

Leptospiros hos hund - en litteraturstudie

Leptospiros är en zoonotisk bakteriell sjukdom som typiskt infekterar hundar genom intag av kontaminerat vatten. Flera diagnostiska metoder finns tillgängliga, men serologisk undersökning i form av parprov utgör basen för fastställande av diagnos. Prognosen vid tidigt insatt behandling är god.

Författare: Alexandra Laurell leg. vet., Evidensia Veterinärkliniken Limhamn

Handledare: Eline Rustad leg. vet., specialist i hunden och kattens sjukdomar, Blå Stjärnans Djursjukhus, Göteborg

Artikeln utgör författarens examensarbete för specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt

Sammanfattning

Leptospiros är en zoonotisk bakteriell sjukdom som typiskt infekterar hundar genom intag av kontaminerat vatten. Gnagare och hundar är viktiga reservoirdjur och smittspridare. Sjukdomsbilden hos hund är ospecifik, men domineras av påverkan på njurar, lever, lungor och koagulationssystem. Kliniska tecken, anamnes och förändringar i blodbild kan sammanvägt ge misstanke om sjukdom. Flera diagnostiska metoder finns tillgängliga, men serologisk undersökning i form av parprov utgör basen för fastställande av diagnos. Prognosen vid tidigt insatt behandling är god.

Inledning

Leptospiros hos hund beskrevs för första gången 1899 (15). Det är en zoonotisk, anmälningspliktig sjukdom som orsakas av bakterier från gruppen *Leptospira*, vilka förekommer över hela världen (18, 23, 43, 45). Sjukdomen anses ovanligt förekommande i Sverige, men anges öka i flera länder runtom i Europa (9, 26). På författarens klinik diagnosticerades under 2017 fem hundar med leptospiros. Medial uppmärksamhet har lett till ökad oro och vaccinationsförfrågningar från djurägare (35). Syftet med litteraturstudien är att ge en sjukdomsöversikt och att diskutera tolkning associerat till diagnostiska tester av leptospiros hos hund.

Patogenen

Leptospira är tunna, tvinnade, motila, gramnegativa spiroketbakterier. Patogena *Leptospira interrogans* och apatogena, saprofytiska *Leptospira biflexa* arter finns i naturen (3, 20, 39). Över 250 patogena serovarer har identifierats i *L. interrogans*-komplexet tillhörande 24 olika serogrupper. Både serologisk och genotypisk klassifikation tillämpas i genomgången litteratur (3, 41).

L. interrogans replikeras inte utanför ett värdjur, men kan vid gynnsamma förhållanden överleva månader i vatten och fuktig jord. Tillfälliga värdjur infekteras genom kontakt med kontaminerat vatten, urin, via slemhinnor eller sår på huden, vilket kan leda till utvecklande av akut klinisk sjukdom (20, 22, 23). Varje serovar har ett eller flera primära värdjur som med subklinisk infektion upprätthåller och sprider bakterier via sin urin till omgivningen (15, 23). Gnagare anses vara den största gruppen värdjur, men alla däggdjur och pungdjur kan bära och utsöndra patogena leptospira-

bakterier (6, 41). Hund som naturligt värdjur till *L. interrogans canicola* kan leda till utvecklande av både subklinisk och klinisk infektion (3). Smittas de av andra serovarer och utvecklar klinisk sjukdom ses utsöndring av färre bakterier intermitterant under kortare tid (3, 15, 37, 39). Förekomst av patogena serogrupper hos hund som rapporterats till SVA 2006-2015 domineras av *L. interrogans -sejroe* (sork), *-icterohaemorrhagica* (råtta) och *-canicola* (hund) (36, 45).

Epidemiologi

Leptospiros anses vara en säsongsbetingad sjukdom med utbrott kopplade till regniga perioder, översvämningar och temperaturer över fryspunkten, vid vilka betingelserna för patogenerna är gynnsammare för överlevnad utanför värdjuret (2, 22, 26). Hundar som vistas i kennel, lever i närhet av vatten, simmar i eller dricker från kontaminerat vatten och som indirekt kommer i kontakt med vilda djur löper större risk att insjukna i leptospiros (14, 37). Då studier gällande riskfaktorer såsom ras, ålder, kön och storlek på hund ger motstridiga resultat, anses det att hundar oavsett signalement löper risk att smittas (38, 41).

