

CANIENE HERPESVIRUS INFECTIES

S. Van Gucht, H. Nauwynck, M. Pensaert

Laboratorium voor Virologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België
steven.vangucht@rug.ac.be

SAMENVATTING

Het caniene herpesvirus wordt vooral geassocieerd met neonatale sterfte en in mindere mate met vruchtbaarheidproblemen. Het is een sterk verspreid virus met latentie als belangrijke eigenschap. De bestrijding van dergelijke infecties is niet eenvoudig. In dit literatuuroverzicht worden achtereenvolgens viruseigenschappen, epizoötiologie, pathogenese, pathologie, kliniek, diagnose, behandeling en preventie besproken.

INLEIDING

Herpesvirussen komen ubiquitair voor, worden voornamelijk overgedragen door direct contact of langs respiratoire weg en hebben als belangrijke eigenschap dat ze latent aanwezig kunnen blijven in de gastheer. De meeste diersoorten zijn gastheer van tenminste één herpesvirus (van Oirschot, 1994). Het caniene herpesvirus 1 (CHV1) werd voor het eerst geïsoleerd in 1964 uit gestorven pups en gekarakteriseerd in 1965 door 3 onafhankelijke onderzoeksgroepen. Tot op vandaag wordt slechts één serotype (CHV1) onderkend (Carmichael *et al.*, 1965a en b; Spertzel *et al.*, 1965; Stewart *et al.*, 1965).

Meestal wordt aangenomen dat, behalve één enkele uitbraak in kennels met hoge neonatale mortaliteit, het belang van het virus eerder beperkt is. Wegens het beperkt aantal uitbraken is het nooit gekomen tot commercialisering van een vaccin. De laatste jaren is er echter opnieuw belangstelling voor het virus zowel op diergeneeskundig als op moleculair vlak. Dit heeft te maken met twee factoren: enerzijds de verrassend hoge prevalentie die gevonden werd in enkele recente studies en anderzijds het mogelijk gebruik van CHV1 als vectorvaccin (Xuan *et al.*, 1998; Nishikawa *et al.*, 2000).

In dit literatuuroverzicht worden achtereenvolgens viruseigenschappen, epizoötiologie, pathogenese, pathologie, kliniek, diagnose, behandeling en preventie besproken.

VIRUSEIGENSCHAPPEN

Het CHV1 is een alfaherpesvirus. Uit de analyse van het genoom kon men afleiden dat het CHV1 behoort tot het genus *Varicellovirus* en genetisch het meest verwant is aan het equine herpesvirus 1, suid herpesvirus 1 en feliene herpesvirus 1 (Remond *et al.*, 1996). Zowel structureel als genetisch vertoont het CHV1 grote gelijkenissen met andere alfaherpesvirussen. Het virion heeft een diameter die varieert van 120 tot 200 nm. Het genetisch materiaal zit vervaardigd in één molecuule lineair dubbelstrengig DNA. Het kapsied (dit is de eiwitmantel die het DNA omgeeft en beschermt) heeft een diameter van 100-110 nm, bezit een icosahedrale symmetrie en is opgebouwd uit 162 holle capsomeren. Het tegument bestaat uit globulaire eiwitten die rond het kapsied liggen. Het virus wordt omgeven door een enveloppe, waarin glycoproteïnen ingebed liggen.

Het CHV1 is gevoelig voor detergenten, zoals chloroform en ether. Verder wordt het virus ook geïnactiveerd door quaternaire ammoniumverbindingen, chloramine, fenolderivaten en formaldehyde. Het virus is thermolabiel en blijft enkel stabiel bij een pH tussen 6,5 en 7,6 (Carmichael *et al.*, 1965b).

EPIZOÖTIOLOGIE

Het CHV1 is wereldwijd verspreid (Kakuk en Conner, 1970). Uit de meeste studies blijkt dat het aantal

positieve dieren beduidend hoger ligt in kennels dan bij particulieren. Uit enkele studies blijkt er tevens een verband te bestaan tussen het voorkomen van positieve dieren en neonatale sterfte in kennels (Engels *et al.*, 1980).

