

Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen bei ausgewählten Infektionen von Labornagern und Kaninchen

INHALTSÜBERSICHT

EINLEITUNG	2
ANWENDUNGSBEISPIELE	5
PARASITEN	5
Besonderer Hinweis zu den Antiparasitika	5
OXYUREN bei Mäusen und Ratten (<i>Syphacia muris/obvelata</i> , <i>Aspicularis tetraptera</i>)	5
EKTOPARASITEN	8
Milben bei Kaninchen (<i>Psoroptes cuniculi</i> , <i>Sarcoptes scabiei</i>)	8
Milben bei Meerschweinchen (<i>Chirodiscoides caviae</i> , <i>Trixacarus caviae</i>)	8
Milben bei Mäusen und Ratten (<i>Myobia musculi</i> , <i>Myocoptes musculinus</i> , <i>Radfordia affinis</i> , <i>Radfordia ensifera</i>)	9
Demodex-Milben bei Hamstern (<i>Demodex aurati</i> , <i>Demodex criceti</i>)	10
PROTOZOEN	11
Flagellaten bei Mäusen, Ratten, Hamstern und Meerschweinchen	11
Kokzidien bei Kaninchen (<i>Eimeria</i> spp.)	11
<i>Encephalitozoon cuniculi</i> bei Kaninchen	11
PILZE	12
<i>Pneumocystis</i> spp. bei immundefizienten Mäusen und Ratten	12
BAKTERIEN	13
<i>Clostridium piliforme</i> (Tyzzer's disease)	13
<i>Helicobacter</i> spp. bei Mäusen, Ratten und Gerbils	14
Mykoplasmen bei Ratten	16
Pasteurellaceen bei Mäusen, Ratten und Kaninchen	16
<i>Pasteurella pneumotropica</i> bei Mäusen	17
<i>Pasteurella multocida</i> bei Kaninchen	17
VIREN	17
Zuchtunterbrechung	17
Neonataler Transfer	18
Vakzination	18
Beispiele für die Sanierung von virusinfizierten Mausbeständen	19
Murines Hepatitis-Virus: Zuchtunterbrechung	19
Murines Hepatitis-Virus: Vakzination	20
Sendaivirus	21
Ektromelievirus: Vakzination	21

EINLEITUNG

Die Erhaltung der Gesundheit von Versuchstieren wird vorzugsweise mittels prophylaktischer hygienischer Maßnahmen, wie beispielsweise kontrolliertem Einkauf, Barriersystemen, Rederivierung, Sterilisation und Desinfektion gewährleistet. Werden solche Maßnahmen entsprechend dem Wissensstand der Versuchstierkunde eingehalten, wird auch das Eindringen von Infektionserregern weitgehend verhindert und so eine Behandlung mit Antibiotika oder Chemotherapeutika überflüssig.

Sollte dennoch eine Infektion in einem Tierbestand aufgetreten sein, so empfiehlt sich als sicherste Maßnahme immer die sofortige Isolierung (und wenn möglich die Tötung) der betroffenen Tiere und zum Erhalt des Stammes eine Rederivierung mittels Embryotransfer bzw. Hysterektomie. Therapeutische Maßnahmen sind meistens nicht sinnvoll. Einige alternative Methoden zur Behandlung von Versuchstierbeständen, d.h. ohne Zuhilfenahme klassischer Rederivierungstechniken wie Embryotransfer, sind jedoch bekannt. Diese sind allerdings sehr spezifisch und nicht auf jeden Erreger anwendbar. Bewährt hat sich beispielsweise die Unterbrechung von Infektionsketten, indem für einige Wochen keine empfänglichen Wirtstiere (wie z.B. Jungtiere, Neuzukäufe) mehr zur Verfügung stehen (Anwendung z.B. bei murines Hepatitis-Virus, murines Rotavirus, Sendaivirus oder *Encephalitozoon cuniculi*). Außerdem kann in Ausnahmefällen eine Vakzinierung, eine Erreger-Verdrängung durch andere, weniger pathogene Mikroorganismen oder das Einkreuzen von resistenten Wirtsstämmen durchgeführt werden. Durch solche Methoden ist eine vollständige Eliminierung von Erregern eher möglich als durch den therapeutischen oder prophylaktischen Einsatz von Medikamenten. **Wichtige Gründe stehen dem Einsatz von Medikamenten in der Versuchstierhaltung entgegen:**

1. Es ist mittels medikamentöser Behandlungen **meistens nicht möglich, Infektionserreger aus dem Tierbestand vollständig zu eliminieren**. Es kann auch bei Heilung von Krankheitssymptomen und scheinbarer Nachweisfreiheit noch Mikroorganismen geben, die im Tier oder der Umgebung die Behandlung überlebt haben. Solche Organismen können ihre Infektiosität und Pathogenität behalten und weitere Tiere infizieren oder nach einer Vermehrungsphase auch das ursprünglich behandelte Tier erneut erkranken lassen.
2. Oft ist es kurz nach einer medikamentösen Behandlung zeitweilig unmöglich, die spezifischen Erreger nachzuweisen. Dies führt zu einer "**Maskierung der Infektion**". Bei hygienischen Qualitätskontrollen von Versuchstierbeständen und auch bei diagnostischen Untersuchungen im Verdachtsfall bei klinisch erkrankten Tieren bedeuten falsch negative mikrobiologische Befunde ein gravierendes Problem.
3. Darüber hinaus kann eine **antibiotische Behandlung das natürliche Gleichgewicht der vorhandenen Mikroorganismen stören**. Beim antagonistischen Verhalten der Keime können einzelne Mikroorganismen bevorzugt werden. So sind Beispiele bekannt, bei denen die antibiotische Bekämpfung von Pasteurellen das Wachstum von Klebsiellen begünstigt hat.
4. Außerdem ist bei allen Tierbeständen unter antibiotischer Behandlung mit der **Gefahr des Auftretens von Resistenzen gegen die eingesetzten Antibiotika** zu rechnen.
5. Schließlich ist zu bedenken, dass eine medikamentöse Therapie auch **negative Nebenwirkungen auf das Tier und auf das Experiment** haben kann. Ivermectin beispielsweise kann bei Neugeborenen und Jungtieren oder entsprechend prädisponierten transgenen Mäusen die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und zu Todesfällen führen. Ernsthafte Störungen des natürlichen bakteriellen gastrointestinalen Ökosystems nach antibiotischen Behandlungen sind beschrieben; letale Nebenwirkungen von Penicillin-Einsatz bei Meerschweinchen sind ein

klassisches Beispiel dafür. Vorbehandelte Tiere sind insbesondere für pharmakologische Fragestellungen häufig nicht zu gebrauchen, da eine Pharmakotherapie die Wirkung später applizierter Arzneimittel aufgrund von Wechselwirkungen unter Umständen für Monate verändern kann.

Weshalb gibt es dann trotzdem eine Schrift der GV-SOLAS über prophylaktische und therapeutische Maßnahmen?