Globalt sett är leptospiros en av de vanligaste bakteriella zoonoserna. Infekterade hundar kan ses som indikatorer på smitta i vår omgivning (37, 40). I endemiska områden i Sydamerika ses att bland asymtomatiska hundar utsöndrar ca 20 procent leptospira i urinen (38). I studier från Irland och Tyskland uppskattas antalet asymtomatiska smittbärare i hundpopulationen till 1,5–7 procent (37, 40). Antalet smittade hundar i Sverige idag är ej känt då provtagning, förutom vid misstanke om smitta, kan vara med anledning av export. Flera olika laboratorier i Sverige och utomlands hanterar serologisk provtagning (Lotta Gunnarsson, SVA, pers medd 2017). Förekomst av serovarer i Sverige och Danmark stämmer väl överens (36, 45).

Sjukdomsbild

Vid hematogen smittspridning etablerar patogena serovarer av leptospira snabbt en systemisk infektion. Till skillnad från sepsis med andra gramnegativa bakterier ses inte ett omedelbart immunsvär. Detta relateras till låg endotoxisk potential och bindande av värdjurets egna komplementinhiberande proteiner till bakte-



Hundar kan infekteras av leptospiros bland annat via intag av kontaminerat vatten.

riens yta för att undvika immunförsvaret (5, 47).

Leptospiremin fortsätter typiskt i 7-10 dagar, tills bakterierna nått så hög koncentration att ett förvärvat immunsvaret eliminerar bakterierna i blodbanan. Tidiga kliniska tecken inkluderar letargi, inappetens, kräkning, diarré, feber och ataxi (12, 16, 17, 44).

Den septikemiska fasen följs av en immunologisk fas karakteriserad av antikroppsproduktion och exkretion av bakterier via njurarna (23, 47). Sjukdomsgraden beror på virulensen, dosen infektiöst material och värdjurets immunologiska status (3, 15, 29). I en europeisk studie på 298 hundar med akut leptospirainfektion visade 99,7 procent tecken på njursvikt, 35,4 procent leverinvolvering, 68,8 procent lunginvolvering och 18,4 procent disseminerad intravaskulär koagulation (DIC). Majoriteten av hundarna hade biokemiska och kliniska tecken från mer än ett organ (26).

Renal kolonisation ger i det akuta stadiet interstitiell nefrit med tubulär nekros och apoptos. Under denna fas ses typiskt också en signifikant klinisk reduktion i njurarnas funktion (23, 39, 44). Kliniska tecken på njurpåverkan inkluderar polydipsi och polyuri med eller utan azotemi. Njursvikt med oliguri eller anuri har rapporterats hos ca 30 procent av infekterade hundar (26). Renal kolonisation kan leda till kronisk utsöndring av leptospira bakterier (15).

Tecken på hepatisk involvering kan variera från milt stegrade leverenzymerna till leversvikt och tecken på hepatisk encephalopati (41). Histopatologiskt ses nekros, periportalt ödem och inflammatoriska infiltrat (21, 33). Ikterisk och non-ikterisk form finns beskriven, där den ikteriska varianten anses vara av gravare art och snabbt progressiv (23, 26).

Leptospiral pulmonary haemorrhage syndrome (LPHS) erkänns i allt större utsträckning hos hundar i Tyskland och Schweiz (21, 26). Mild till svår dyspné och hosta associerad till lungblödning sker sannolikt som följd av bakteriellt skadat endotel eller vaskulit och kan snabbt progrediera med dödlig utgång (15, 21, 29). Histopatologiskt ses alveolär blödning, fibrin och ödem, men få leptospira

bakterier identifieras i lungvävnad till skillnad från histopatologiska preparat från lever och njurar (33). LPHS ses post mortem även hos hundar som inte uppvisat kliniska tecken på lunginvolvering (21, 41).

Kliniska tecken, histopatologiska förändringar och laboratoriediagnostik kan ej användas för att definiera vare sig infektiös serogrupp eller serovar (12, 16, 17, 19).

DIAGNOSTIK

Bilddiagnostik

Med ultraljud kan tecken på renal påverkan relateras till renomegali, hyperekogent cortex, medullär hypoekogenicitet och mild pyelektasi. Övriga fynd vid ultraljudsundersökning kan inkludera heterogent leverparenkym, hepato- och splenomegali, mild ascites och en reaktiv pankreas (2, 28, 44).