Oorspronkelijk werd voor serologisch onderzoek een seroneutralisatietest (SN-test) gebruikt zonder, en nadien met toevoeging van complement (Carmichael, 1970). Later werden ook ELISA's (enzyme-linked immunosorbent assays) ontwikkeld die een stuk gevoeliger bleken te zijn dan de klassieke SN-testen (Takumi *et al.*, 1989; Rijsewijk *et al.*, 1999).

Studies uitgevoerd in de jaren '70 met SN-testen zonder complement, gaven een prevalentie aan tussen 1 en 12% bij particuliere honden. In kennels varieerde de prevalentie tussen 12 en 39% (Fulton *et al.*, 1974; Bibrack en Schaudinn, 1976; Osterhaus *et al.*, 1977; Schwes *et al.*, 1980; Engels *et al.*, 1980). Recente studies met de meer gevoelige SN-test of met ELISA gaven een aanzienlijk hogere prevalentie met als uitschieter een Engelse studie waar 76-88% van de honden positief bleek. Het ging om particulier gehouden honden die om diverse redenen werden aangeboden op de veterinaire kliniek van de Universiteit van Cambridge (Reading en Field, 1998).

Een aantal studies toont een merkbaar hogere prevalentie in probleemkennels, maar geen enkele auteur verduidelijkt wat precies verstaan wordt onder het begrip "probleemkennel". Engels *et al.* (1980) vonden in 4 probleemkennels een prevalentie die varieerde van 17 tot 100%. Bibrack en Schaudinn (1976) konden antistoffen aantonen op 17 van 43 probleemkennels met puppysterfte en in deze 17 kennels was gemiddeld 83,3% van de honden positief. In een populatie van 66 honden met fertiliteitsproblemen was 41% positief en vond men een relatie tussen het aantal positieve dieren en de leeftijd. Binnen deze groep bleek slechts 7% van de dieren jonger dan twee jaar positief, terwijl in de leeftijdscategorie van 4 tot 6 jaar 72% van de honden positief bleek. Een mogelijke verklaring was dat deze laatste groep reeds meerdere seksuele contacten had gehad met een verhoogde kans op contact met het virus (Lacheretz en Cognard, 1998). Reading en Field (1998) vonden daarentegen geen enkel verband tussen het aantal positieve dieren en de leeftijd.

Virusoverdracht kan zowel verticaal als horizontaal geschieden. Het virus is labiel in de omgeving en wordt snel geïnactiveerd door zonlicht, droogte en warmte. Vandaar dat horizontale overdracht voorna-

melijk door direct contact geschiedt. Tijdens passage doorheen het geboortekanaal of postpartum, kunnen neonati oronasal geïnfecteerd worden, hetzij door contact met vaginale secreties, hetzij door contact met nasale secreties van de moeder. Tevens kunnen geïnfecteerde pups hun nestgenoten besmetten via de meeste secreties en excreties (tranen, speeksel, hoestdruppels, urine, faeces,...) (Poulet en Dubourget, 1993). Transplacentaire overdracht werd aangetoond tijdens het tweede en het derde trimester van de dracht met foetale sterfte, mummificatie, abortus, dood- of vroeggeboorte tot gevolg (Hashimoto en Hirai, 1986). Poste en King (1971) beschreven dat in een kennel vernerische overdracht plaatsgreep.

