedenen Regionen weltweit gemeldet. In Australien und den Vereinigten Staaten kann es sich um eine subklinische oder asymptomatische Erkrankung handeln, aber in anderen Gebieten, wie Südamerika oder Südeuropa (Kroatien, Frankreich, Griechenland, Zypern, Italien, Portugal, Rumänien und Spanien), Nordafrika, Israel und Asien, kann dieser Erreger schwere Erkrankungen verursachen.¹¹ Außerdem sprach ein hoher Anteil der Hunde (etwa 62 %) nicht auf eine Behandlung an.¹¹ Die Gründe für diese unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbilder sind nicht vollständig geklärt und reichen von unterschiedlichen genetischen Stämmen über Koinfektionen bis hin zu anderen individuellen Faktoren wie gleichzeitige andere Erkrankungen, genetische Faktoren, Immunstatus, körperliche Verfassung usw. Bei *A. phagocytophilum* geht man davon aus, dass Hunde gut auf eine Behandlung ansprechen.¹² Daher sollte dem Vergleich dieser beiden *Anaplasma*-Arten besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, da sie beide für Europa relevant sind, sich aber in mehreren Aspekten unterscheiden.

Anaplasma-Arten und Koinfektionen

Was seine Verbreitung in Europa betrifft, so ist *A. platys* im Mittelmeerraum weit verbreitet, wo sein Zeckenvektor *R. sanguineus* häufig vorkommt. *A. phagocytophilum* ist darüber hinaus auf dem gesamten Kontinent verbreitet, mit hochendemischen Gebieten, in denen die Bedingungen für seinen Vektor *Ixodes ricinus* günstig sind (siehe Abbildung 5). Koinfektionen von *B. burgdorferi* (mit *A. phagocytophilum*) oder *E. canis* (mit *A. platys*) spiegeln die Exposition gegenüber diesen beiden Zeckenarten wider und haben wichtige klinische und labordiagnostische Auswirkungen.^{13,14} *Anaplasma* spp. und *B. burgdorferi* wiesen die höchste Prävalenz und den höchsten Anteil an Ko-Positivität in Nordeuropa auf (Abbildung 5a). Die mit dem SNAP 4Dx-Test nachgewiesene Ko-Exposition (Abbildung 5b) in dieser Region spiegelt höchstwahrscheinlich eine Exposition gegenüber *A. phagocytophilum* wider, die auf den gemeinsamen Zeckenvektor *Ixodes ricinus* zurückzuführen ist. Antikörper gegen *Ehrlichia* spp. waren in Südeuropa am häufigsten, gefolgt von Antikörpern gegen *Anaplasma* spp. (Abbildung 5a). Die Ko-Positivität mit *Anaplasma* spp. und *Ehrlichia* spp. (Abbildung 5b) war in dieser Region am häufigsten und stellt höchstwahrscheinlich eine Ko-Exposition von *E. canis* und *A. platys* dar, da sie denselben Zeckenvektor (*R. sanguineus*) nutzen, die in dieser Region am häufigsten vorkommende Zecke (Abbildung 5c).