Indikation för LPHS ses främst i de kaudodorsala lungfälten och känns igen både på röntgen och datortomografi (DT). Förändringar på thorax-röntgenbilder sågs i en retrospektiv studie hos 43 procent av patienter med leptospiros (44). Dessa inkluderade ökat interstitiellt mönster, pleural effusion och/eller alveolärt mönster. Graden av bilddiagnostiska avvikelser har inte bevisats korrelera vare sig till kliniska tecken på dyspné eller överlevnadstid (13, 21).

Hematologi och biokemi

Hos majoriteten ses vid en första hematologisk undersökning leukocyter med neutrofil och vänsterförskjutning, lymfopeni och monocytos (12, 21). Trombocytopeni, mild till moderat anemi samt hyperfibrinemi hör till de vanligaste hematologiska och hemostatiska förändringarna (7, 12, 16). Förskjutning i tromboelastometrisk parametrar är associerat till sämre prognos om patienten är hypokoagulabel jämfört med hyperkoagulabel (7).

Biokemiska parametrar på leverskada indikeras vid förhöjda serumvärden av ALAT, ASAT, ALP och bilirubin (2, 12). Ett



förhöjt ALP och bilirubin ses oftare än ALAT (12, 41). Azotemi, det vill säga förhöjda koncentrationer av urea och kreatinin ses hos majoriteten av hundarna (15, 44). Abnormala elektrolytnivåer och hypoalbuminemi ses ofta och korrelerar med graden av påverkan på njurar eller tarm (41, 44). Ett förhöjt CRP ses hos 95–100 procent av hundar vid initial provtagning (28).

Urinalanalys

Proteiner av både låg och hög molekylvikt ses i urinen vilket indikerar både glomerulära och tubulära skador på njurarna. Glukosuri, hematuri, pyuri och casts kan förekomma (15, 28, 44). Leptospirainfektion försämrar njurarnas förmåga att koncentrera urinen (44). Bakterierna är för små för visualisering i urinsediment i sedvanligt ljusmikroskop (41, 43).

DIAGNOSTISKA TESTER

Bakterieodling

Isolering och kultivering av leptospirabakterier i urin, blod eller vävnad är den mest sensitiva metoden för att diagnosticera och definiera patogena leptospira-serovarer. Bakterien är dock svår och tidskrävande (>6 mån) att kultivera (17, 25, 39). Immunohistokemi, immunofluorescens och visualisering med elektronmikroskop är andra möjliga, men mindre använda diagnostiska metoder (33).

Microscopic Agglutination Test (MAT)

Antigenrelaterade serogrupper baseras på mikroskopering av en spädningsserie av antikroppar (IgM och IgG) i patientens serum som agglutinerat med levande bakterier (11, 34). Högsta spädning med agglutination av 50 procent anger en titer vilken rapporteras efter manuell avläsning (23, 41). Det tar 7–10 dagar innan antikroppar i blodet kan detekteras genom MAT-test (11). Högsta titer ses generellt 3–4 veckor efter infektion eller vaccinationstillfälle (12). Stora variationer anges gällande MAT-testets sensitivitet

och specificitet. Sensitiviteten för MAT-testet om endast en titer undersöks är låg (45–50 procent) men stiger vid upprepade provtagning (11, 44). MAT-testet bedöms manuellt och titer har rapporterats med varierat resultat från olika laboratorier och över tid (31). Kliniska tecken tillsammans med en fyrfaldig titerstegring eller när en seronegativ hund övergår till seropositiv med en titer för ovaccinerade >1:800, och för vaccinerade >1:1600 är starkt indikativt för leptospira infektion (3, 11, 31). Postvaccinala titrar är typiskt låga ($\leq 1:400$). Majoriteten av vaccinerade hundar blir negativa 15 veckor efter vaccinationstillfället, men enstaka hundar förblir positiva upp till 12 månader efter vaccination (27, 31). Vid bedömning av antibiotikabehandlade djur bör man beakta att MAT-titern som regel snabbt sjunker vid behandling (15).

Specificiteten att förutspå infektiös serogrupp är ifrågasatt då antikroppar till serovarer i samma serogrupp kan korsreagera (23, 31, 43). Korsreaktioner uppstår eftersom leptospiror har många gemensamma antigener (23, 31). Förmågan att förutspå korrekt serogrupp baserat på MAT-titer har i humana studier visat sig ha en precision på ca 50 procent (24). Humant testas en större panel (>20 serovarer), veterinär diagnostik innehåller oftast endast 5–7 serovarer, vilket ytterligare sänker testets specificitet (24, 43).