In Einzelfällen kann es durchaus sinnvoll sein, therapeutische Maßnahmen bei Versuchstieren durchzuführen:

1. Therapeutische Behandlungen können bei Zuchttieren dann durchgeführt werden, wenn **seltene Versuchstierstämme (z.B. transgene Tiere) mit kleinen Tierzahlen von Infektionen betroffen sind**, welche die Stammerhaltung in Frage stellen. Eine strikte räumliche Trennung der zu therapierenden Tiere von gesunden Tieren ist dabei Voraussetzung.
Der Einsatz von Antibiotika bei Zuchttieren kann auch sinnvoll sein, um den Infektionsdruck zu senken und die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen **Rederivierung speziell bei immundefizienten Tieren** zu erhöhen.
2. Ein weiterer Grund für medikamentöse Behandlungen ist **das Verhindern von Schmerzen, Leiden und Schäden durch Infektionen bei Versuchstieren**. Bei Eingriffen mit einem erhöhten postoperativen Infektionsrisiko beispielsweise können, zusätzlich zu der Notwendigkeit sterilen Arbeitens, in Ausnahmefällen auch prophylaktische Antibiotikagaben angezeigt sein.
3. **Bei Einzeltieren**, die sich im Versuch befinden, ist manchmal eine therapeutische Behandlung z.B. mit Antibiotika sinnvoll, wenn aufgrund der Versuchsbelastung **eine Infektion mit ubiquitären Keimen** stattgefunden hat und das Tier im Versuch bleiben soll (z.B. Hautinfektionen durch *Staphylococcus aureus* oder Streptokokken bei gestressten Tieren). Vorher muss selbstverständlich abgeklärt werden, ob die Antibiotikagabe nicht das Versuchsergebnis beeinflusst.

Bei der Durchführung von prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen sind generell einige Regeln zu beachten:

1. Schon aus arbeitstechnischen Gründen ist die Verabreichung von Therapeutika **auf Einzeltiere oder auf kleinere Tierzahlen beschränkt**, es sei denn, die Applikation über das Trinkwasser oder das Futter wäre möglich. Bei der Anwendung von Antibiotika über das Trinkwasser/Futter muss jedoch immer bedacht werden, dass dadurch unter Umständen subtherapeutische Dosen in das Tier gelangen und damit keine ausreichenden Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden. Die Applikation subtherapeutischer Dosen fördert zudem die Entstehung resistenter Bakterien. Hierbei besteht auch die Gefahr, dass resistente Bakterien auf den Menschen übertragen werden können. Daher sollte die parenterale Applikation von Antibiotika in therapeutisch wirksamen Dosen bevorzugt werden. Neben der ausreichend hohen Dosierung und langen Therapiedauer ist vor jeglichem Einsatz von Antibiotika auch die Erstellung eines Antibiogramms dringend zu empfehlen, um einen unnötigen und wiederholten Einsatz von verschiedenen Antibiotika möglichst zu vermeiden.
2. **Alle prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen sind lückenlos** unter Angabe der Begründung, der verwendeten Medikamente mit Chargenbezeichnung, Dosis und Applikationsart und dem Zeitpunkt und der Dauer der Intervention **zu dokumentieren**. Diese Dokumentationspflicht gilt nicht nur bei Versuchen, die unter GLP-Bedingungen durchgeführt werden, sondern gehört auch zur Sorgfaltspflicht

jeder Tierhausleitung und aller Experimentatoren bezüglich solcher Maßnahmen in der Zucht sowie vor und während eines Versuches.

3. Potentielle **Interaktionen der eingesetzten Medikamente mit Prüfsubstanzen oder die direkte Beeinflussung der erhobenen Versuchsparameter** sind sorgfältig zu evaluieren.

Im Folgenden werden Anwendungsbeispiele zum prophylaktischen und therapeutischen Einsatz von Medikamenten bei Infektionen mit Parasiten, Pilzen und bakteriellen Erregern bei kleinen Versuchstieren aufgeführt sowie Methoden zur Bekämpfung von Virusinfektionen (Zuchtunterbrechung, Vakzination usw.) beschrieben. Diese Beschreibung ersetzt **nicht** das Studium der angegebenen Fachliteratur. Bei den Angaben über Dosierungen und Applikationsformen wurde mit großer Sorgfalt recherchiert, dennoch kann von den Autoren keine Gewähr für die Richtigkeit der gemachten Angaben übernommen werden.

Weiterführende Literatur / Datenbanken:

- (1) Bundestierärztekammer (BTK), Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten (ArgeVET): Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen. http://www.vis.bayern.de/ernaehrung/fachinformationen/verbraucherschutz/tiergesundheit/doc/fachbeirat_leitlinien.pdf
- (2) Frey H. H.: Pharmakotherapie in Versuchstierbeständen. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 83:379-380, 1976.
- (3) Hawk C. T., Leary S.L., Morris T. H.: Formulary for laboratory animals. Blackwell Publishing, Ames, 2005.
- (4) Hrapkiewicz K., Medina L., Holmes D. D.: Clinical laboratory animal medicine: an introduction. Blackwell Publishing, Ames, 1998.
- (5) Löscher W., Ungemach F. R., Kroker R.: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Parey, Stuttgart, 2006
- (6) Morris T. H.: Antibiotic therapeutics in laboratory animals. Lab. Anim. 29:16-36, 1995.
- (7) Plumb D. C.: Veterinary Drug Handbook. Blackwell Publishing, Ames, 2005.
- (8) Weisbroth S. H.: Damage control: a guide to dealing with an infectious break. Lab. Anim. (NY) 30(10):44-52, 2001.
- (9) White W. J.: Recovering from a microbiological contamination in your animal facility. http://criver.com/flex_content_area/documents/rm_rm_a_microbiological_contamination.pdf
- (10) CliniPharm/CliniTox (Computerunterstütztes Informationssystem für die Pharmakotherapie und klinische Toxikologie). http://www.vetpharm.uzh.ch/perldocs/index_i.htm
- (11) VETIDATA (Veterinärmedizinischer Informationsdienst für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht). <http://www.vetidata.de/>

ANWENDUNGSBEISPIELE

PARASITEN

Besonderer Hinweis zu den Antiparasitika

Zahlreiche antiparasitär wirksame Arzneistoffe – Levamisol, Thiabendazol, Fenbendazol, Oxfendazol, Ivermectin u.a. – beeinflussen die Funktion verschiedener immunologisch aktiver Zellen. Sie können diese Zellen und damit die Immunantwort stimulieren oder auch supprimieren.

Literatur:

- (1) Sajid M.S., Iqbal Z., Muhammad G., Iqbal M. U.: Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: a review. *Parasitology* 132:301-313, 2006.

OXYUREN bei Mäusen und Ratten (*Syphacia muris/obvelata*, *Aspicularis tetraptera*)

Fenbendazol

Fenbendazol zeigt weniger Interferenzen mit Tierexperimenten als Ivermectin; zudem wirkt es ovizid, larvizid und adultizid.

