

## ***Kann *Encephalitozoon cuniculi*, eine parasitische Protozoa des Nervensystems, mit Pyrimethamin behandelt werden ?***

*Esther van Praag, Ph.D. – Übersetzung: Caroline Gerhardus*

DIESE INFORMATIONEN SIND NUR ZU BILDUNGSZWECKEN, NICHT UM EINE TIERÄRZTLICHE BERATUNG ZU ERSETZEN. BITTE LASSEN SIE SICH VOR ANWENDUNG DER AUFGEFÜHRTEN MEDIKAMENTE DURCH EINEN PROFESSIONELLEN TIERARZT BERATEN.

Verschiedene Studien legen nahe, dass bis zu 80% der gesunden Kaninchenbevölkerung die Protozoa *Encephalitozoon cuniculi* in ihrem Körper trägt, ohne jemals klinische Symptome aufzuzeigen und zu erkranken. Es ist nicht viel über die Biologie und den Lebenszyklus von *E. cuniculi* bekannt, auch der Modus der Übertragung ist noch nicht vollständig erschlossen. Die häufigste Art der Übertragung scheint öfter direkt (von der Mutter an ihren Wurf) als indirekt (über infizierten Kot und Urin). Möglicherweise kann ein Kaninchen auch später im Leben durch einen infizierten Begleiter oder durch kontaminierten Schmutz angesteckt werden, obwohl es zahlreiche Beispiele gibt, wo ein *E. cuniculi* positives Kaninchen zusammen mit einem *E. cuniculi* negativen Kaninchen lebte.

Der Parasit greift das Nervensystem und die größeren Organe an, wobei eine Vielfalt von Symptomen wie Torticollis (umgangssprachlich Headtilt oder Schiefhals), Leberversagen, Nierenversagen, Inkontinenz, plötzliche Linsenruptur (phacoclastische Uveitis), Katarakte, Lähmungen der Vor- oder Rückhand (ein- oder beidseitig), Nystagmus (Augenzittern) und/oder andere neurologische Symptome hervorgerufen werden. Unweigerlich stirbt das Kaninchen an Meningoenzephalitis.

Die Präsenz parasitärer Microsporidien in Säugetieren führt zu Mikronährstoff-/ Vitaminmangel, was zu einer Anämie führen kann. Genaue Informationen über *E. cuniculi* sind nicht verfügbar.

### Reguläre Behandlung: Benzimidazole

*E. cuniculi* wird heutzutage routinemäßig mit Benzimidazolen behandelt. Während der erfolgreichen Anwendung bei vielen Kaninchen können diese



Medikamente eine leichte bis mittelmäßige Erhöhung der Leberenzyme verursachen.

Die Wirkung von Benzimidazolen ist langsam und beruht eher auf der Präsenz im Magen-/Darmtrakt und im Blut als auf der vorhandenen Konzentration. Benzimidazole binden an das Tubulin-Eiweiß der Mikrotubuli von der Parasiten an, welches wichtige funktionelle und strukturelle Rollen in den Parasiten (Transport von nahrhaften Molekülen, Zellteilung) spielt. Benzimidazole blockieren weiterhin bestimmte Stoffwechsel der Parasiten wie den Transport und die Aufnahme von Glucose, ohne den Wirt (Kaninchen, Katze, Hund) zu beeinflussen. Die Eigenschaften der verschiedenen, bei E.C. verwendeten Benzimidazole variieren:

- Von Albendazole weiß man, dass es in der Leber in viele hydrophile Bestandteile aufgespaltet wird. Dies mindert seine Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Die Wirksamkeit der aufgespaltenen Teilchen gegen *E. cuniculi* ist jedoch nicht bekannt. Die Verwendung von Albendazol, welches kein lizenziertes Medikament zur Anwendung beim Kaninchen ist, hat zum akuten Tod von gesunden Kaninchen oder zu Knochenmarkverfall geführt, obwohl es nicht klinisch getestet worden ist.

Im Allgemeinen wurde herausgefunden, dass Albendazol weniger wirksam war als Oxibendazol.

