

## **INTESTINALE NEMATODEN BEI HUND UND KATZE – GIBT ES RESISTENZEN?**

PD Dr. med. vet. Manuela Schnyder, Präsidentin ESCCAP Schweiz, Institut für Parasitologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich

Die Herkunft des Begriffes „Resistenz“ stammt vom Lateinischen und heisst Widerstand. Resistent kann auf unterschiedliche Weise verstanden werden: immunologisch (genetisch verankerte unspezifische Widerstandsfähigkeit von Individuen gegen Infektionserreger), epidemiologisch (Widerstandsfähigkeit von Organismen gegen Umweltfaktoren wie Hitze oder Kälte, analog zu Tenazität) oder pharmakologisch (wie z.B. Anthelminthika-Resistenz als Widerstandsfähigkeit von Nematoden gegen Arzneimittel). In Anlehnung an die teilweise weit verbreiteten Resistenzen von Parasiten der Nutztiere und Pferde, sowie durch die zunehmende breitflächige prophylaktische und therapeutische Anwendung von Anthelminthika im Heimtierbereich, stellt sich die Frage des zunehmenden Potentials für Resistenzentwicklung von Parasiten bei Hunden und Katzen.

Bislang gibt es jedoch weltweit kaum überzeugende Berichte über Anthelminthika-Resistenzen bei intestinalen Helminthen von Hund oder Katze. In den USA sind zwar Flohmittel-Resistenzen bekannt und es wurden auch Anthelminthika-Resistenzen von Herzwürmern (*Dirofilaria immitis*) dokumentiert. Letztere werden anekdotisch seit 15 Jahren beschrieben; als mögliche Ursachen sind Unterdosierung, nicht berücksichtigen des Behandlungsschemas und abnehmende Compliance erwähnt. Die Resistenzen wurden insbesondere im Mississippi-Delta beschrieben, doch wird deren Ausbreitung in den USA diskutiert. Eine gegenwirkende Bedeutung wird den insgesamt grossen Parasitenpopulationen in unbehandelten Hunden sowie in Wildkaniden zugemessen, welche nicht unter anthelminthischem Selektionsdruck stehen. Man kann davon ausgehen, dass diese zu einer Verdünnung der resistenten mit empfänglichen Parasitenpopulationen führen.

In einer Studie aus Deutschland wurden mit Nematoden infizierten Hunde (21) resp. Katzen (115) mit unterschiedlichen Anthelminthika behandelt; die koproskopische Nachkontrolle zeigte, dass die Behandlungen wirksam waren und somit keine Resistenzen vorlagen. Bisherige erste Resultate einer Masterarbeit aus der Schweiz weisen auch in diese Richtung. Wichtig in diesem Zusammenhang ist jedoch, bei Nachuntersuchungen Koprophagie und Darmpassagen auszuschliessen.

Als Einzelfälle gelten die aus Australien beschriebenen Anthelminthika-Resistenzen gegenüber intestinalen Nematoden: ein verdächtiges Feldisolat des Hakenwurms *Ancylostoma caninum* wurde anhand reduzierter Wirksamkeiten von 26% und 71% gegenüber Pyrantel mittels experimentellen Infektionen bestätigt. Pyrantel ist derjenige Wirkstoff, welcher am längsten für die Behandlung von intestinalen Helminthen bei Hunden eingesetzt wird. Analog dazu sind auch erste Resistenzen von Pyrantel gegen *A. duodenale* beim Menschen beschrieben.

Die breitflächige und regelmässige Behandlung von Hundepopulationen mit dem Bandwurmmittel Praziquantel wird im Rahmen von Eradikationsprogrammen in unterschiedlichen Ländern wegen zoonotischen Gefahren gerechtfertigt. Trotz z.T. intensiver Behandlungsfrequenzen sind jedoch keine Resistenzen bekannt. Auch hier wird angenommen, dass einerseits die kontinuierliche Kontamination durch Wildkaniden eine Rolle spielt; andererseits besitzt Praziquantel eine sehr hohe Wirksamkeit, währendem die Prävalenz von Bandwürmern relativ tief ist. So trifft der Wirkstoff nicht so häufig auf entsprechende Parasiten, was somit das Risiko einer Resistenzentwicklung minimieren könnte.

Weitere Faktoren könnten der Entwicklung von Anthelminthika-Resistenzen bei Hund und Katze entgegenwirken. Normalerweise betrifft der Anteil resistenter Populationen ca. 1-3%. Ein Selektionsprozess findet i.d.R. durch wiederholte Behandlungen statt. Dementsprechend kann die Geschwindigkeit der Entwicklung von der Behandlungsfrequenz, aber auch von den genetischen Eigenschaften der Parasitenpopulation (dominant vs. rezessiv, ein oder mehrere Gene betroffen) und von der Parasitenbiologie (Grösse der genetischen Diversität, Generationszeit, Anzahl involvierter Wirte im Lebenszyklus, Reproduktionsrate, Populationsgrösse) abhängig sein.

