

Feline infektiöse Peritonitis (FIP) – ein Update



Bildquelle: Dr. Eva-Maria Wittauer

Die feline infektiöse Peritonitis (FIP) entwickeln ca. 1 – 3% (1) bzw. 5 – 12% (2, 3) der Katzen, die sich mit dem feline enteralen Coronavirus (FECV) infizieren. Mit dem feline Coronavirus (FCoV) werden das FECV und seine mutierte Form – das feline infektiöse Peritonitis-Virus (FIPV) – zusammengefasst.

Bis heute sind noch nicht alle Schritte der Pathogenese der FIP geklärt und der Weg zur Diagnose ist nur durch invasive Methoden oder unter Einbeziehung von mehreren Labortests möglich, v.a. bei der nicht effusiven bzw. trockenen Form der FIP.

Epidemiologie und Ausscheidung FECV

Das FCoV kann weltweit in sehr vielen Haushalten (4) oder Tierheimen nachgewiesen werden, besonders Mehrkatzenhaushalte sind betroffen (2, 5). Katzen, die jünger als 12 Monate sind, haben eine 2,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, FECV über den Kot auszuscheiden als Katzen in einem Alter von 1 – 5 Jahren (4). Die Mehrheit der Katzen infiziert sich in einem Alter von 6 – 10 Wochen (meist über das Muttertier). Die fäkale Ausscheidung erfolgt i.d.R. nicht vor der 9. Lebenswoche, eine Ausscheidung ab der 4. Lebenswoche ist

jedoch auch nachgewiesen worden (4). FECV kann über einen Zeitraum von 18 Monaten nach der Infektion über den Kot verbreitet werden. Allgemein werden nach der Infektion ca. 10 – 13% der Katzen zu Dauerausscheidern (chronische Virusausscheidung), 70 – 80% der Katzen haben eine transiente Infektion, d.h. sie sind intermittierende Ausscheider, 5 – 10% der Katzen entwickeln eine Resistenz (1, 6). Katzen, die Dauerausscheider von FECV sind, dienen zwar der Verbreitung des Virus innerhalb der Katzenpopulation, scheinen selbst aber seltener eine FIP zu entwickeln (1).

Mutation des FCoV

Generell haben RNA-Viren ein sehr großes Genom und ihre Polymerase neigt bei der Virusreplikation zu Ablesefehlern, daher haben diese allgemein eine höhere Wahrscheinlichkeit zu mutieren (5).

Nach aktuellem Wissensstand unterscheiden sich die Aminosäuresequenzen von mutierten (FIPV) und nicht mutierten (FECV) Stämmen des FCoV nur in sehr wenigen einzelnen Sequenzpositionen (2). Diese wenigen Veränderungen der Aminosäuresequenz können trotzdem zum Wechsel des Zelltropismus des FCoV führen. Dabei wird davon ausgegangen, dass das FIPV nicht wie das FECV in die Enterozyten des Darms, sondern in Makrophagen und Monozyten eindringt und sich dort vermehrt. Dadurch wird es nach der Mutation nicht mehr über den Kot ausgeschieden. Folglich kann eine an FIP erkrankte Katze das mutierte Virus nicht an andere Katzen weitergeben.

Es ist bisher noch keine Mutation bekannt, die bei Infektion zuverlässig eine FIP hervorruft. Es werden vier Regionen für mögliche Genmutationen des FCoV vermutet, die ursprünglich für die Änderungen des Zelltropismus des Virus sind. Hierzu gehören unter anderem das offene Leseraster (ORF) „3a-c ORF“ (die Bedeutung der Mutation ist noch ungeklärt; ein Virus mit Mutation in diesem Sequenzbereich wird nicht mehr über den Kot ausgeschieden), das „7a-b ORF“ (die Bedeutung der Mutation ist noch ungeklärt; sie wird aber diskontinuierlich in Fällen von FIP nachgewiesen), das M-Gen (welches zuständig für ein Membranprotein des Virus ist) und weiterhin das S-Gen für das sogenannte „Spike-Protein“ (dieses