PATHOGENESE

Het verloop van een infectie met CHV1 hangt af van drie belangrijke factoren: leeftijd, lichaamstemperatuur en immuunstatus (Poulet en Dubourget, 1993). Experimentele infectie, vóór de leeftijd van 8 dagen, veroorzaakt 100% mortaliteit. Pups geïnoculeerd op 8 dagen ouderdom, worden wel ziek, maar slechts 25% sterft (Kakuk en Conner, 1970). Bij oudere pups en volwassen honden treedt slechts een milde rinofaryngitis op. Bij een goede immuunrespons kan een dergelijke infectie gelokaliseerd blijven met eliminatie van het virus of een latente infectie tot gevolg. Het verloop van een infectie is dus duidelijk leeftijdgebonden. De verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van een gegeneraliseerde infectie met meestal fatale afloop zou te maken hebben met de gebrekkige thermoregulatie bij neonati. Thermoregulatie bij neonati wordt gekenmerkt door een lage, maar vooral ook onstabiele lichaamstemperatuur en een onvermogen tot koortsreactie. Bij pups van 24 uren oud is een lichaamstemperatuur van 35,5°C normaal, op de zevende levensdag is dit 38°C en tegen de vierde week 38,5°C (Blunden, 1991). Het CHV1 vermeerderd optimaal bij een temperatuur van 35 tot 36°C. Samen met een onderdrukte cellulaire immuniteit bij een lichaamstemperatuur lager dan 37,5°C verklaart dit de gevoeligheid van neonati voor een gegeneraliseerde infectie (Carmichael, 1970). Maternale antistoffen kunnen pups beschermen tegen ziekte, maar niet tegen infectie. Een teef met een SN-titer van 4 kan haar pups beschermen via het colostrum als deze oronasal of zelfs intraperitoneaal geïnoculeerd worden met 10⁵ TCID₅₀ virus (Carmichael, 1970).

Een systemische infectie bij pups verloopt als volgt. Na oronasale infectie vermeerderd het virus

eerst ter hoogte van de nasofaryngeale mucosa en tonsillen. Daarna verspreidt het virus zich via lymfocyten en monocytten in het bloed. De vierde dag na infectie vindt een secundaire replicatie plaats in de cellen van het monomorfonucleair fagocyterend systeem (lymfeknopen en milt) resulterend in lymfoïde necrose. Vervolgens spreidt het virus via het bloed naar zowat alle organen met het optreden van multipole hemorrhagische necrosehaarden. De hoogste virustiters worden gevonden in de bijniere, nieren, lever, longen en milt. De multifocale bloedingen zouden verklaard kunnen worden door de duidelijke trombocytopenie die optreedt gedurende de infectie. De meest waarschijnlijke verklaring voor deze trombocytopenie is gedissemineerde intravasculaire stolling die volgt uit de diffuse vasculitis met aantasting van het endotheel en uit de weefselnecrose. Alhoewel meestal ook meningo-encefalitis optreedt, sterven deze pups gewoonlijk vóór het verschijnen van neurologische symptomen. Bij overlevende pups kunnen echter wel letsels blijven bestaan in het centraal zenuwstelsel (Carmichael en Greene, 1990). Invasie van het centraal zenuwstelsel zou voornamelijk hematogeen via monomorfonucleaire cellen gebeuren, alhoewel verspreiding via de zenuwen waarschijnlijk ook mogelijk is, aangezien het virus in de trigeminale en lumbosacrale ganglia werd aangetoond (Percy *et al.*, 1970; Burr *et al.*, 1996).

Dat de genitale mucosa ook als intredepoot kan dienen, blijkt onder andere uit het experiment van Hill en Maré (1974). Na intrapreputiale of intravaginale inoculatie bij volwassen honden waren zij soms in staat het virus te isoleren uit nasofarynx, conjunctiva en tonsillen. In een recent experiment konden Miyoshi *et al.* (1999) geen virus isoleren uit de vagina na intranasale en zelfs intraveneuze inoculatie. Merkwaaardig genoeg kon wel infectieus virus aangetoond worden in de neus na intravaginale inoculatie met hetzelfde virus. Dezelfde onderzoekers postulieren dat infectie van de trigeminale en lumbosacrale ganglia uitsluitend via sensibele zenuwvezels gebeurt na infectie van respectievelijk het neusepitheel en het vaginaal epitheel.