Zudem nehmen vermutlich Refugien eine wichtige Stellung ein, d.h. diejenige Parasiten-Population, welche keinen Anthelminthika-Kontakt hat. Sie besteht sowohl aus frei lebenden als auch aus hypobiotischen Stadien und aus Stadien in unbehandelten Wildtieren. Je grösser die Refugien, desto eher können die Nachkommen der resistenten Populationsanteile, welche eine Behandlung „überlebt“ haben, verdünnt werden, mit der Folge dass sich die Entwicklung der Anthelminthika-Resistenz verlangsamt.

Die Bedeutung des Infektionsdruckes, der Behandlungsfrequenz, der genetischen Diversität der Parasiten sowie deren Generationszeiten sind noch nicht vergleichbar untersucht. Bekannt ist hingegen die Verbreitung resistenter Populationen durch Wirtstiere über Länder hinweg. Auch Management-Faktoren (z.B. „dose & move“ analog zur Nutztierpopulation) könnten zur Verbreitung beitragen. Die Tatsache, dass die Parasiten von Hund und Katze oft komplexe Lebenszyklen (vertikale Übertragung, Zwischen- und paratenische Wirte) besitzen, und dass grosse Parasiten-Populationen ohne Selektionsdruck in Wild- oder streunenden Tieren vorliegen tragen wohl dazu bei, dass Anthelminthika-Resistenzen bei diesen Wirten kaum verbreitet sind.

Auf Basis der Erfahrungen aus der Grosstierpraxis, wo Resistenzen nachgewiesenermassen breitflächig existieren, ist die Wahrscheinlichkeit von Resistenzentwicklungen in grösseren Hunde- und Katzenbeständen wie Tierheimen, Zwingern, grossen Zuchten oder ähnlich intensiven Haltungsformen vermutlich jedoch erhöht. Denn immer dort, wo eine simultane Behandlung mehrerer Tiere mit demselben Produkt einen hohen Selektionsdruck auf eine dort isolierte Parasitenpopulation zur Folge hat, kann die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung von Resistenzen erhöht sein. Es wird daher empfohlen, die Bekämpfung von Würmern in grösseren Hunde- und Katzenbeständen wie Tierheimen, Zwingern, grossen Zuchten oder ähnlich intensiven Haltungsformen sorgfältig zu planen und durch Untersuchungen von Kotproben zu begleiten. Ziel ist es, vorhandene Wurmart zu diagnostizieren und die Wirksamkeit der getroffenen Massnahmen kontinuierlich zu überprüfen.

## **Literatur**

Becker, A.C., Rohen, M., Epe, C., Schnieder, T., 2012. Prevalence of endoparasites in stray and fostered dogs and cats in Northern Germany. *Parasitol Res* 111, 849-857

Bourguinat, C., Keller, K., Bhan, A., Peregrine, A., Geary, T., Prichard, R., 2011a. Macrocytic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol* 181, 388-392.

Bourguinat, C., Keller, K., Blagburn, B., Schenker, R., Geary, T.G., Prichard, R.K., 2011b. Correlation between loss of efficacy of macrocyclic lactone heartworm anthelmintics and P-glycoprotein genotype. *Vet Parasitol* 176, 374-381.

- Bowman, D.D., 2012. Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasit Vectors* 5, 138
- Bowman, D.D., Mannella, C., 2011. Macrocyclic lactones and *Dirofilaria immitis* microfilariae. *Top Companion Anim Med* 26, 160-172.
- Cima, G., 2013a. Heartworm preventive resistance is real. *J Am Vet Med Assoc* 243, 1230.
- Deplazes, P., Eckert, J., Samson-Himmelstjerna, v., Zahner, H. 2013, *Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin* (Stuttgart, Enke Verlag).
- Geary, T.G., Bourguinat, C., Prichard, R.K., 2011. Evidence for macrocyclic lactone anthelmintic resistance in *Dirofilaria immitis*. *Top Companion Anim Med* 26, 186-192.
- Kopp, S.R., Coleman, G.T., McCarthy, J.S., Kotze, A.C., 2008a. Application of in vitro anthelmintic sensitivity assays to canine parasitology: detecting resistance to pyrantel in *Ancylostoma caninum*. *Vet Parasitol* 152, 284-293.
- Kopp, S.R., Kotze, A.C., McCarthy, J.S., Traub, R.J., Coleman, G.T., 2008b. Pyrantel in small animal medicine: 30 years on. *Vet J* 178, 177184.
- Overgaaauw, P.A., 1997. Aspects of *Toxocara* epidemiology: toxocarosis in dogs and cats. *Crit Rev Microbiol* 23, 233-251.
- Pulaski, C.N., Malone, J.B., Bourguinat, C., Prichard, R., Geary, T., Ward, D., Klei, T.R., Guidry, T., Smith, G., Delcambre, B., Bova, J., Pepping, J., Carmichael, J., Schenker, R., Pariaut, R., 2014. Establishment of macrocyclic lactone resistant *Dirofilaria immitis* isolates in experimentally infected laboratory dogs. *Parasit Vectors* 7, 494.
- Thompson, R.C., Roberts, M.G., 2001. Does pet helminth prophylaxis increase the rate of selection for drug resistance? *Trends Parasitol* 17, 576-578.
- Wolstenholme, A.J., Evans, C.C., Jimenez, P.D., Moorhead, A.R., 2015. The emergence of macrocyclic lactone resistance in the canine heartworm, *Dirofilaria immitis*. *Parasitology* 142, 1249-1259.