Protein ist verantwortlich für die Fähigkeit des Virus in die Zellen „einzutreten“) (5). Der Hauptfokus der Forschung liegt derzeit auf dem Mutationsnachweis des Spike-Proteins, da hier der Hauptgrund für den Wechsel des Zelltropismus vermutet wird. So konnte zwar in 91% der Gewebeproben von Katzen mit klinischer FIP eine Mutation im Spike-Protein gefunden werden, andererseits hatten 9% der Katzen mit klinischer FIP keine Mutation im Spike-Protein. Zudem konnte in 89% der Gewebeproben von Katzen, die kein klinisches Bild einer FIP zeigten, ebenfalls eine Mutation im Spike-Protein nachgewiesen werden (3). Daher wurde geschlossen, dass eine Mutation im Spike-Protein viel eher als ein Marker für systemische Virusverbreitung als für die gesicherte Diagnostik einer FIP verwendet werden kann (3, 7). Eine negative PCR auf Mutationen muss kritisch beurteilt werden, da trotzdem eine Mutation des FCoVs vorliegen kann. Eine Ursache könnte sein, dass die Mutation an einer anderen Sequenzstelle liegt oder gerade nicht im eingesandten Material vorhanden ist. Ebenso kritisch muss die positive PCR auf Mutationen bewertet werden, da, wie oben beschrieben, auch Katzen ohne klinische Erkrankung eine FCoV-Mutation tragen können. Andere Studien vermuten, dass mehrere Mutationen vorliegen müssen, damit die Katze das klinische Bild der FIP entwickelt (5). Demnach sind die genauen Mutationsmechanismen und deren Auswirkungen, die zur FIP führen, und schließlich auch der Nutzen sowie die Art und Weise des Mutationsnachweises nicht zur Gänze geklärt.

Risikofaktoren für die Entwicklung der FIP

In der Literatur sind verschiedene Risikofaktoren beschrieben, die mit der Entwicklung der FIP zusammenhängen können. Als weitestgehend gesichert gilt das Alter der Katze. So haben Katzen, die jünger als 2 Jahre sind, das höchste Risiko an FIP zu erkranken (4, 5). Danach scheint das Risiko für FIP, v.a. für die trockene Form, erst wieder im höheren Alter der Tiere zu steigen (6). Ein weiterer sicherer Einflussfaktor ist Stress in jeglicher Form, z.B. Besitzerwechsel, Verbringung ins Tierheim, Operationen oder Hierarchieänderungen. Weiterhin kommen viele

FIP-erkrankte Katzen aus Haushalten mit hoher Besatzdichte (5). Studien zufolge steigt die Ausscheidung von FECV im Kot der Katze nach dem Wechsel des Wohnorts (Besitzerwechsel oder Tierheim) um das 10-Fache – in manchen Katzen sogar bis zum 10^6 -fachen Wert an (1). Unkastrierte Kater haben ein höheres Risiko, kastrierte Katzen hingegen haben eine geringere Wahrscheinlichkeit FIP zu entwickeln (6). Weiterhin wird ein genetischer Einflussfaktor, genauer die Anzahl der Allele, die für das feline Leukozyten-Antigen (FLA) kodieren, und die bei verschiedenen Rassen unterschiedlich sein soll, diskutiert. So sollen Burmesen weniger Allele haben, im Unterschied zu anderen Rassen (1). Hieraus könnte sich eine geringere Diversität des FLAs ergeben und folglich könnten diese Katzen eine schlechtere immunologische Abwehr entwickeln (1). Allerdings liegen im Bereich der rasseabhängigen FIP-Erkrankungen unterschiedlichste Studien vor, die zum Teil widersprüchliche Aussagen über die gleichen Rassen machen oder in denen eine Rasseabhängigkeit nicht repliziert werden konnte (1, 4, 6).

Die Theorie, dass das Interferon- γ -Gen und dessen Varianten mit dem Risiko der FIP-Erkrankung assoziiert sind, konnte bis jetzt nicht bestätigt werden (4).

Diagnose der FIP

Bisher bleibt der Goldstandard des FIP-Nachweises die Anfärbung des viralen Antigens innerhalb von Makrophagen, die von pyogranulomatösen Gewebläsionen umgeben sind, mittels histopathologischer bzw. immunhistochemischer Untersuchung (7). Der hohen Sicherheit dieser Methode steht leider die ebenso hohe Invasivität für die Gewinnung von Gewebeproben gegenüber.