Polymerase chain reaction (PCR)

PCR tillämpas som en direkt metod för att diagnosticera DNA från leptospirabakterier i blod, urin eller vävnad (41). Positiv PCR i serum tillsammans med klinisk misstanke tyder i hög grad på akut leptospiros. Positiv PCR från urin indikerar att infektiöst material avges från njurarna, vilket kan ske hos både akut och subkliniskt sjuka hundar (37, 38). Sensitivitet och specificitet är ej fastlagd för PCR-test av leptospiros hos hund. PCR är ej avhängande av vaccinationsstatus och kan med fördel tillämpas som komplement vid hög MAT-titer och misstanke om klinisk sjukdom hos en vaccinerad hund (30, 43). Leptospiremi är övergående och utsöndrande av bakterier via njurarna kan vara intermittant, varvid negativ PCR inte utesluter infektion (30, 38). PCR kan även vara negativ om patienten nyligen behandlats med antibiotika (11).

SNAP-test

Leptospirala antikroppar kan även detekteras med SNAP-test på klinik (1, 25). IgM antikroppar utvecklas under sjukdomens första vecka och återfinns endast kort tid efter vaccination (1–3 månader). Både Lateral flow assay test (LFA) och Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kan användas som SNAP-test för att påvisa IgM antikroppar mot patogena serovarer av leptospira (1, 25). I en studie på infekterade hundar visade LFA testet sensitivitet på 75 procent och specificitet på 98 procent (25). Negativt SNAP-test kan liksom MAT-test inte utesluta infektion vid tidigt akut infekterade patienter som inte utvecklat antikroppar och kan visa falskt positivt för vaccinerade djur (25, 41). SNAP-testen bör alltid valideras av MAT-test och indikerar ej infektiös serogrupp (43).

Behandling

Zoonotisk potential samt seriositet av klinisk sjukdom motiverar bruk av antibiotika till hund (2, 41). Leptospira anges i litteratur



vara känslig för flertalet antibiotikaklasser, men resistensvägledning finns ej tillgänglig vid behandling av akut sjuka djur. Penicillin och doxycylin har traditionellt använts både till människa och hund (2, 42, 46). För fullständig elimination av baktteri har endast doxycylin visats tillräckligt effektivt (46). Immunförsvarets roll i patofysiologin hos leptospirainficerade individer är komplex (20). Humant ses att många patienter tillfrisknar med symptomatisk behandling, även utan tillämpning av antibiotika (8).

Vätsketerapi för korrektion av syra/bas- och elektrolyt-obalans, behandling av hypertension, gastroprotektiva läkemedel, antiemetikum samt enteral nutrition till patienter som inte äter är grundpelare i understödjande medicinsk behandling av hundar med leptospira-associerad njursvikt (2, 41). Dialys optimerar förutsättningarna för återhämtning och anses indicerat vid oliguri/anuri, livshotande hyperkalemi och/eller icke behandlingsbar uremi (10, 15). En studie på 36 hundar med svår azotemi som inte svarat på konservativ medicinsk behandling och som behandlades med dialys gav >80 procent överlevnad (2).

Opiatbehandling rekommenderas då smärtsam inflammatorisk svullnad i njurar samt muskler och leder är vanligt. Vid svår hepatopati, hepatoenkephalopati, hypoglykemiska kramper och ascites rekommenderas understödjande behandling (41).

Prognos

Prognosen vid akut infektion beror på ålder, immunrespons, serovarens virulens och den infektiösa dosen. Tidpunkten för fastställande av diagnos och tillgänglighet till sjukhusvård spelar också in (23, 44). Utvecklande av blödnings-tendens är en negativ prognostisk faktor (29). Förutsatt att patienten inte drabbas av svåra respiratoriska komplikationer är prognosen för hundar som i ett tidigt stadium behandlas aggressivt med antibiotika samt adekvat vätsketerapi god. Överlevnadsgrad både bland hundar som behandlas konservativt och med dialys uppgår till 80 procent (2, 15, 16, 21). I kontrast till andra orsaker till akut njursjukdom (toxicitet, pyelonefrit) anses leptospiros ha en relativt fördelaktig prognos (11).