Präparat: Fenbendazol (Panacur®, Coglazol®)

Dosis: Üblich ist die Zumischung zum Futter von Mäusen und Ratten in einer Konzentration von 100-150 p.p.m. durch einen Mischfutterbetrieb mit Herstellungserlaubnis.

Applikation, Dauer: Applikation p.o. als Medizinalfuttermischung, Applikationsdauer mindestens 3 Monate, besser 6 Monate (oder länger)

Erfolg: relativ gut bei langer Behandlungsdauer, falls ausreichende flankierende Hygienemaßnahmen getroffen werden (siehe S. 6) und keine Re-Infektionen stattfinden (1-4).

Avermectine (Ivermectin, Selamectin)

Allgemeine wichtige Informationen zu den Avermectinen:

1. Avermectine paralysieren und töten adulte und die meisten larvalen Stadien von Magen-Darm-Nematoden sowie grabende und saugende Ektoparasiten. Sie besitzen keine Wirkung gegen Nematodeneier.
2. Bei überempfindlichen Tieren (z.B. MDR 1-Defektmutanten) und bei jungen Tieren in der Säugeperiode können zentralnervöse Intoxikationserscheinungen und Todesfälle infolge einer Ivermectin-Behandlung auftreten (3, 5-7). Bei Mäusen (CF-1) wurden bereits weit unterhalb der von manchen Autoren publizierten therapeutischen Dosen maternale Toxizität (Minimum-Effekt-Level: 0,2 mg/kg KGW) und teratogene Effekte (Minimum-Effekt-Level: 0,4 mg/kg KGW) festgestellt (8). Selamectin scheint verträglicher zu sein als Ivermectin. Als Nebenwirkung bei topischer Applikation von Ivermectin kann es vorübergehend zu Hautirritationen an der Applikationsstelle kommen (9). Desweiteren gibt es Hinweise (3, 10-12), dass Ivermectin einen Einfluss auf bestimmte Verhaltenstests hat.
3. Ivermectin wird auch vom Anwender schnell über die Haut resorbiert. Es reichert sich in der Leber und im Fettgewebe an. Daher sind bei der Applikation als Spray- oder Tropflösung entsprechende Arbeitsschutzmaßnahmen (Atenschutz, Nitrilhandschuhe) zu treffen.

4. Ivermectin ist nicht wasserlöslich; man kann es aber aufgrund seiner Fettlöslichkeit in Propylenglykol lösen und dann mit Wasser eine Emulsion herstellen. In dieser Darreichungsform ist es verschlossen und vor Licht geschützt bei Raumtemperatur bis zu 72 Stunden haltbar (13). Es ist darauf zu achten, dass das Gemisch in Emulsion gehalten wird.
5. Bei allen Applikationsarten von Avermectinen sind die unten erwähnten flankierenden Hygienemaßnahmen notwendig.

Ivermectin

Präparat: Ivermectin (Ivomec®)

Applikation: oral

Dosis (Maus): 8 mg/l Trinkwasser - bei einem Körpergewicht von 20 g und einer täglichen Wasseraufnahme von 4 ml entspricht dies einer Dosis von 1,6 mg/kg KGW

Dosis (Ratte): 25 mg/l Trinkwasser - bei einem Körpergewicht von 250 g und einer täglichen Wasseraufnahme von 15 ml entspricht dies einer Dosis von 1,5 mg/kg KGW

Dauer: 4 Tage, Behandlung 3-4mal im Abstand von jeweils 3 Tagen wiederholen

Erfolg: Eradikation von *Syphacia* spp. bei Mäusen und Ratten (Untersuchung 32 Wochen nach Behandlungsende) (14). Bei nur 1-2 Wiederholungsbehandlungen wurden die Oxyuren weiterhin nachgewiesen.

Spraylösung: 1 Teil Ivermectin (1%) und 10 Teile Wasser

Applikation: Mäuse in frischem Käfig (inkl. Einstreu und Innenwand) mit 1-2 ml Lösung (entspricht 0,9-1,8 mg Ivermectin) besprühen

Dauer: 3 Behandlungen im Abstand von 1 Woche (15)

Cave: Eine exakte Dosierung ist nicht möglich.

Tropflösung: Ivermectin 1% unverdünnt

Applikation, Dosis: Tropfen zwischen Schulterblätter der Mäuse (2 mg/kg KGW, entspricht 1 µl/5 g KGW)

Dauer: 2 Behandlungen im Abstand von 10 Tagen (16)

Erfolg: Bei beiden perkutanen Behandlungsmethoden blieben die Mäuse über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten frei von Oxyuren (15, 16).

Selamectin

Präparat: Selamectin (Stronghold®)

Applikation, Dosis: Einzeldosis von 10 mg/kg KGW als Spot-on zwischen Schulterblätter der Mäuse

Eingeschränkter Erfolg: 37% gegen *S. obvelata* und 49% gegen *A. tetraptera* (Untersuchung 3 Wochen nach Applikation) (17).

Flankierende Hygienemaßnahmen

Eier von Oxyuren sind sehr resistent und können in der Raumluft, Klimakanälen, Tränkeeinrichtungen usw. überleben. Deshalb sind begleitende hygienische Maßnahmen (Reinigung, Desinfektion) neben der Behandlung des Bestandes sehr wichtig. Die mechanische Reinigung vermindert bereits die Kontamination von Geräten und Einrichtungen erheblich, so dass anschließende Desinfektionsmaßnahmen effizienter werden. Üblicherweise verwendete Desinfektionsmittel sind nicht in der Lage, Oxyureneier abzutöten. Dies ist nur möglich mit speziellen Desinfektionsmitteln (z.B. Desinfektionsmittel auf Basis von Kresolen). Trockene Hitze (100 °C) für 30 min., Autoklavieren und Ethylenoxid tötet Eier zu 100%. Die Behandlung mit Formaldehydgas und Chlordioxid tötet Eier zu 94-96%. Über die

Effizienz von gasförmigem Wasserstoffperoxid liegen noch keine ausreichenden Daten vor (3, 18).