Als weiterer Diagnosebaustein kann eine PCR zum Nachweis des FCoV durchgeführt werden (i.d.R. hat die Real-Time-PCR aus Flüssigkeit von Körperhöhlenergüssen die höchste Sensitivität). Nach aktuellen Erkenntnissen haben alle Flüssigkeits- oder Gewebeproben, die eine positive PCR auf Mutationen aufweisen, auch eine positive FCoV-PCR (3, 7). Da bei der FIP-Erkrankung durch die Mutation des Virus kein FECV mehr über den Kot ausgeschieden wird bzw. da eine Katze sich trotz FIP-Erkrankung

mit unmutierten FCoV gleichzeitig reinfizieren kann (7), ist eine FCoV-PCR aus Fäzesproben wenig hilfreich bei der Diagnosestellung. Generell ist das Ergebnis der FCoV-PCR immer im Zusammenhang mit den Ergebnissen weiterer Tests zu beurteilen. So bleiben unter anderem die Rivalta-Probe, die Serumproteinelektrophorese, die Zytologie des Liquor oder des Körperhöhlenergusses sowie gegebenenfalls eine Ultraschalluntersuchung weiterhin wichtige Bausteine für die Diagnose der FIP (1, 6).

Diagnose FECV-(Nicht-)Ausscheider

Bei der Ermittlung von chronischen und intermittierenden Ausscheidern muss beachtet werden, dass nach einer Erstinfektion mit FECV das Virus über 18 Monate lang ausgeschieden werden kann. Daher kann die FCoV-PCR über einen langen Zeitraum positiv ausfallen, ohne dass die Katze zwangsläufig ein Dauerausscheider sein muss.

Es gibt keine einheitliche Empfehlung darüber, wie lang der Untersuchungszeitraum sein soll (d.h. in welchem Zeitintervall wiederholt FCoV-PCR-Tests aus dem Kot durchgeführt werden sollen), über den die Katze als Nicht-Ausscheider zu identifizieren ist. So kann man hierzu verschiedene Angaben von über 5 – 30 Tage (4), mindestens 5 Monate (6) oder sogar 9 Monate (1) finden.

Tendenziell gilt natürlich: Je länger der gewählte Zeitraum ist, umso sicherer ist der Status des Tieres.

Therapie

Bislang existiert keine Therapieoption, um den letalen Ausgang der FIP abzuwenden. Es gibt nur wenige Daten zu Therapieversuchen mit z.B. Kortikosteroiden, Chlorambucil und Cyclophosphamid, Immunostimulator Polyprenyl oder Pentoxifylline (6). Weiterhin fehlen zu vielen Medikamenten geeignete Kontrollstudien oder eine adäquate Fallzahl (6).

Als hoffnungsvollste Therapieoption ist derzeit ein kleines Molekül der Gruppe der Nukleosidanaloga, das GS-441524, in der Diskussion. Als Wirkmechanismus ist beschrieben, dass dieses Molekül als alternatives Substrat in die RNA-Kette des Virus bei der Replikation ein-

gebaut wird und hiermit die Verlängerung der RNA-Kette gestoppt wird, da keine weiteren Ribonukleinsäuren angesetzt werden können. Nach ersten Studien können auch geeignete Wirkspiegel in der Augenkammer und dem Liquor erzielt werden. *In vitro* und nach ersten Infektionsversuchen scheint eine tägliche subkutane Injektion von GS-441524 die klinische Symptomatik einer FIP-Erkrankung zu verringern, das Allgemeinbefinden der Katzen zu verbessern und die Lebenszeit nach Diagnosestellung um 8 bis 17 Monate deutlich zu erhöhen (8, 9).

Prävention

Die beste und einzig sichere Prävention der FIP ist zu verhindern, dass sich die Katze mit FCoV infiziert.

Soll nach dem Exitus einer Katze eine neue FCoV-negative Katze in den Haushalt geholt werden, sollte damit im optimalen Fall 3 Monate gewartet werden, um zu garantieren, dass das eventuell verbliebene FCoV im Haushalt die Infektiosität verloren hat (6). FCoV kann über mindestens 7 Wochen lang in trockener Umgebung infektiös bleiben. Das Virus ist jedoch empfindlich gegenüber fast allen herkömmlichen Detergenzien. Bleiche wird als besonders geeignet beschrieben (1).