Na intravaginale en intraveneuze inoculatie van drachtige teven kon men placentitis en transplacentaire overdracht aantonen (Hashimoto en Hirai, 1981; Hashimoto *et al.*, 1982). Infectie van de foeti werd vastgesteld gedurende het tweede en het derde trimester van de dracht, zowel na experimentele inoculatie als na natuurlijke infectie (Hashimoto en Hirai, 1986). Er kon virus geïsoleerd worden uit verschillende organen (lever, longen, nier en milt) van de foeti en

uit de placenta (Hashimoto *et al.*, 1982). De letsels die worden teruggevonden in de placenta, zowel na natuurlijke als na experimentele infectie, tonen duidelijk het belang aan van virusgeïnduceerde vasculitis in de transplacentaire overdracht van CHV1. Er werd nog niet onderzocht of transuteriene overdracht van het virus ook in het eerste trimester van de dracht mogelijk is.

Net zoals bij andere leden van de *alfaherpesvirinae* blijkt latentie een belangrijke eigenschap te zijn van het caniene herpesvirus. Reactivatie en reëxcretie van latent virus kunnen optreden bij stresstoestanden en bij het toedienen van immunosuppressiva, maar worden ook beschreven bij pro-oestrus en oestrus door het progesteroneffect (Poulet en Dubourget, 1993). Tijdens de pro-oestrus kan er bij teven reactivatie van latent virus optreden bij het verschijnen van papulovesiculaire letsels ter hoogte van vagina en vulva en bij reëxcretie van het virus (Poste en King, 1971). Zes maanden na natuurlijke infectie en drie maanden na experimentele infectie kon virusreactivatie worden opgewekt door het toedienen van een hoge dosis prednisolone (Okuda *et al.*, 1993b). Binnen 1 tot 2 weken na de prednisolone toediening kon er virus geïsoleerd worden gedurende 1 tot 3 weken uit nasale, orale, oculaire, vaginale en preputiale swabs. Uit de nasale secreties werd het meest frequent en aan de hoogste titer ($10^{1.5}$ tot $10^{10.5}$ TCID₅₀/0,1ml) virus geïsoleerd. Met behulp van de polymerase kettingreactie en in situ hybridisatie werd latent virus gedetecteerd in het ganglion trigeminale, ganglion lumbosacrale, de tonsillen, de parotisspeekselklier, de lymfeknopen en de lever. Latent virus werd dus teruggevonden, zowel in neuraal als lymfoïd weefsel. In 24 at random onderzochte bloedstalen kon daarentegen geen virus aangetoond worden in de leukocyten met de polymerase kettingreactie (Burr *et al.*, 1996; Miyoshi *et al.*, 1999).

Vaak vermeldt men in de literatuur dat problemen met CHV1 zich maar éénmaal voordoen, doordat de teef daarna beschermd zou worden door de opgebouwde immuniteit (Appel, 1987; Carmichael en Greene, 1990). Het is echter niet ondenkbaar dat na verloop van tijd de immuniteit afzwakt en virusreactivatie optreedt met eventueel opnieuw het optreden van vruchtbaarheidsproblemen of neonatale sterfte. Het al dan niet fokken met een seropositief dier blijft aldus een discussiepunt.

PATHOLOGIE

Pups gestorven aan een CHV1-infectie vertonen op sectie een typisch beeld. Gedissemineerde focale

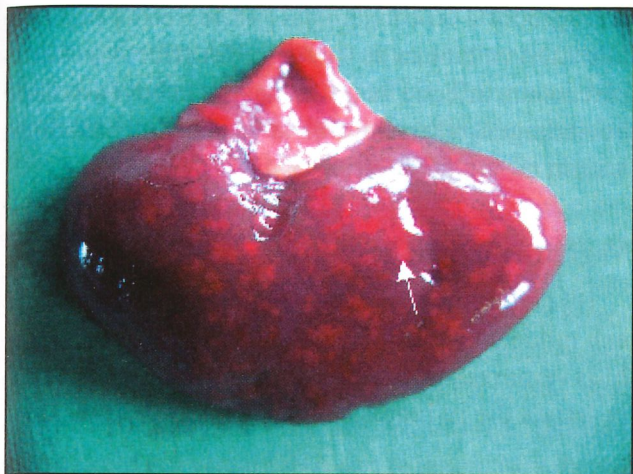


Fig. 1. Nier met subcapsulaire bloedingen.