Literatur:

- (1) Huerkamp M. J., Benjamin K. A., Zitzow L. A., Pullium J. K., Lloyd J. A., Thompson W. D., Webb S. K., Lehner N. D.: Fenbendazole treatment without environmental decontamination eradicates *Syphacia muris* from all rats in a large, complex research institution. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 39:9-12, 2000.
- (2) Huerkamp M. J., Benjamin K. A., Webb S. K., Pullium J. K.: Long-term results of dietary fenbendazole to eradicate *Syphacia muris* from rat colonies. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 43:35-37, 2004.
- (3) Pritchett K. R., Johnston N.: A review of treatments for the eradication of pinworm infection from laboratory rodent colonies. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 41:35-47, 2002.
- (4) Strasser H., Tiefenbach B.: Erfahrungen mit Fenbendazol bei der Bekämpfung von *Syphacia muris* in einer Rattenzucht. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 83:224-226, 1976 und 84:479-480, 1977.
- (5) Lankas G. R., Minsker D. H., Robertson R. T.: Effects of ivermectin on reproduction and neonatal toxicity in rats. *Food Chem. Toxikol.* 27:523-529, 1989.
- (6) Schinkel A. H., Smit J. J. M., van Tellingen O., Beijnen J. H., Wagenaar E., van Deemter L., Mol C. A. A. M., van der Valk M. A., Robanus-Maandag E. C., te Riele H. P. J., Berns A. J. M., Borst P.: Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 77:491-502, 1994.
- (7) Skopets B., Wilson R. P., Griffith J. W., Lang C. M.: Ivermectin toxicity in young mice. *Lab. Anim. Sci.* 46:111-112, 1996.
- (8) Ivermectin. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v27je03.htm>
- (9) Ungemach F. R.: Antiparasitika. In „Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren“ (Löscher W., Ungemach F. R., Kroker R., Hrsg.), 7. Auflage, S. 279-331. Parey, Stuttgart, 2006.
- (10) Davis J. A., Paylor R., McDonald M. P., Libbey M., Ligler A., Bryant K., Crawley J. N.: Behavioral effects of ivermectin in mice. *Lab. Anim. Sci.* 49:288-296, 1999.
- (11) Poul J. M.: Effects of perinatal ivermectin exposure on behavioral development of rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 10:267-272, 1988.
- (12) Spinosa Hde S., Stilck S. R., Bernardi M. M.: Possible anxiolytic effects of ivermectin in rats. *Vet. Res. Commun.* 26:309-321, 2002.
- (13) Plumb D. C.: Ivermectin. In „Veterinary Drug Handbook“, 5. Auflage, S. 622-628. Blackwell Publishing, Ames, 2005.
- (14) Klement P., Augustine J. M., Delaney K. H., Klement G., Weitz J. I.: An oral ivermectin regimen that eradicates pinworms (*Syphacia* spp.) in laboratory rats and mice. *Lab. Anim. Sci.* 46:286-290, 1996.
- (15) Le Blanc S. A., Faith R.E., Montgomery C. A.: Use of topical ivermectin treatment for *Syphacia obvelata* in mice. *Lab. Anim. Sci.* 43:526-528, 1993.
- (16) West W. L., Schofield J. C., Bennett B. T.: Efficacy of the "micro-dot" technique for administering topical 1% ivermectin for the control of pinworms and and fur mites in mice. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 31:7-10, 1992.
- (17) Gönenc B., Sarimehmetoglu H. O., Ica A., Kozan E.: Efficacy of selamectin against mites (*Myobia musculi*, *Mycopetes musculus* and *Radfordia ensifera*) and nematodes (*Aspicularis tetraptera* and *Syphacia obvelata*) in mice. *Lab. Anim.* 40:210-213, 2006.

- (18) Dix J., Astill J., Whelan G.: Assessment of methods of destruction of *Syphacia muris* eggs. Lab. Anim. 38:11-17, 2004.

EKTOPARASITEN

Hinweis: Die Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise für den Einsatz von Ivermectin bei Oxyurenbefall (siehe „Allgemeine wichtige Informationen zu den Avermectinen“, S. 5-6) sind auch bei der Bekämpfung von Ektoparasiten mit diesem Wirkstoff zu beachten!

Milben bei Kaninchen (*Psoroptes cuniculi*, *Sarcoptes scabiei*)

Präparat: Ivermectin (Ivomec®)

Dosis: 0,2-0,4 mg/kg KGW

Applikation, Dauer: subkutan, 2mal im Abstand von 1-3 Wochen (1)

Besonderheiten: Die massive Antigen-Freisetzung beim Absterben der Ektoparasiten kann zu einer verstärkten Immunantwort führen (2).

Präparat: Selamectin (Stronghold®)

Dosis, Applikation: Einzeldosis von 6-18 mg/kg KGW als Spot-on auf die Nackenhaut (3, 4).

Präparat: Imidacloprid/Moxidectin (Advocate®)

Dosis: 10 mg Imidacloprid und 1 mg Moxidectin pro kg KGW

Applikation, Dauer: perkutan (im Nacken), 3mal im Abstand von jeweils 4 Wochen (5).

Die aufgeführten Behandlungsmethoden sind erfolgversprechend, wenn alle Tiere im Bestand behandelt werden. Unerlässlich ist auch eine Umgebungsdesinfektion.

Milben bei Meerschweinchen (*Chirodiscoides caviae*, *Trixacarus caviae*)

Präparat: Ivermectin (Ivomec®)

Applikation, Dosis: subkutan (0,5 mg/kg KGW)

Dauer: 2 Behandlungen im Abstand von 7 Tagen

Erfolg: klinische Heilung bei Befall mit *T. caviae* (Beobachtungszeitraum: 8 Monate) (6).

Die subkutane Applikation von Ivermectin (2mal 0,5-1,5 mg/Tier im Abstand von 2 Wochen) war hingegen ohne Erfolg gegen *C. caviae* (7).

Kombination: Ivermectin Spray- und Tropflösung

Spraylösung: 1 Teil Ivermectin 1% und 49 Teile Propylenglykol-Wasser-Gemisch (1 : 1)

Tropflösung: Ivermectin 1% unverdünnt

Applikation, Dosis:

Spraylösung (1. Behandlung): adulte Tiere mit 2,5 ml Lösung (entspricht 0,5 mg Ivermectin) und Jungtiere (älter als 1 Woche) mit 1,2 ml Lösung auf Rücken und Körperseiten besprühen

Tropflösung (Wiederholungsbehandlung): bei adulten Tieren 11 Tropfen (entspricht 4,4 mg Ivermectin), bei Jungtieren (bis 6 Wochen) 7 Tropfen und bei Neugeborenen (unter 1 Woche) 4 Tropfen auf Rumpf und Körperseiten applizieren

Dauer: Spraylösung 1mal täglich über 5 Tage, dann 14 Tage Pause, dann Tropflösung 1mal täglich über 5 Tage

Erfolg: dauerhafte Eradikation von *C. caviae* (7).

Milben bei Mäusen und Ratten (*Myobia muscili*, *Myocoptes musculinus*, *Radfordia affinis*, *Radfordia ensifera*)

Ivermectin

Präparat: Ivermectin (Ivomec®)

Applikation, Dosis: subkutan (0,2 mg/kg KGW) bei Mäusen

Dauer: 2 Behandlungen im Abstand von 7 Tagen

Erfolg: Eradikation von *M. musculinus* und *M. muscili* (Untersuchung 5 Wochen nach Behandlungsende) (8).

Präparat: Ivermectin (Ivomec®)

Applikation, Dosis: oral (32 mg/l Trinkwasser) bei Mäusen

Dauer: 10 Tage, Behandlung 2mal im Abstand von jeweils 7 Tagen wiederholen

Erfolg: klinische Heilung bei Mäusen mit *M. musculinus*-Befall (Beobachtungszeitraum: 9 Monate) (9).