- Oxibendazol ist ein eher lipophiles Molekül, das nicht im Körper aufgespaltet wird. Die Vorteile von Oxibendazol sind das Überwinden der Blut-/Hirnschranke ins Gehirn oder ins zentrales Nervensystem, sein Mangel an teratogenen Eigenschaften beim Kaninchen und seine Nicht-Aufspaltung in der Leber vor dem Passieren des Körpers im Gegensatz zu Albendazol. Es ist jedoch noch nicht bekannt, bis zu welchem Grad Oxibendazol wirksam gegen *E. cuniculi* ist und was die längerfristigen Nebenwirkungen dieser Medizin sind.
- Fenbendazol wurde wegen seiner präventiven und heilenden Eigenschaften bei von *E. cuniculi* befallenen Kaninchen untersucht, und die Ergebnisse wurden in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlicht (Veterinary Record, 2001, pp. 478-480). Es war ein großer Durchbruch, sowohl weil es wissenschaftliche Daten waren, die die Befunde stützten, als auch weil dies die erste glaubwürdige Behandlung zur Heilung war (statt nur zu kontrollieren). Es stellte sich außerdem heraus, dass einzig Fenbendazol die Blut-/Hirnschranke bei Mäusen überwindet. In seltenen Fällen wurde die längerfristige Einnahme von Fenbendazol mit dem Beginn von Knochenmarkverfall, Verdauungsproblemen und Anorexie in Verbindung gebracht, obwohl dies nicht klinisch erforscht wurde.



Laborkaninchen haben ein Jahr nach der Behandlung mit Fenbendazol einen hohen Titer gezeigt und blieben ohne Symptome während dieses Jahres. Jene Kaninchen, die ein Jahr nach der Fenbendazol-Behandlung eingeschlüpfert wurden, wiesen noch immer den Parasiten in ihrem Gehirn auf. Dennoch waren sie völlig ohne Symptome.

In letzter Zeit erleiden jedoch immer mehr der mit einem oder mehreren Benzimidazole behandelten Kaninchen während oder nach Aussetzen der Behandlung Rückfälle. Vor kurzem berichteten mehrere Kaninchenhalter, die ihre Tiere langfristig mit Oxibendazol behandelten, dass die Wirkung allmählich nachließ, als ob der Parasit einen Widerstand dazu entwickelt. Oder konnten zwei verschiedene Parasiten wie *E. cuniculi* und Toxoplasmose das Kaninchen infizieren ?

### Anwendung von Pyrimethamin (Daraprim) ?

Basierend auf wissenschaftlicher Literatur oder auf tierärztlicher Erfahrung wurden einige Alternativmedikamente bei aussichtslosen Fällen, in denen die Kaninchen eingeschlüpfert werden sollten, erprobt. Die erprobten Zusammensetzungen umfassen Lufenuron, Pyrimethamin (angewandt zur

Behandlung von Toxoplasmose bei Kaninchen) oder Ponazuril und haben sich mehr oder weniger erfolgreich gezeigt.

Auf Grundlage der Behandlung gegen Sarkosporidiose oder Toxoplasmose spp. Bei Pferden bzw. Katzen wurde ein Behandlungsplan unter Verwendung des Antiprotozoen-Medikaments Pyrimethamin (Daraprim) entwickelt, kombiniert mit Trimethoprim-Sulfonamid in Verbindung mit nichtsteroiden Entzündungshemmern. Die Behandlung wird bei Pferden für einen Monat, bei Katzen für 2 Wochen durchgeführt. Nebenwirkungen scheinen selten zu sein.



H. McMurray

Sweetie, ein 10 jähriges Kaninchen mit einem hohem *E. cuniculi* Titer, und erstes Kaninchen, dass das Pyrimethamine Protokoll erfolgreich ausprobiert hat.

Obwohl eine vorherige Studie zeigte, dass Pyrimethamin in der untersuchten Konzentration von 5 und 20



mg/ml unwirksam gegen *E. cuniculi* war, zeigten 50 mg/ml (entspricht einer Dosierung von 0.05 mg/kg) eine 35% Wachstumshemmung. Unser Plan verwendet eine 10 mal stärkere Konzentration, das entspricht einer Konzentration von 1000 mg/ml oder einer Dosierung von 1 mg/kg einmal am Tag.