necrosehaarden omringd door bloedingen worden teruggevonden in bijna alle organen (vooral nieren, lever, longen en darmen). Het uitzicht van de nieren is pathognomonisch, namelijk subcapsulaire bloedingen die zich scherp aftekenen ten opzichte van het omgevende bleke nierweefsel (Figuur 1). Op longitudinale snede zijn deze bloedingen zichtbaar over de hele niercortex. Het wigvormig uitzicht van deze letsels kan verklaard worden door de primaire aantasting met fibrinoïde necrose van de interlobulaire arteriae (Yamamura *et al.*, 1992). De longen zijn gestuwd met bloederig vocht in de bronchen en trachea. Meestal worden ook een vergrote milt en een veralgemeende lymfadenopathie waargenomen. Serohemorragisch vocht kan aanwezig zijn in de lichaamsholten. Het microscopisch beeld wordt gekarakteriseerd door foci van perivasculaire necrose. Intranucleaire acidofiele of basofiele inclusielichaampjes zijn zelden te zien (Kakuk en Conner, 1970; Carmichael en Greene, 1990). Bij neonati die een acute infectie overleefd hebben, worden 16 dagen later nog steeds letsels gevonden ter hoogte van nieren, longen en hersenen (focale granulomateuze encefalitis). Sommige pups vertonen dysplasie van het cerebellum en de retina (Percy *et al.*, 1971). Experimentele infectie van oudere pups (3 tot 12 weken) veroorzaakte milde letsels beperkt tot hyperemie van conchae en farynx (Appel, 1987).

Multifocale necrosehaarden in de placenta worden beschreven na experimentele infectie van drachtige teven (Hashimoto *et al.*, 1982).

Ter hoogte van vagina- en penismucosa kan het virus papulovesiculaire letsels (2 tot 3 mm) veroorzaken. Deze letsels zijn eerst vesiculair door degeneratie en acantholyse van het epitheel en krijgen daarna

het uitzicht van pokken. In één publicatie wordt melding gemaakt van een ander type letsel (Hill en Maré, 1974). Na experimentele intragenitale infectie met een respiratoir isolaat werden multipole lymfoïde nodules, petechiën en submucosale bloedingen waargenomen ter hoogte van de genitale mucosae. Waarom er een verschil is tussen natuurlijke letsels, zoals beschreven in twee kennels door Poste en King (1971) en de experimenteel geïnduceerde letsels is niet gekend. Een mogelijke verklaring kan liggen in het feit dat er verschillen bestaan tussen genitale en respiratoire isolaten.

KLINIEK

Het CHV1 wordt geassocieerd met een aantal klinische syndromen: in de eerste plaats met neonatale sterfte en in mindere mate met vruchtbaarheidsproblemen. Het virus kan letsels veroorzaken ter hoogte van de uitwendige genitalia en zou een rol spelen in het kennelhoestsyndroom. Soms wordt het CHV1 geassocieerd met conjunctivitis of meer ernstige oogandoeningen, maar daar wordt hier verder niet op ingegaan.

Neonatale sterfte

Sterfte door CHV1 treedt op tot de leeftijd van 3 weken (Carmichael *et al.*, 1965a). Vooral pups jonger dan 1 week zijn erg gevoelig; pups ouder dan 2 weken zijn reeds vrij resistent en ontwikkelen over het algemeen milde symptomen (Kakuk en Conner, 1970).