Spraylösung: 1 Teil Ivermectin 1% und 99 Teile Propylenglykol-Wasser-Gemisch (1 : 1)

Applikation: Mäuse in frischem Käfig mit 1,1 ml Lösung (entspricht 0,11 mg Ivermectin) aus 0,5 m Entfernung besprühen

Dauer: 3 Behandlungen im Abstand von 7 Tagen

Erfolg: 18 Wochen nach Behandlungsende wurden keine Milben, aber noch Milbeneier gefunden (10).

Tropflösung: Ivermectin 1% unverdünnt

Applikation, Dosis: Tropfen zwischen Schulterblätter der Mäuse und Ratten (2 mg/kg KGW, entspricht 1 µl/5 g KGW)

Dauer: 2 Behandlungen im Abstand von 10 Tagen (Maus) bzw. 3 Behandlungen im Abstand von 14 Tagen (Ratten ab dem Absatzalter)

Erfolg: Eradikation von *M. muscili* und *R. affinis* bei Mäusen (Untersuchung 24 Wochen nach Behandlungsende) (11) und *R. ensifera* bei Ratten (Untersuchung 18 Wochen nach Behandlungsende) (12).

Kombination: "Cross-Fostering" und Ivermectin bei Mäusen

0-36 Stunden alte Mäuse werden Ammen (am besten haarlosen, d.h. für Ektoparasiten unempfindlichen Mäusen) untergelegt und durch diese aufgezogen.

Applikation: unmittelbar vor dem Transfer topische Behandlung der Ammen mit Ivermectin; zusätzlich ein- bis mehrmalige topische Behandlung der aufgezogenen Jungtiere (unmittelbar nach dem Absetzen, Behandlung ggf. in Abständen von 8-10 Tagen wiederholen)

Dosis: 2 mg/kg KGW

Erfolg: dauerhafte Eradikation von *M. muscili* und *M. musculinus*; keine Schädigung der Jungtiere (13).

Selamectin

Präparat: Selamectin (Stronghold®)

Dosis, Applikation: Einzeldosis von 10-12,4 mg/kg KGW als Spot-on zwischen Schulterblätter der Mäuse

Erfolg: Eradikation von *M. muscili*, *M. musculinus* und *R. ensifera* (Untersuchung 3 Wochen nach Applikation) (14).

Literatur:

- (1) Harkness J. E., Wagner J. E.: Specific diseases and conditions. In „The biology and medicine of rabbits and rodents“, 4. Auflage, S. 171-321. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
- (2) Uhlir J., Volf P.: Ivermectin: its effect on the immune system of rabbits and rats infested with ectoparasites. Vet. Immunol. Immunopathol. 34:325-336, 1992.
- (3) Kurtdede A., Karaer Z., Acar A., Guzel M., Cingi C. C., Ural K., Ica A.: Use of selamectin for the treatment of psoroptic and sarcoptic mite infestation in rabbits. Vet. Dermatol. 18:18-22, 2007.
- (4) McTier T. L., Hair J. A., Walstrom D. J., Thompson L.: Efficacy and safety of topical administration of selamectin for treatment of ear mite infestation in rabbits. J. Am. Vet. Med. Assoc. 223:322-324, 2003.
- (5) Beck W., Möbius S., Hansen O., Gall Y., Pfister K.: Wirksamkeitsstudie zur Effektivität einer Kombination aus Imidacloprid und Moxidectin (Advocate®) bei Kaninchen mit Ohrräude. Kleintierpraxis 51:256-262, 2006.
- (6) McKellar Q. A., Midgley D. M., Galbraith E. A., Scott E. W., Bradley A.: Clinical and pharmacological properties of ivermectin in rabbits and guinea pigs. Vet. Rec. 130:71-73, 1992.
- (7) Hirsjärvi P., Phyälä L.: Ivermectin treatment of a colony of guinea pigs infested with fur mite (*Chirodiscooides caviae*). Lab. Anim. 29:200-203, 1995.
- (8) Wing S. R., Courtney C. H., Young M.: Effect of ivermectin on murine mites. J. Am. Vet. Med. Assoc. 187:1191-1192, 1985.
- (9) Conole J., Wilkinson M. J., McKellar Q. A.: Some observations on the pharmacological properties of ivermectin during treatment of a mite infestation in mice. Contemp. Top. Lab. Anim. Sci. 42:42-45, 2003.
- (10) Baumans V., Havenaar R., van Herck H.: The use of repeated treatment with Ivomec and Neguvon spray in the control of murine fur mites and oxyurid worms. Lab. Anim. 22:246-249, 1988.
- (11) West W. L., Schofield J. C., Bennett B. T.: Efficacy of the "micro-dot" technique for administering topical 1% ivermectin for the control of pinworms and and fur mites in mice. Contemp. Top. Lab. Anim. Sci. 31:7-10, 1992.
- (12) Kondo S., Taylor A, Chun S.: Elimination of an infestation of rat fur mites (*Radfordia ensifera*) from a colony of Long Evans rats, using the micro-dot technique for topical administration of 1% ivermectin. Contemp. Top. Lab. Anim. Sci. 37:58-61, 1998.
- (13) Huerkamp M. J., Zitzow L. A., Webb S., Pullium J. K.: Cross-fostering in combination with ivermectin therapy: a method to eradicate murine fur mites. Contemp. Top. Lab. Anim. Sci. 44:12-16, 2005.
- (14) Gönenc B., Sarimehmetoglu H. O., Ica A., Kozan E.: Efficacy of selamectin against mites (*Myobia musculi*, *Mycoptes musculinus* and *Radfordia ensifera*) and nematodes (*Aspiculuris tetraptera* and *Syphacia obvelata*) in mice. Lab. Anim. 40:210-213, 2006.

Demodex-Milben bei Hamstern (*Demodex aurati*, *Demodex criceti*)

Die Infektion ist weit verbreitet und kann klinisch aktiv werden unter Stress, Vitaminmangel oder bei A-Hypervitaminose (Faktorenerkrankung).

Eine zuverlässige Therapie ist nicht bekannt.

PROTOZOEN

Flagellaten bei Mäusen, Ratten, Hamstern und Meerschweinchen

Behandlungen mit verschiedenen Medikamenten verliefen erfolglos: nach Absetzen der Behandlung waren wieder Protozoen nachweisbar. Unter Metronidazol war die Gewichtsentwicklung von Meerschweinchen markant verzögert.

Literatur:

- (1) Völker K., Illgen-Wilcke B.: Attempts to eliminate intestinal flagellates in guinea-pigs with Flagyl® (metronidazole). *Animal Technology* 47:95-99, 1996.

Kokzidien bei Kaninchen (*Eimeria* spp.)

Präparat: Toltrazuril (Baycox®) 2,5%

Applikation: oral über das Trinkwasser, nicht bei trächtigen Tieren anwenden

Dosis, Dauer: zur Prophylaxe 10-15 mg/l Trinkwasser kontinuierlich verabreichen; zur Therapie 25 mg/l Trinkwasser an 2 Tagen verabreichen, 2tägige Wiederholungsbehandlung nach 5 Tagen

Erfolg: deutliche Reduktion der Oozystenausscheidung und der klinisch-pathologischen Symptomatik (1, 2).