Eine weitere Empfehlung zur Verringerung der Viruslast ist die tägliche Reinigung der Katzen-toiletten; wenn möglich sollten die Toiletten in anderen Räumen als die Futter- und Wassernäpfe stehen (6).

Nach neuesten Untersuchungen kann die Wahl der Katzenstreu dazu beitragen die Viruslast bzw. die Virustransmission zu verringern. Demnach zeigen Katzenstreuvarianten, deren Ausgangsmaterial auf Tonmineral basiert, *in vitro* eine Verhinderung der Infektion von Zellen mit FECV und senken den Virustiter (10). Diese Ergebnisse werden aber eher einer Virusbindungskapazität (da Tonmineral i.d.R. Proteine und Fette bindet), als einer Virusneutralisationskapazität zugesprochen (10). Fraglich ist, ob diese Virusbindungseigenschaft auch zur vollen Wirkung kommt, wenn eine Katze Fäkalien nicht komplett mit Katzenstreu bedeckt. Katzenstreuvarianten, deren Ausgangsmaterial auf Sägespänen basieren, scheinen keinerlei Virusbindungs- oder Virusneutralisationseigenschaften zu besitzen. Für

die Ermittlung der Wirkungseffizienz müssen noch weitere Feldstudien durchgeführt werden (10).

Möglicherweise kann eine angepasste Fütterung, d.h. eine Reduzierung der ungesättigten Fettsäuren und eine Reduzierung des Omega-6 zu Omega-3-Verhältnisses dazu beitragen, dass das Milieu im Darm bzw. im Tier weniger proinflammatorisch ist. Herrschen weniger proinflammatorische Bedingungen im Tier, zeigen die Monozyten und Makrophagen eine geringere Tendenz zur Adhärenz bzw. Migration, sodass der Kontakt zwischen Virus und Immunzellen und somit ein eventuelles Eindringen und Virusreplikation in Monozyten oder Makrophagen sinkt (1).

Dr. med. vet. Eva-Maria Wittauer

Literaturverzeichnis

- 1 Addie, D.D. (2012): Feline Coronavirus Infections. In: Greene CE (Hrsg.), Infectious diseases of the Dog and Cat. 4th ed., St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders, 92–108.
- 2 McKay, L.A., Meachem, M., Snead, E., Brannen, T., Mutlow, N., Ruelle, L., Davies, J.L., v.d.Meer, F.: Prevalence and mutation analysis of the spike protein in feline enteric coronavirus and feline infectious peritonitis detected in household and shelter cats in western Canada. *Can J Vet Res* 2020, 84(1):18-23.
- 3 Porter, E., Tasker, S., Day, M.J., Harley, R., Kipar, A., Siddell, S.G., Helps, C.R.: Amino acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systemic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. *Veterinary Research* 2014, 45(1):49.
- 4 Klein-Richers, U., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Unterer, S., Bergmann, M., Rieger A., Leutenegger, C., Pantchev, N., Balzer, J., Felten, S.: Prevalence of Feline Coronavirus Shedding in German Catteries and Associated Risk Factors. *Viruses* 2020, 12, 1000.
- 5 Kennedy, M.A.: Feline Infectious Peritonitis: Update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment. *Vet Clin Small Anim* 2020, 50(5): 1001-1011.
- 6 Hsieh, B., Burney, D.P.: Feline Infectious Peritonitis. *Cliniciansbrief.com*, 2014.
- 7 Emmeler, L., Felten, S., Matiasek, K., Balzer, H.J., Pantchev, N., Leutenegger, C., Hartmann, K.: Feline coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2020, 22(8): 791-799.
- 8 Murphy, B.G., Perron, M., Murakami E., Bauer, K., Park, Y., Eckstrand, C., Liepnieks, M., Pedersen, N.C.: The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. 2018, 219: 226-233.
- 9 Pedersen, N.C., Perron, M., Bannasch, M., Montgomery, E., Murakami, E., Liepnieks, M., Liu, H.: Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. 2019, 21(4): 271-281.
- 10 Addie, D., Houe, L., Maitland, K., Passantino, G., Decaro, N.: Effect of cat litters on feline coronavirus infection of cell culture and cats. 2020, 22(4): 350-357.