Profylax

Inaktiverade vaccin har funnits sedan 1960-talet och ger skydd mot utvecklande av kliniska tecken orsakat av de serovarer som inkluderats i vaccinet (9, 19, 21). Längden på immunitet som följd av naturlig infektion är okänd. Inga publicerade rapporter finns gällande reinfektion av redan behandlade hundar. Då dessa individer sannolikt rör sig i samma områden som de exponerats för sjukdomen och kan infekteras av andra serovarer, rekommenderas att även hundar som varit sjuka i leptospiros vaccineras årligen (41).

Zoonotisk aspekt

Leptospirosi hos asymtomatiska hundar har viktig zoonotisk potential (4, 32, 37). Djurägare och djurvårdande personal löper risk att smittas vid direktkontakt med kontaminerad urin via mukosa eller sår i huden, indirekt via kontaminerat vatten eller aerosoler i samband med rengöring av burar samt vid närbildkontakt med smittade individer (4, 6, 32, 37). En serologisk studie konkluderade dock att vid bruk av standardiserade hygienprotokoll för hantering av hundar diagnosticerade med akut leptospiros är risken för smitta till människa låg (6).

DISKUSSION

Epidemiologi

Den traditionella epidemiologiska bilden av att hundar som frekvent vistas i naturområden och på så vis kommer i kontakt med vilda smittspridare borde utvärderas mot risken för hundar som i stadsmiljö utsätts för råttan som smittbärare. Klimatförändringarnas inverkan med allt varmare vintrar och längre perioder med temperaturer över fryspunkten kan också ses som en riskfaktor för ökad överlevnad av bakterier i fuktig miljö i de södra delarna av vårt land.

En statistiksammanställning av antalet smittade hundar i Sverige försvåras av att frågeställningen leptospiros hos hund förutom sjukdom kan vara med anledning av export och att rapportering sker redan vid lägsta titern, vilket inte alls behöver vara förenligt med sjukdom.

Sjukdomsbild

Flertalet studier har gjorts för att utreda koppling mellan kliniska tecken och specifika serogrupper. Dessa studier har baserats på ett fåtal djur och kan inte med säkerhet sägas vara representativa (16). MAT-testets relativt låga specificitet samt potentiell lateral överföring av virulensfaktorer mellan serovarer är faktorer som limiterar möjligheterna att bevisa ett sådant sammanhang (18, 23).

Ökad respiratorisk ansträngning har associerats till LPHS, men kan också relateras till lungödem vid aggressiv vätsketerapi eller sekundärt till acidos vid akut njursvikt.

Diagnostik

Förändringar i bildiagnostik, hematologi, biokemi eller urinanalys patognomiska för leptospiros saknas. Den kliniska bilden, anamnes och laboratoriediagnostik kan sammanvägt ge misstanke om infektion, varvid dessa prover bör utvärderas (15).

Bakteriödling är en underanvänd diagnostisk metod grundat tidskrävande kultivering och risk för kontamination. Informationen kunde utnyttjas för att fånga upp både regional förekomst av

serogrupper och bakteriell resistensutveckling.

MAT-test anges i genomgången litteratur trots stora variationer i sensitivitet och specificitet vara golden standard för diagnostisering av hundar med anamnestisk och klinisk bild indikativ för leptospiros. Den subjektiva bedömningen har verifierats variera vid analys hos olika laboratorier, men MAT-värden kan också variera från dag till dag (31). Frånvaro av antikroppar i sjukdomens akuta fas, antibiotikabehandling eller om infektiös serovar ej inkluderats i testpanelen vid MAT-testet ger falskt låga eller negativa titrar (9, 27, 43). Parprov är essentiellt eftersom ett enkelt prov kan missa antikroppar i tidig infektionsfas eller ange falskt positiv efter vaccination eller tidigare exponering av smitta i endemiskt område (12). Parprov kan i vissa fall vara omöjligt att få, till exempel om patienten avlivats i ett tidigt skede eller om djurägaren inte vill gå vidare med uppföljande provtagning. Statistiskt kan det resultera i en skev uppfattning om att leptospiros är en mer benign sjukdom (11).