De incubatie duurt 4 tot 6 dagen. De teef verkeert in goede gezondheid en lacteert normaal. Het merendeel van de aangetaste pups sterft binnen 24 tot 48 uren, sommige zonder voorafgaande symptomen. Meestal worden echter volgende symptomen waargenomen:

- ◆ anorexie, lusteloosheid
- ◆ continu schreeuwen, abdominale pijn
- ◆ speekselen, braken, sereuze neusuitvloeï
- ◆ zachte grijsgele of groene faeces die eventueel waterig kunnen worden
- ◆ subcutaan oedeem, erytheem van de liesstreek
- ◆ dyspnee en naar het einde toe fietsbewegingen van de ledematen en opisthotonus (Cornwell en Wright, 1969)

Aangetaste pups hebben een subnormale lichaamstemperatuur (Carmichael *et al.*, 1965a). Als enige con-

stante hematologische parameter wordt een erge trombocytopenie waargenomen die aan de basis ligt van de gedissemineerde bloedingen. Neutropenie en erythropenie worden minder vaak gezien (Kakuk en Conner, 1970). Morbiditeit en mortaliteit zijn hoog. De zeldzame pups die een gegeneraliseerde infectie overleven, vertonen dikwijls blijvende neurologische afwijkingen, zoals ataxie, amaurose, dit is blindheid zonder zichtbare afwijkingen aan het oog, en cerebello-vestibulaire letsels (Huxsoll en Hemelt, 1970). Wanneer pups ouder dan twee weken blootgesteld worden aan het virus, zijn de symptomen meestal beperkt tot een milde rinitis en faryngitis (Cornwell en Wright, 1969). Bibrack (1975) vermeldt het CHV1 als één van de hoofdoorzaken van het zogenaamde "fading puppy" syndroom.

Vruchtbaarheidsproblemen

In tegenstelling tot voorgaand syndroom is de rol van het CHV1 bij vruchtbaarheidsproblemen minder omschreven en onderzocht. Abortus, mummificatie en doodgeboorte konden duidelijk na experimentele of natuurlijke infectie vastgesteld worden. De associatie tussen infertiliteit en CHV1 daarentegen blijft eerder subjectief. Een dergelijk verband wordt slechts in één enkele studie uit de jaren zeventig aangehaald op basis van bevindingen, gedaan in twee kennels (Poste en King, 1971). Bij teven met genitale infectie werden vruchtbaarheidsstoornissen vastgesteld, zoals moeilijkheden om drachtig te worden, kleine nesten en abortus. Een daling van het drachtigheidspercentage tot 50% werd beschreven. Stewart *et al.* (1965) isoleerden het virus uit pups na sectio caesarea en toonden daarmee als eersten transplacentaire infectie aan. In 1979 werd een geval beschreven van vermoedelijke intra-uteriene infectie van pups door CHV1 (Hashimoto *et al.*, 1979). Foetale infectie kon uitgelokt worden door intraveneuze inoculatie van teven op dag 30 van de dracht en resulteerde in foetale sterfte en een daaropvolgende mummificatie. Opmerkelijk was dat uit hetzelfde nest ook levende pups geboren werden. Tengevolge van mummificatie kon er ook een uitstel of zelfs het uitblijven van de partus optreden. Abortus en vroeggeboorte werden eveneens experimenteel aangetoond door intraveneuze inoculatie tijdens het tweede trimester van de dracht. Abortus trad op, twee tot drie weken na inoculatie, op dag 30. Vroeggeboorte (5 tot 7 dagen voor de te verwachten partus) kon uitgelokt worden door inoculatie op dag 40 van de dracht (Hashimoto *et al.*, 1983). Intraveneuze inoculatie van teven op dag 47 tot 53 van de dracht resulteerde in

doodgeboorte en congenitaal geïnfecteerde pups die alle stierven binnen de 9 dagen. Het effect van transplacentaire infectie hangt, op basis van bovenstaande bevindingen, waarschijnlijk af van het drachtstadium waarin de infectie optreedt.

Vaginitis / balanoposthitis

Bij oudere pups en volwassen honden kan het virus een milde en voorbijgaande vaginitis of balanoposthitis veroorzaken. Meestal ziet men papulovesiculaire letsels die in regressie gaan na 14 tot 18 dagen.