Bei Kaninchen wurde Pyrimethamin zur Behandlung von Toxoplasmose, *Pneumocystis carinii*, Leberkokzidiose etc. eingesetzt. Es erwies sich, dass die Anwendung von Pyrimethamin beim Kaninchen sicher ist, sofern in der richtigen Dosierung verwendet. Das Anti-Protozoen-Medikament greift den Parasiten direkt an, wo es sowohl den Stoffwechsel der Folin-Säure im Parasiten blockiert als auch die Aktivität von Trimethoprim-Sulfonamid gegen den Parasiten steigert.

Diese Behandlung basiert auf einem bei Katzen angewendeten Plan zur Toxoplasmose-Behandlung:

- Folin Säure: 3 bis 5 mg, zweimal wöchentlich bis täglich,
- Pyrimethamin: 0.5 mg/kg zweimal täglich,
- Sulfadiazin (Langzeitmedikament): 30 mg/kg zweimal täglich.

**MERKE**

Die Dosierung von Folin-Säure scheint hoch, aber sie entspricht der Behandlung von Toxoplasmose bei Katzen.

Fol-Säure kann durch Thiamin ersetzt werden. Folin-Säure ist am besten, aber teurer. Die Verwendung von Trimethoprim ist contraindiziert. Tatsächlich soll das Sulfadiazin die Toxizität von Pyrimethamin erhöhen.

Die Behandlung muss mindestens über einen Monat erfolgen. Weil die Pyrimethamin-Sulfadiazin-Kombination die Funktion des Knochenmarks beeinflusst, werden Anämie und Leukopenie (Verminderung von weißen Blutzellen) beobachtet. Die Auswirkungen sind selten schwerwiegend, dennoch ist es ratsam, das Kaninchen engmaschig zu überwachen und ein regelmäßiges **komplettes Blutbild** zu herstellen. Die Verabreichung von Folin-Säure vermindert das Auftreten solcher Nebenwirkungen.

Das Kaninchen muss beides, das Sulfa-Medikament und Pyrimethamin täglich bekommen. Tatsächlich wurden Resistenzen von *Sarcocystis* spp gegenüber Pyrimethamin ohne Verabreichung des Sulfa-Antibiotikums beobachtet.

Die gegenwärtig mit diesen Medikamenten behandelten Kaninchen stehen unter der Überwachung von Mark Lennox, DVM und Joanne Hach, DVM.



Kaninchen Sweetie, etwa 10 Jahre alt, hat einen hohen *E. cuniculi* Titer und eine totale Parese der hinteren Gliedmaßen. Meist lag er auf einer Stelle und war deprimiert. Nach ein paar Tagen versuchte er plötzlich, sich mehr zu bewegen, aufzustehen, obwohl seine Gliedmaßen steif waren. Er ist sicher nicht mehr deprimiert und zeigt viel Interesse an seinem Partnerkaninchen und dem Leben. Das mit diesen Medikamenten behandelte Kaninchen hat eine ungeheure Verbesserung bezüglich seiner Lebensqualität und Beweglichkeit gezeigt.

Dieselbe positive Wirkung wurde bei Sidney beobachtet, ein 4,5 Jahre altes Kaninchen mit einem hohen *E. cuniculi* Titer, das an einer Paralyse der hinteren Gliedmaßen leidet. Nach 18 Tagen Behandlung war er in der Lage, sich zu bewegen und versuchte sogar, über die hohe Rückseite in seine Klokiste zu springen.



Sharon McGovern



**Links:** Sidney, der unter einem hoch positiven *E. cuniculi* Titer und Lähmung der niedrigeren Glieder leidet, ist das zweite Kaninchen, dass dieses Protokoll angefangen hat.  
**Rechts:** Nach 18 Tagen Pyrimethamin Behandlung versucht Sidney, über den Hinterseite seiner Klokiste zu springen.

### Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Heather McMurray (USA) und Sharon McGovern (USA) danken, für die Bilder ihrer Kaninchen zur Zeit dieser Behandlung und für ihren regelmäßigen Feed-Back, und bei Sue Chang.