Då förekomst av värddjur och potentiellt patogena serovar varierar i världen bör serovar som inkluderas vid MAT-test för hundar epidemiologiskt anpassas efter förekomst av värddjur och serovar i området hunden antagits ådragit sig smittan (12, 23, 41). Prospektiva studier som utvärderar frekvensen för vilken MAT-testet korrekt förutspår infektiös serogrupp genom jämförelse med odling, isolering och typning är indicerat (31).

Fördelen med PCR jämfört med MAT är att testet inte är avhängigt subjektiv bedömning eller vaccinationsstatus. PCR kan fånga upp akut sjuka med leptospiralt DNA i blodet samt detektera kroniska bärare som utsöndrar leptospirer i urinen. Risk finns dock för falskt negativa provsvar efter immunmedierad elimination av bakterier från blodbanan, i samband med antibiotikabehandling samt vid intermittent leptospiruri.

Problematiken för veterinärer i praxis är att de står inför frågeställningen att behandla ett djur med misstanke om leptospi-rainfektion mot oklar indikation för antibiotikabehandling och att provsvar på MAT/PCR test tar tid då dessa skickas till externa laboratorier. Progression av sjukdomen kan försämra prognosen för överlevnad, förlänga hospitaliseringstiden och utgör potentiell risk att utsätta djurvårdande personal för en zoonotisk smitta. Detta har lett till efterfrågan av vägledande SNAP test som kan utföras direkt på klinik. Fler fristående studier för att validera testens faktiska tillförlitlighet i praktiken är dock indicerade.

Behandling

Antibiotikabehandling av både hundar och människor med leptospiros är idag kontroversiell (8). Studier på effektiviteten av olika antibiotikaklassers förmåga att eliminera leptospirabakterier från njurarnas parenkym har ej genomförts på hund, endast på hamstrar i laboratoriemiljö (46). Studier rörande aktuell resistensutveckling hos leptospirabakterier i Sverige är önskvärt.

Summary

Leptospirosis is a life threatening disease in dogs with potential zoonotic transmission of bacteria to humans through direct or indirect contact with the dog's urine. The epidemiology, common clinical presentation, diagnostic tests, treatment and prognosis have been reviewed. The seriousness of acute disease requires a prompt diagnosis, but at present no optimal tests exist that gives the clinician a straight and immediate answer to the question leptospirosis yes or no. This review has sought to outline the most relevant issues of canine leptospirosis focused on interpretation and reliability of available diagnostic tests. In conclusion more studies are required to improve the diagnostics and optimize protocols for the treatment of leptospirosis in dogs. •