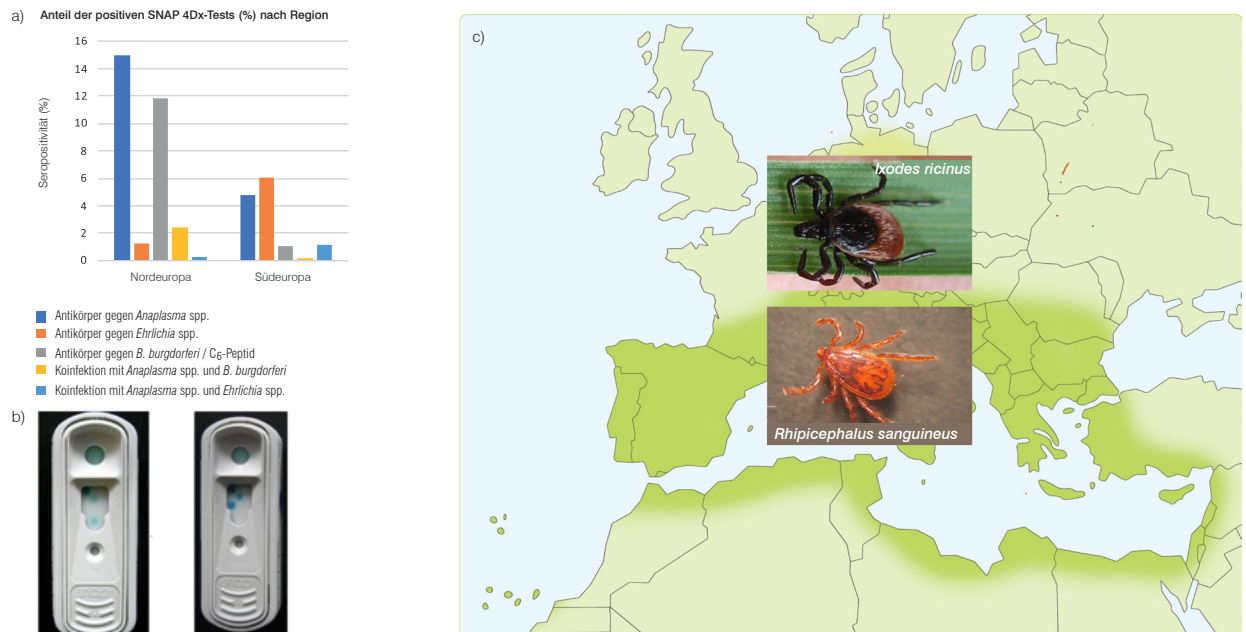


Abbildung 5. a) Im Zeitraum 2011–2015 wurden insgesamt 108.803 Hundeproben von Tierärzten in Europa mit dem SNAP* 4Dx*-Test untersucht (Nordeuropa, 15 Länder, n = 51.357, Südeuropa, 13 Länder, n = 57.446);¹⁵ b) 2 SNAP 4Dx-Tests als Beispiele für eine Ko-Exposition mit entweder *B. burgdorferi* und *Anaplasma* spp. (links) oder *Ehrlichia* spp. und *Anaplasma* spp. (rechts); c) ungefähre Verbreitung der braunen Hundezecke *R. sanguineus* in Europa (dunkleres grün),¹⁶ Abbildungen von *Ixodes ricinus* (oben) und *Rhipicephalus sanguineus* (unten) sind auf der Karte innerhalb ihrer bevorzugten Klimazonen dargestellt.