Kennelhoest

Alhoewel verschillende onderzoekers in staat waren CHV1 te isoleren uit de luchtwegen van honden met respiratoire problemen, wordt het virus niet beschouwd als een primair respiratoir pathogeen. Als gevolg van ziekte en stress veroorzaakt door respiratoire pathogenen, zoals para-influenzavirus 2, caniene adenovirus 2 en *Bordetella bronchiseptica* zou reactivatie van latent CHV1 optreden (Binn *et al.*, 1967; Wright *et al.*, 1970; Anvik, 1991). Slechts één onderzoeksgroep kon na experimentele inoculatie met CHV1 'kennelhoest' reproduceren (Karpas *et al.*, 1968).

DIAGNOSE

Een waarschijnlijkheidsdiagnose van CHV1 bij gestorven pups kan snel gesteld worden door autopsie. De multipale subcapsulaire nierbloedingen zijn sterk indicatief. Het macroscopisch onderzoek kan aangevuld worden met histopathologisch onderzoek. In verschillende organen worden multifocale hemorragische en necrotische haarden gevonden. Soms worden basofiele of acidofiele intranucleaire inclusies gezien in het epitheel van nieren, longen en lever (Carmichael en Greene, 1990).

Een etiologische diagnose kan gebeuren door virusisolatie. Daartoe dienen longen, milt en nieren van pasgestorven pups, gekoeld, bezorgd te worden aan een virologisch laboratorium. Virusisolatie wordt uitgevoerd op Madin Darby Canine Kidney cellen. Enkele dagen na inoculatie wordt het cytopathisch effect duidelijk onder de vorm van clusters van afgeronde cellen (Appel, 1987). Bij volwassen honden kan virusuitscheiding aangetoond worden door virusisolatie uit nasale, vaginale of preputiale swabs. Deze swabs dienen zo snel mogelijk, gekoeld en in transportmedium bezorgd te worden. Gedurende een pri-

maire infectie kan het virus maximaal twee tot drie weken geïsoleerd worden uit neus, vagina of preputium (Carmichael en Greene, 1990). Door het labiel karakter van CHV1 kan snelle inactivatie optreden tijdens transport. Het koelen van het te onderzoeken materiaal is dan ook zeer belangrijk om tot een betrouwbare diagnose te komen. Virale antigenen en DNA blijven langer aantoonbaar in gestorven pups dan infectieus virus. Virale antigenen kunnen opgespoord worden met behulp van immunofluorescentie op vriescoupes van longen, milt en nieren. Recentelijk werden polymerase kettingreactietesten ontwikkeld om viraal DNA aan te tonen. Met de polymerase kettingreactie kan ook latent virus aangetoond worden (Burr *et al.*, 1996; Schulze en Baumgärtner, 1998).

BEHANDELING EN PREVENTIE

Indien een nest neonati aangetast wordt door CHV1 is het belangrijk om zo snel mogelijk te handelen, aangezien het klinisch verloop snel evolueert. Neonati die reeds ziektesymptomen vertonen, hebben een zeer slechte prognose en worden het best zo snel mogelijk verwijderd van de nog 'gezonde' nestgenoten. Het zwaartepunt van de behandeling ligt in het verhogen van de omgevingstemperatuur en in een passieve immunisatie met serum.

Voor gezonde pups wordt een omgevingstemperatuur aangeraden van 30-32°C gedurende de eerste 4 dagen, afzwakkend tot 28°C tegen de zevende dag (Blunden, 1991). Het opdrijven van de omgevingstemperatuur tot 39°C remt de virusvermeerdering en reduceert de mortaliteit binnen het nest door het stijgen van de lichaamstemperatuur. De omgevingstemperatuur in het nest kan vrij nauwkeurig geregeld worden met behulp van een infraroodlamp, waarvan men de hoogte kan aanpassen, en een thermometer die men tussen de pups legt.