Präparat: Diclazuril (Clinacox® 0,5%)

Dosis, Applikation: 1 p.p.m. im Futter

Dauer: mindestens 4 Wochen

Erfolg: deutliche Reduktion der Oozystenausscheidung und der klinisch-pathologischen Symptomatik (3-5).

Hinweis: Bei Tieren, die bereits Diarrhoe zeigen, reicht eine alleinige Behandlung mit Antikokzidien unter Umständen nicht aus. Eine Erregereliminierung ist nicht möglich.

Literatur:

- (1) Beck W., Arnold S., Hansen O., Pfister K.: Bekämpfung der *Eimeria*- und *Passalurus ambiguus*-Infektion beim Kaninchen mit Toltrazuril (Baycox®) und einer Wirkstoffkombination aus Praziquantel, Pyrantel-Embonat und Febantel (Drontal®-Plus). *Kleintierpraxis* 49:283-288, 2004.
- (2) Peeters J. E., Geeroms R.: Efficacy of toltrazuril against intestinal and hepatic coccidiosis in rabbits. *Vet. Parasitol.* 22:21-35, 1986.
- (3) Kintzel P., Hasslinger M.: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Robenidine und Diclazuril bei der Bekämpfung der Kokzidien des Kaninchens. *Prakt. Tierarzt* 76:250-256, 1995.
- (4) Vanparijs O., Desplenter L., Marsboom R.: Efficacy of diclazuril in the control of intestinal coccidiosis in rabbits. *Vet. Parasitol.* 34:185-190, 1989.
- (5) Vanparijs O., Hermans L., van der Flaes L., Marsboom R.: Efficacy of diclazuril in the prevention and cure of intestinal and hepatic coccidiosis in rabbits. *Vet. Parasitol.* 32:109-117, 1989.

Encephalitozoon cuniculi bei Kaninchen

E. cuniculi wird mit dem Urin und Kot der Tiere ausgeschieden. Die Aufnahme von infektiösen Sporen kann oral und nasal erfolgen. Im infizierten Tier wird der Parasit

hämatischen in nahezu alle Organe verteilt, so dass auch eine diaplazentare Übertragung möglich ist. Diese Übertragungswege sind bei der Sanierung eines Bestandes zu beachten. Dem betreuenden Personal als Vektor ist besondere Aufmerksamkeit zu schenken, um Schmierinfektionen durch Kot und Urin zu vermeiden.

Durch konsequente Entfernung serologisch positiver Tiere kann die Inzidenz von *E. cuniculi* in einem Zuchtbestand minimiert werden (1, 2). Die damit auch mögliche sukzessive vollständige Erreger-Elimination muss durch kontinuierliches serologisches Screening verfolgt werden.

Die Encephalitozoonose verläuft meist subklinisch. Sichere Therapien klinisch kranker Tiere sind nicht bekannt, und die Heilungschancen sinken mit zunehmender Intensität der Symptome. Therapiebeispiele bei klinischen Symptomen sind der Übersicht von Ewringmann und Göbel (3) zu entnehmen.

Prophylaktische und therapeutische Verabreichung:

Präparat: Fenbendazol (Panacur®, Coglazol®)

Dosis: 20 mg/kg KGW

Applikation, Dauer: oral, 28 Tage

Erfolg: Verhinderung experimenteller Infektionen mit *E. cuniculi*, keine Erreger im Gehirn natürlich infizierter, seropositiver Tieren nachweisbar (4).

Literatur:

- (1) Bywater J. E., Klett B. S.: The eradication of *Encephalitozoon cuniculi* from a specific pathogen-free rabbit colony. Lab. Anim. Sci. 28:402-404, 1978.
- (2) Cox J. C., Gallichio H. A., Pye D., Walden N. B.: Applikation of immunofluorescence to the establishment of an *Encephalitozoon cuniculi*-free rabbit colony. Lab. Anim. Sci. 27:204-209, 1977.
- (3) Ewringmann A., Göbel T.: Untersuchungen zur Klinik und Therapie der *Encephalitozoonose* beim Heimtierkaninchen. Kleintierpraxis 44:313-400, 1999.
- (4) Suter C., Müller-Doblies U. U., Hatt J. M., Deplazes P.: Prevention and treatment of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits with fenbendazole. Vet. Rec. 148:478-480, 2001.

PILZE

***Pneumocystis* spp. bei immundefizienten Mäusen und Ratten**

Präparat: Co-trimoxazol (Cotrim K-/E-ratiopharm® Saft)

1 ml Cotrim K enthält 8 mg Trimethoprim und 40 mg Sulfamethoxazol

1 ml Cotrim E enthält 16 mg Trimethoprim und 80 mg Sulfamethoxazol

Applikation: oral über das Trinkwasser

Dosis: 5 ml Cotrim K Saft bzw. 2,5 ml Cotrim E Saft / 1 Trinkwasser - das entspricht etwa einer Dosis von 6 mg/kg KGW Trimethoprim und 30 mg/kg KGW Sulfamethoxazol bei einer Ratte bzw. einer Dosis von 8 mg Trimethoprim und 40 mg Sulfamethoxazol pro kg KGW bei einer Maus.

Dauer: 2 Wochen Behandlung, 1 Woche Pause, 2 Wochen Behandlung (1). Wechsel der Tränkflaschen 3mal pro Woche. Es werden alle Tiere im Raum, nicht nur immundefiziente, behandelt.

Erfolg: gut. Die Pneumocystose in Tiergruppen von immundefizienten Mäusen (Erreger: *P. murina*) und Ratten (Erreger: *P. carinii* oder *P. wakefieldi*) läßt sich durch diese Behandlung günstig beeinflussen (Rückgang der klinischen Erkrankungen für einige Monate; keine Todesfälle) (2, 3). Danach treten die Krankheitsfälle wieder auf (keine Erregereliminierung oder Wiedereinschleppung des Erregers?).

Als Maßnahme gegen eine Verbreitung einer Infektion mit *Pneumocystis* hat sich die Benutzung von einfachen Filterdeckelkäfigen bewährt.

Literatur:

- (1) Mossman H., Nicklas W., Hedrich H. J.: Management of immunocompromised and infected animals. In „Methods in microbiology: immunology of infection“ (Kaufmann H. E., Kabelitz D., Hrsg.), Vol. 32, S. 183-231. Academic Press, London, 2002.
- (2) Macy J. D., Weir E. C., Compton S. R., Shlomchik M. J., Brownstein D. G.: Dual infection with *Pneumocystis carinii* and *Pasteurella pneumotropica* in B cell-deficient mice: diagnosis and therapy. Lab. Anim. Sci. 50:49-55, 2000.
- (3) Weisbroth S. H.: *Pneumocystis*: newer knowledge about the biology of this group of organisms in laboratory rats and mice. Lab Anim. Europe 6(9):39-46, 2006.