Vielen Dank auch an P. Deplazes, (DVM, die Schweiz), um die Zeit genommen zu haben, seine Kenntnisse auf *E. cuniculi* mit mir zu teilen.

Dank auch an Sweetie, Sidney und seinem Partner, für ihre Geduld während der Bildersitzungen.

### Weitere Informationen

1. Biderre C, Mathis A, Deplazes P, Weber R, Metenier G, Vivares CP. Molecular karyotype diversity in the microsporidian *Encephalitozoon cuniculi*. Parasitology. 1999;118 ( Pt 5):439-45.



2. Couzinet S, Cejas E, Schittny J, Deplazes P, Weber R, Zimmerli S. Phagocytic uptake of *Encephalitozoon cuniculi* by nonprofessional phagocytes. *Infect Immun.* 2000; 68(12):6939-45.
3. Deplazes P, Mathis A, Baumgartner R, Tanner I, Weber R. Immunologic and molecular characteristics of Encephalitozoon-like microsporidia isolated from humans and rabbits indicate that *Encephalitozoon cuniculi* is a zoonotic parasite. *Clin Infect Dis.* 1996; 22(3):557-9.
4. Dutz W, Post C, Jennings-Khodadad E, Fakouhi T, Kohout E, Bandarizadeh B. Therapy and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1976; 43:179-85.
5. Gomez-Bautista M, Rojo-Vazquez FA. Chemotherapy and chemoprophylaxis of hepatic coccidiosis with sulphadimethoxine and pyrimethamine. *Res Vet Sci.* 1986; 41(1):28-32.
6. Lindsay DS, Dubey JP. Determination of the activity of pyrimethamine, trimethoprim, sulfonamides, and combinations of pyrimethamine and sulfonamides against *Sarcocystis neurona* in cell cultures. *Vet Parasitol.* 1999; 82(3):205-10.
7. Mrema JE, Rieckmann KH. A rabbit--in vitro system to evaluate drug action against *Plasmodium falciparum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983; 77(1):130-5.
8. Mathis A, Akerstedt J, Tharaldsen J, Odegaard O, Deplazes P. Isolates of *Encephalitozoon cuniculi* from farmed blue foxes (*Alopex lagopus*) from Norway differ from isolates from Swiss domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Parasitol Res.* 1996; 82(8):727-30.
9. Mathis A, Michel M, Kuster H, Muller C, Weber R, Deplazes P. Two *Encephalitozoon cuniculi* strains of human origin are infectious to rabbits. *Parasitology.* 1997; 114 (Pt 1):29-35.
10. Peeters JE, Geeroms R, Halen P. Evolution of coccidial infection in commercial and domestic rabbits between 1982 and 1986. *Vet Parasitol.* 1988; 29(4):327-31.
11. Peeters JE, Geeroms R, Froyman R, Halen P. Coccidiosis in rabbits: a field study. *Res Vet Sci.* 1981; 30(3):328-34.
12. Suter C, Muller-Doblies UU, Hatt JM, Deplazes P. Prevention and treatment of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits with fenbendazole. *Vet Rec.* 2001; 148(15):478-80.
13. Sobottka I, Albrecht H, Visvesvara GS, Pieniazek NJ, Deplazes P, Schwartz DA, Laufs R, Elsner HA. Inter- and intra-species karyotype variations among microsporidia of the genus *Encephalitozoon* as determined by pulsed-field gel electrophoresis. *Scand J Infect Dis.* 1999; 31(6):555-8.
14. Thomas C, Finn M, Twigg L, Deplazes P, Thompson RC. Microsporidia (*Encephalitozoon cuniculi*) in wild rabbits in Australia. *Aust Vet J.* 1997; 75(11):808-10.
15. Tassignon MJ, Brihaye M, De Meuter F, Vercruyse A, Van Hoof F, De Wilde F. Efficacy of treatments in experimental toxoplasmosis *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1989; 230:59-72. French.

---

Die auf diesen Seiten enthaltenen Informationen und Bilder dürfen nicht reproduziert oder repliziert werden in anderen Internet-Seiten, Website oder anderswo.

MAI 2005