Subcutane, intramusculaire of intraperitoneale injectie van 2 tot 4 ml/kg serum, dat antistoffen bevat tegen CHV1, kan eveneens de mortaliteit terugdringen. Dit serum wordt het best afgenomen van honden met een gekende antistoffentiter. Voor de bereiding van serum kan volgend protocol gevolgd worden: na het stollen van het bloed wordt het serum afgegoten en gecentrifugeerd om de grootste onzuiverheden te doen neerslaan. Het supernatans wordt vervolgens gefiltreerd met een commerciële beschikbare filter (0,45 µm), aansluitbaar op een spuit. In de vriezer kan een voorraad serum bewaard

worden. Noch het verhogen van de omgevingstemperatuur, noch serumtherapie hebben effect bij reeds systemisch geïnfecteerde pups (Carmichael, 1970).

Zieke pups dienen ook ondersteunend behandeld te worden: sondevoeding met een melkvervanger en eventueel hydratatie, bijvoorbeeld door een subcutaan infuus met fifty-fifty mengsel van een 5% glucoseoplossing en Ringer lactaat (Blunden, 1991).

De eigenaar dient erop gewezen te worden dat de prognose van geïnfecteerde pups met duidelijke klinische symptomen slecht is. Indien een pup overleeft, kan deze permanente letsels overhouden ter hoogte van het zenuwstelsel, de nieren of de ogen (Percy *et al.*, 1971).

Indien zich in een kennel problemen voordoen met CHV1 kan een aantal preventieve maatregelen genomen worden. Serum, bijvoorbeeld uit een diepvriesstock, kan profylactisch toegediend worden aan neonati volgens de eerder beschreven techniek. In probleemkennels zou de toediening van een para-immuniteitsinduceerder bij teven, vlak vóór de bronst en vlak vóór het welpen, en aan de pasgeborene pups, direct na de geboorte en 12-24 uren erna, een specifieke bescherming kunnen geven tegen virusinfectie. Bibrack (1975) rapporteerde een daling van de neonatale mortaliteit in probleemkennels door het gebruik van een geïnactiveerd vogelpokkenvirus als para-immuniteitsinduceerder. De waarde van dit onderzoek is beperkt, omdat het zonder placebogroep en niet blind werd uitgevoerd. Meestal wordt het effect van deze para-immuniteitsinduceerders dan ook in twijfel getrokken (Poulet en Dubourget, 1992).

Verschillende maatregelen om virusoverdracht te minimaliseren worden in de literatuur aangeraden, maar zijn meestal weinig onderbouwd. Zo is het aan te raden om stress te vermijden tijdens dekking of partus. Langdurig transport van fokdieren en het tijdelijk verblijven in een vreemd milieu zouden reactivatie in de hand kunnen werken. Een korte gewenningsperiode vóór het dekken, maar beter nog, kunstmatige inseminatie waarbij de fokdieren in hun vertrouwde omgeving mogen blijven, kan stress tijdens de fokperiode reduceren. In hoeverre seksueel contact belangrijk is voor virusoverdracht en of kunstmatige inseminatie aldus nut heeft om virusoverdracht te beletten, zijn onbekend.

Een vaccin is momenteel nog niet commercieel beschikbaar. Een kandidaat vaccin wordt echter onderzocht. Het gaat om een subunit vaccin dat bestaat uit enveloppe glycoproteïnen. Na toediening aan drach-

tige teven ter preventie van neonatale sterfte bleek dit vaccin zowel veilig als effectief. Twee subcutane injecties werden gegeven aan drachtige teven: één, tien dagen na de dekking en een volgende, tien dagen voor de partus. Na experimentele inoculatie met een virulente CHV1-stam bleken neonati van gevaccineerde teven volledig beschermd tegen een fatale viremie (Poulet *et al.*, in press).

DANKBETUIGING

De auteurs danken Prof. Dr. H. Thoonen voor het ter beschikking stellen van de foto.

LITERATUUR

De volledige literatuurlijst kan aangevraagd worden bij de auteur.