BAKTERIEN

Clostridium piliforme (Tyzzer's disease)

C. piliforme hat als sporenbildendes Bakterium eine außerordentlich hohe Tenazität. Peressigsäure (1,0%) und Natriumhypochlorit (0,3%) haben sich als sporizid erwiesen, Formaldehyd hingegen nur bedingt bei hohen Konzentrationen und langer Einwirkzeit (1). Peressigsäure bzw. eine Kombination von Glutaraldehyd mit Peressigsäure wurden erfolgreich für die Raumesinfektion eingesetzt. Formalinbegasung von Tierräumen nach üblichem Prozedere vermochte die Sporen nicht sicher abzutöten, so dass Bestände, die einer hygienischen Sanierung mittels Embryotransfer oder Hysterektomie unterzogen worden sind, nach Einbringen in die Tierräume nach einiger Zeit wieder reinfiziert wurden (2).

Die Empfänglichkeit für *C. piliforme* hängt möglicherweise mit genetischen Faktoren des Wirtes zusammen (3-5). Bakterienisolate verschiedener Herkunft weisen aber auch antigenetische Heterogenität auf, was eine Wirtsspezifität zur Folge hat. Es wird deshalb vermutet, dass es unterschiedliche Stämme von *C. piliforme* gibt (6, 7).

In einigen Zuchten hat sich gezeigt, dass ein Wechsel der Tierart bei der Neubelegung von Tierräumen zur Eliminierung einer Infektion beitragen kann. Eine Neuinfektion kann verhindert werden, wenn sanierte Bestände für Monate bis Jahre nicht mehr in Räumen gehalten werden, in denen früher infizierte Tiere der gleichen Art untergebracht waren (2).

Eine erfolgversprechende Therapie ist nicht bekannt. Es kann eine Behandlung mit Tetracyclin über das Trinkwasser versucht werden, um Erkrankungen und Todesfälle zu reduzieren (8, 9).

Literatur:

- (1) Ganaway J. G.: Effect of heat and selected chemical disinfectants upon infectivity of spores of *Bacillus piliformis* (Tyzzer's disease). Lab. Anim. Sci. 30:192-196, 1980. Boivin G. P., Hook R. R., Riley L. K.: Antigenetic diversity in flagellar epitops among *Bacillus piliformis* isolates. J. Med. Microbiology 38:177-182, 1993.

- (2) Hansen A. K., Skoovgard-Jensen H. J., Thomsen P., Svendson O., Dagnaes-Hansen F., Mollegard-Hansen K. E.: Rederivation of rat colonies seropositive for *Bacillus piliformis* and the subsequent screening for antibodies. Lab. Anim. Sci. 42:444-448, 1992.
- (3) Hansen A. K., Svendson O., Mollegard-Hansen K. E.: Epidemiological studies of *Bacillus piliformis* infection and Tyzzer's disease in laboratory rats. Z. Versuchstierk. 33:163-169, 1990.
- (4) Livingston R. S., Franklin C. L., Besch-Williford C. L., Hook R. R. Jr, Riley L. K.: A novel presentation of *Clostridium piliforme* infection (Tyzzer's disease) in nude mice. Lab. Anim. Sci. 46:21-25, 1996.
- (5) Waggle K. S., Hansen C. T., Ganaway J. R., Spencer T. S.: A study of mouse strain susceptibility to *Bacillus piliformis* (Tyzzer's disease): the association of B-cell function and resistance. Lab. Anim. Sci. 31:139-142, 1981.
- (6) Boivin G. P., Hook R. R., Riley L. K.: Antigenetic diversity in flagellar epitops among *Bacillus piliformis* isolates. J. Med. Microbiology 38:177-182, 1993.
- (7) Franklin C. L., Motzel S. L., Besch-Williford C. L., Hook R. R., Riley L. K.: Tyzzer's infection: host specificity of *Clostridium piliforme* isolates. Lab. Anim. Sci. 44:568-572, 1994.
- (8) Hunter B.: Eradication of Tyzzer's disease in a colony of barrier-maintained mice. Lab. Anim. 5:271-276, 1971.
- (9) Yokoiyama S., Fujiwara K.: Effect of antibiotics on Tyzzer's disease. Jpn. J. Exp. Med. 41:49-57, 1971.

***Helicobacter* spp. bei Mäusen, Ratten und Gerbils**

Eine zuverlässige Eradikation von *Helicobacter*-Infektionen ist möglich durch Embryotransfer (1) und Hysterektomie (2). Des Weiteren hat sich gezeigt, dass eine Eradikation von *H. hepaticus* (und wahrscheinlich auch anderen *Helicobacter*-Arten) bei der Maus durch Transfer von Säuglingen infizierter Muttertiere auf *Helicobacter*-freie Ammen erreicht werden kann (3, 4). Dabei sind die Erfolgsaussichten am größten, wenn dieser Transfer am ersten Tag nach der Geburt stattfindet (neonataler Transfer). Als Begleitmaßnahme kann den trächtigen Muttertieren sowie den Ammen und Jungtieren ein antibiotikahaltiges Futter (Tripel-Therapie, siehe unten) verabreicht werden (5). Ähnliche Strategien haben sich auch bei der Sanierung von Ratten bewährt (3, 6).

Antibiotika (Amoxicillin oder Kombinationen mit Amoxicillin) wurden erfolgreich in der Behandlung bzw. Prophylaxe von *Helicobacter*-assoziierten Erkrankungen (Durchfall, Hepatitis, Typhlitis) bei immundefizienten Mäusen eingesetzt (7, 8). Über die Erfolgsquoten einer Applikation von Antibiotika zur Eradikation von *Helicobacter*-Infektionen hingegen liegen in der Literatur unterschiedliche Angaben vor (6, 8-11). Bisher hat sich die Gabe von Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazol und Omeprazol (Protonenpumpenhemmer) über das Futter (Quadrupel-Therapie, siehe unten) am erfolgversprechendsten erwiesen (6, 11).

Cave: Beim Gerbil wurden Todesfälle durch eine *Clostridium difficile*-assoziierte Enterotoxämie infolge einer Tripel-Therapie beobachtet (12).

Behandlungsbeispiele:

Kombination: "Cross-Fostering" und Tripel-Therapie (Amoxicillin, Metronidazol, Wismut)
0-24 Stunden alte Mäuse werden *Helicobacter*-freien Ammen untergelegt und durch diese aufgezogen.

Applikation, Dauer: mit dem Futter; Behandlung der Muttertiere ab der 2. Trächtigkeitswoche bis zum neonatalen Transfer; zusätzlich 5 Wochen lange Behandlung der Ammen und Jungtiere

Dosis: 3 mg Amoxicillin, 0,69 mg Metronidazol und 0,185 mg Wismut auf 5 g Futter

Erfolg: *H. bilis* und *H. hepaticus* in der sanierten Mauskolonie nicht nachweisbar (28 Monate nach Behandlungsende) (5).