Literatur

- Miró G, Wright I, Michael H et al. Seropositivity of main vector-borne pathogens in dogs across Europe. *Parasit Vectors*. 2022;15(1):189. doi:10.1186/s13071-022-05316-5
- Stillman BA, Monn M, Liu J et al. Performance of a commercially available in-clinic ELISA for detection of antibodies against *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma platys*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, and *Ehrlichia ewingii* and *Dirofilaria immitis* antigen in dogs. *JAVMA*. 2014;245(1):80–86. doi:10.2460/javma.245.1.80
- Chandrashekar R, Mainville CA, Beall MJ et al. Performance of a commercially available in-clinic ELISA for the detection of antibodies against *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia canis*, and *Borrelia burgdorferi* and *Dirofilaria immitis* antigen in dogs. *Am J Vet Res*. 2010;71(12):1443–1450. doi:10.2460/ajvr.71.12.1443
- Chandrashekar R, Beall MJ, Thatcher B, Saucier JM, Tyrrell P, Lappin MR. Serologic responses to peptides of *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* in dogs infested with wild-caught *Ixodes scapularis*. *Vet J*. 2017;226:6–11. doi:10.1016/j.tvjl.2017.06.005
- Kovačević Filipović MM, Beletić AD, Ilić Božović AV et al. Molecular and serological prevalence of *Anaplasma phagocytophilum*, *A. platys*, *Ehrlichia canis*, *E. chaffeenses*, *E. ewingii*, *Borrelia burgdorferi*, *Babesia canis*, *B. gibsoni* and *B. vogeli* among clinically healthy outdoor dogs in Serbia. *Vet Parasitol Reg Stud Reports*. 2018;14:117–122. doi:10.1016/j.vprsr.2018.10.001
- Daten hinterlegt bei IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.
- Pantchev N, Pluta S, Huisinga E et al. Tick-borne diseases (borreliosis, anaplasmosis, babesiosis) in German and Austrian dogs: status quo and review of distribution, transmission, clinical findings, diagnostics and prophylaxis. *Parasitol Res*. 2015;114 Suppl 1:S19-S54. doi:10.1007/s00436-015-4513-0
- Gaunt S, Beall M, Stillman B et al. Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: hematologic, serologic and molecular findings. *Parasit Vectors*. 2010;3(1):33. doi:10.1186/1756-3305-3-33
- Scorpio DG, Dumler JS, Barat NC et al. Comparative strain analysis of *Anaplasma phagocytophilum* infection and clinical outcomes in a canine model of granulocytic anaplasmosis. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11(3):223–229. doi:10.1089/vbz.2009.0262
- Gaunt S, Beall M, Stillman B et al. Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: hematologic, serologic and molecular findings. *Parasit Vectors*. 2010;3(1):33. doi:10.1186/1756-3305-3-33
- Bouzouraa T, René-Martellet M, Chêne J et al. Clinical and laboratory features of canine *Anaplasma platys* infection in 32 naturally infected dogs in the Mediterranean basin. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016;7(6):1256–1264. doi:10.1016/j.ttbdis.2016.07.004
- Carracé DD, Foley JE, Borjesson DL, Sykes JE. Canine granulocytic anaplasmosis: a review. *J Vet Intern Med*. 2009;23(6):1129–1141. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.03884.x
- Beall MJ, Chandrashekar R, Eberts MD et al. Serological and molecular prevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Ehrlichia* species in dogs from Minnesota. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008;8(4):455–464. doi:10.1186/1756-3305-3-33
- Gaunt S, Beall M, Stillman B, Lorentzen L, Diniz P, Chandrashekar R, Breitschwerdt E. Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: hematologic, serologic and molecular findings. *Parasit Vectors*. 2010;3(1):33. doi:10.1186/1756-3305-3-33
- Buch J, Cuoto G, Miró G, Lorentzen L, Chandrashekar R. Worldwide SNAP 4Dx and SNAP 4Dx Plus clinic-based serologic survey of tick-borne diseases in dogs [ACVIM Abstract]. *J Vet Intern Med*. 2017;31(5):1590–1591.
- Sainz Á, Roura X, Miró G et al. Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasit Vectors*. 2015;8:75. doi:10.1186/s13071-015-0649-0

IDEXX GmbH

Humboldtstraße 2
D-70806 Kornwestheim
idexx.de/4DxPlus
info-germany@idexx.com

IDEXX Vet Med Labor GmbH

Börsegasse 12/1
A-1010 Wien
idexx.at/4DxPlus
info-austria@idexx.com

IDEXX Diavet AG

Schlyffistrasse 10
CH-8806 Bäch SZ
idexx.ch/4DxPlus
info-switzerland@idexx.com

Veröffentlicht im Juli 2022.

© 2022 IDEXX Laboratories, Inc. Alle Rechte vorbehalten. • 09-2690227-00_DE • Die Datenschutzrichtlinie von IDEXX finden Sie auf idexx.com.

*SNAP 4Dx und PetCheck sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen von IDEXX Laboratories, Inc. oder ihrer Tochtergesellschaften in den Vereinigten Staaten und/oder anderen Ländern.

IDEXX