Referenser

1. bdoel TH, Houwers DJ, van Dongen AM, Adesiyun AA, Jiménez-Coelloe M, Cardoso L, Suepaul SM, Ortega-Pacheco A, Smits HL. Rapid test for the serodiagnosis of acute canine leptospirosis. *Vet Microbiol*, 2011, 150, 211–213.
2. Adin C, Cowgill L. Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990–1998). *J Am Vet Med Assoc*, 2000, 216, 371–375.
3. André-Fontaine G. Canine leptospirosis -do we have a problem? *Vet Microbiol*, 2006, 117, 19–24.
4. Baer R, Turnberg W, Yu D, Wohrle R. Leptospirosis in a small animal veterinarian: reminder to follow standardized infection control procedures. *Zoonoses Public Health*, 2010, 57, 281–284.
5. Barbosa AS, Abreu PAE, Vasconcellos SA, Morais ZM, Goncalves AP, Silva AS, Dana MR, Isaac L. Immune evasion of leptospira species by acquisition of human complement regulator C4BP. *Infect Immun*, 2009, 77, 1137–1143.
6. Barmettler R, Schweighauser A, Bigler S, Grooters AM, Francey T. Assessment of exposure to leptospira serovars in veterinary staff and dog owners in contact with infected dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2011, 238, 183–188.
7. Barthélemy A, Magnin M, Pouzot-Nevoret C, Bonnet-Garin JM, Hugonnard M, Goy-Thollot I. Hemorrhagic, hemostatic, and thromboelastometric disorders in 35 dogs with a clinical diagnosis of leptospirosis: a prospective study. *J Vet Intern Med*, 2007, 31, 69–80.
8. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cochrane Library, 2nd ed, John Wiley & Sons, Ltd. 2012, 1–34.
9. Ellis WA. Control of canine leptospirosis in europe: time for a change? *Vet Rec*, 2010, 167, 602–605.
10. Fischer J, Pantaleo V, Francey T, Cowgill L. Veterinary hemodialysis: advances in management and technology. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract*, 2004, 34, 935–967.
11. Fraune CK, Schweighauser A, Francey T. Evaluation of the diagnostic value of serologic microagglutination testing and a polymerase chain reaction assay for diagnosis of acute leptospirosis in dogs in a referral center. *J Am Vet Med Assoc*, 2013, 242, 1373–1380.
12. Geisen V, Stengel C, Brem S, Müller W, Greene C, Hartmann K. Canine leptospirosis infections - clinical signs and outcome with different suspected leptospira serogroups (42 cases). *J Small Anim Pract*, 2007, 48, 324–328.
13. Gendron K, Christie A, Walter S, Schweighauser A, Francey T, Doherr MG, Lang J. Serial CT features of pulmonary leptospirosis in 10 dogs. *Vet Rec*, 2014, 174, 169–175.
14. Ghneim GS, Viers JH, Chomel BB, Kass PH, Descollonges DA, Johnson ML. Use of a case-control study and geographic information systems to determine environmental and demographic risk factors for canine leptospirosis. *Vet Res*, 2007, 38, 37–50.
15. Goldstein R. Canine leptospirosis. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract*, 2010, 40, 1091–1101.
16. Goldstein RE, Lin RC, Langston CE, Scrivani P V., Erb HN, Barr SC. Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in dogs. *J Vet Intern Med*, 2006, 20, 489.
17. Greenlee JJ, Alt DP, Bolin CA, Zuerner RL, Andreasen CB. Experimental canine leptospirosis caused by leptospira interrogans serovars pomona and bratislava. *Am J Vet Res*, 2005, 66, 1816–1822.
18. Klaasen H, Adler B. Recent advances in canine leptospirosis: focus on vaccine development. *Vet Med Res Reports*, 2015, 6, 245–260.
19. Klaasen H, Molkenboer MJCH, Vrijenhoek MP, Kaashoek MJ. Duration of immunity in dogs vaccinated against leptospirosis with a bivalent inactivated vaccine. *Vet Microbiol*, 2003, 95:121–132.
20. Ko A, Goarant C, Picardeau M. Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7, 736–747.



Referenser forts.

21. Kohn B, Steinicke K, Arndt G, Gruber AD, Guerra B, Jansen A, Kaser-Hotz B, Klopfeisch R, Lotz F, Luge E, Nöckler K. Pulmonary abnormalities in dogs with leptospirosis. *J Vet Intern Med*, 2010, 24, 1277–1282.
22. Lee HS, Levine M, Guptill-Yoran C, Johnson AJ, von Kamecke P, Moore GE. Regional and temporal variations of leptospira seropositivity in dogs in the United States, 2000–2010. *J Vet Intern Med*, 2014, 28, 779–788.
23. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol*, 2001, 14, 296–326.
24. Levett PN. Usefulness of serologic analysis as a predictor of the infecting serovar in patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis*, 2003, 36, 447–452.
25. Lizer J, Grahlmann M, Hapke H, Velineni S, Lin D, Kohn B. Evaluation of a rapid IgM detection test for diagnosis of acute leptospirosis in dogs. *Vet Rec*, 2017, 180, 1–5.
26. Major A, Schweighauser A, Francey T. Increasing incidence of canine leptospirosis in Switzerland. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11, 7242–7260.
27. Martin LER, Wiggins KT, Wennogle SA, Curtis K, Chandrashekar R, Lappin MR. Vaccine-associated leptospira antibodies in client-owned dogs. *J Vet Intern Med*, 2014, 28, 789–792.
28. Mastrorilli C, Dondi F, Agnoli C, Turba ME, Vezzali E, Gentilini F. Clinicopathologic features and outcome predictors of leptospira interrogans australis serogroup infection in dogs: a retrospective study of 20 cases (2001–2004). *J Vet Intern Med*, 2007, 21, 3–10.
29. Medeiros F, Spichler A, Athanasio D. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Trop*, 2010, 115, 155–162.
30. Midence JN, Leutenegger CM, Chandler AM, Goldstein RE. Effects of recent leptospira vaccination on whole blood real-time PCR testing in healthy client-owned dogs. *J Vet Intern Med*, 2012, 26, 149–152.
31. Miller MD, Annis KM, Lappin MR, Lunn KF. Variability in results of the microscopic agglutination test in dogs with clinical leptospirosis and dogs vaccinated against leptospirosis. *J Vet Intern Med*, 2011, 25, 426–432.
32. Muñoz-Zanzi C, Mason MR, Encina C, Astorza A, Romero A. Leptospira contamination in household and environmental water in rural communities in southern Chile. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11, 6666–6680.
33. Nally J, Chantranuwat C, Wu X-Y, Fishbein MC, Pereira MM, Silva JJP, Blanco DR, Lovett MA. Alveolar septal deposition of immunoglobulin and complement parallels pulmonary hemorrhage in a guinea pig model of severe pulmonary leptospirosis. *Am J Pathol*, 2004, 164, 1115–1127.
34. Niloofar R, Fernando N, Silva NL De, Karunanayake L. Diagnosis of Leptospirosis: Comparison between Microscopic Agglutination Test, IgM-ELISA and IgM Rapid Immunochromatography Test. *PLoS One*, 2015, 6, 1–12.
35. Olausson J. Dödlig hundsjukdom sprids via vattenpölar. *Göteborgs Posten* 27 september 2017, 1–13.
36. Reezigt B-J Leptospirosis in dogs - interview webinar with Simone Schuller. *Blå Stjärnan Akademin*, 18 december 2015. <https://vimeo.com/149463636>
37. Rojas P, Monahan AM, Schuller S, Miller IS, Markey BK, Nally JE. Detection and quantification of leptospires in urine of dogs: a maintenance host for the zoonotic disease leptospirosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29, 1305–1309.
38. Sant'Anna R, Vieira AS, Grapiglia J, Lilenbaum W. High number of asymptomatic dogs as leptospiral carriers in an endemic area indicates a serious public health concern. *Epidemiol Infect*, 2017, 145, 1852–1854.
39. Scanziani E, Crippa L, Giusti AM, Luini M, Pacciarini ML, Tagliabue S, Cavalletti E. Leptospira interrogans serovar sejroe infection in a group of laboratory dogs. *Lab Anim*, 1995, 29, 300–306.
40. Schuller S, Arent ZJ, Gilmore C, Nally J. Prevalence of antileptospiral serum antibodies in dogs in Ireland. *Vet Rec*, 2015, 177, 126–128.
41. Schuller S, Francey T, Hartmann K, Hugonnard M, Kohn B, Nally JE, Sykes J. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. *J Small Anim Pract*, 2015, 56, 159–179.
42. Suputtamongkol Y, Pongtavornpinyo W, Lubell Y, Suttinont C, Hoontrakul S, Phimda K, Losuwanaluk K, Suwancharoen D, Silpasakorn S, Chierakul W, Day N. Strategies for diagnosis and treatment of suspected leptospirosis: a cost-benefit analysis. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4, 1–7.
43. Sykes JE, Hartmann K, Lunn KF, Moore GE, Stoddard RA, Goldstein RE. 2010 ACVIM small animal consensus statement on leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention. *J Vet Intern Med*, 2011, 25, 1–13.
44. Tangeman LE, Littman MP. Clinicopathologic and atypical features of naturally occurring leptospirosis in dogs: 51 cases (2000–2010). *J Am Vet Med Assoc*, 2013, 243, 1316–1322.
45. Thorsen M. Leptospirose hos hund. *Dansk Veterinærtidsskrift*, 2008, 4, 20–24.
46. Truccolo J, Merien F, Perolat P. Quantitative PCR assay to evaluate ampicillin, ofloxacin, and doxycycline for treatment of experimental leptospirosis. *Society*, 2002, 46, 848–853.
47. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, Chuang TH, Kravchenko V, Saint Girons I, Haake DA, Godowski PJ, Hayashi F, Ozinsky A, Underhill DM, Kirschning CJ, Wagner H, Aderem A, Tobias PS, Ulevitch RJ. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol*, 2001, 2, 346–352.

Snabba och tillförlitliga provsvar med hjälp av högklassig analysteknik



- Veterinärmedicinskt, klinisk kemiskt laboratorium med diagnostik för smådjur och stordjur
- Mer än 30 års erfarenhet i branschen
- Omfattande testmeny, hög analyskapacitet
- Snabba svar, öppen telefonservice och rimliga priser
- Över 1000 kunder i hela Skandinavien

Box 7065, 300 07 Halmstad
035-22 81 40 • info@canilab.se
www.canilab.se

Canilab-EquiLab