Quadrupel-Therapie (Ratte): Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazol, Omeprazol

Applikation: mit dem Futter

Dosis: 6,7 mg Amoxicillin, 1,7 mg Clarithromycin, 3,3 mg Metronidazol und 0,07 mg Omeprazol auf 5 g Futter

Dauer: 2 Wochen, 3mal mit Intervallen von 2 Wochen

Erfolg: *H. bilis*, *H. rodentium* und *H. typhlonius* nicht nachweisbar (8 Monate nach Behandlungsende) (6).

Quadrupel-Therapie (Maus): Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazol, Omeprazol

Applikation: mit dem Futter

Dosis: 3 mg Amoxicillin, 0,5 mg Clarithromycin, 1 mg Metronidazol und 0,02 mg Omeprazol auf 5 g Futter

Dauer: 8 Wochen

Erfolg: *H. bilis* und *H. hepaticus* nicht nachweisbar (19 Monate nach Behandlungsende) (11).

Literatur:

- (1) Van Keuren M. L., Saunders T. L.: Rederivation of transgenic and gene-targeted mice by embryo transfer. *Transgenic Res.* 13:363-371, 2004.
- (2) Glage S., Dorsch M., Hedrich H. J., Bleich A.: Rederivation of *Helicobacter hepaticus*-infected Mongolian gerbils by Caesarean section and cross-fostering to rats and mice. *Lab. Anim.* 41:103-110, 2007.
- (3) Singletary K. B., Kloster C. A., Baker D. G.: Optimal age at fostering for derivation of *Helicobacter hepaticus*-free mice. *Comp. Med.* 53:259-264, 2003.
- (4) Truett G. E., Walker J. A., Baker D. G.: Eradication of infection with *Helicobacter* spp. by use of neonatal transfer. *Comp. Med.* 50:444-451, 2000.
- (5) Kerton A., Warden P.: Review of successful treatment for *Helicobacter* species in laboratory mice. *Lab. Anim.* 40:115-122, 2006.
- (6) Jury J., Gee L. C., Delaney K. H., Perdue M. H., Bonner R. A.: Eradication of *Helicobacter* spp. from a rat breeding colony. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 44:8-11, 2005.
- (7) Russell R. J., Haines D. C., Anver M. R., Battles J. K., Gorelick P. L., Blumenauer L.L., Gonda M. A., Ward J. M.: Use of antibiotics to prevent hepatitis and typhlitis in male *scid* mice spontaneously infected with *Helicobacter hepaticus*. *Lab. Anim. Sci.* 45:373-378, 1995.
- (8) Shomer N. H., Dangler C. A., Marini R. P., Fox J. G.: *Helicobacter bilis*/*Helicobacter rodentium* co-infection associated with diarrhea in a colony of *scid* mice. *Lab. Anim. Sci.* 48:455-459, 1998.
- (9) Foltz C. J., Fox J. G., Yan L., Shames B.: Evaluation of antibiotic therapies for eradication of *Helicobacter hepaticus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:1292-1294, 1995.
- (10) Foltz C. J., Fox J. G., Yan L., Shames B.: Evaluation of various oral antimicrobial formulations for eradication of *Helicobacter hepaticus*. *Lab. Anim. Sci.* 46:193-197, 1996.

- (11) Kostomitsopoulos N., Donnelly H., Kostavasili I., Paronis E., Alexakos P., Karayannacos P.: Eradication of *Helicobacter bilis* and *H. hepaticus* from infected mice by using a medicated diet. Lab Anim. Europe 7(6):17-22, 2007.
- (12) Bergin I. L., Taylor N. S., Nambiar P. R., Fox J. G.: Eradication of enteric Helicobacters in Mongolian gerbils is complicated by the occurrence of *Clostridium difficile* enterotoxemia. Comp. Med. 55:265-268, 2005.

Mykoplasmen bei Ratten

Die Behandlung mit verschiedenen Mitteln (z.B. Tetracyclin, Enrofloxacin) führt zu einer Reduzierung der klinischen Symptome, nach Absetzen der Medikamente ist jedoch weiter mit dem Vorhandensein der Erreger zu rechnen. Da die Mykoplasmen eine spezielle enge Beziehung zu den Wirtszellen, insbesondere strenge Bindungen an deren Membranen haben, ist es nicht möglich, den Erreger aus dem Wirt zu eliminieren.

Behandlungsbeispiele:

Präparat: Tetracyclin (Tetraseptin®)

Dosis: 5 mg/ml Trinkwasser

Applikation: oral über das Trinkwasser

Dauer: mindestens 5 Tage

Besonderheiten: Lösung alle 3 Tage unter Zugabe von Kaliumsorbat (1,35 mg/ml Trinkwasser) zur Unterbindung von Hefewachstum oder täglich neu ansetzen.

Präparat: Enrofloxacin (Baytril®)

Dosis: 10 mg/kg KGW

Applikation: oral (5 ml 2,5 %ige Baytrillösung auf 1 l Trinkwasser)

Dauer: mindestens 5 Tage.

Literatur:

- (1) Harkness J. E., Wagner J. E.: Specific diseases and conditions. In „The biology and medicine of rabbits and rodents“, 4. Auflage, S. 171-321. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.

Pasteurellaceen bei Mäusen, Ratten und Kaninchen

Pasteurellaceen zeigen eine gute in vitro-Empfänglichkeit gegenüber vielen Wirkstoffen. Trotzdem sollten Antibiotika gegen Pasteurellaceen nur nach vorheriger Sensitivitätstestung eingesetzt werden, weil viele Stämme resistent gegenüber bestimmten Wirkstoffen sind. Wiederholt wird berichtet, dass eine Eliminierung der Erreger in vivo nicht erzielt werden konnte, obwohl die Bakterien eine gute in vitro-Sensitivität gegen die eingesetzten Antibiotika aufwiesen.

Positive Effekte von Antibiotikagaben bei Pasteurellaceen-Infektionen in verschiedenen Organsystemen wurden wiederholt beschrieben. Behandlungen mit verschiedenen Wirkstoffen (z.B. Ampicillin, Chloramphenicol, Tetracyclin) führten zum Rückgang klinischer Symptome bei Maus und Ratte (1-3), aber selbst nach Gabe mehrerer Antibiotika konnte *P. pneumotropica* einige Zeit nach Ende der Behandlung wieder nachgewiesen werden.

Behandlungsbeispiele:

***Pasteurella pneumotropica* bei Mäusen**

Präparat: Enrofloxacin (Baytril®)

Dosis: 25,5 bzw. 85 mg/kg KGW

Applikation, Dauer: oral (170 mg bzw. 570 mg/l Trinkwasser) über 2 Wochen

Erfolg: *P. pneumotropica* war bei beiden Dosierungen nicht mehr nachweisbar (30 Tage nach Behandlungsende) (4). Die subkutane Applikation von Enrofloxacin in oben genannten Dosierungen (2mal täglich über 2 Wochen) war ebenfalls erfolgreich. Eigene Erfahrungen machen allerdings misstrauisch und verlangen nach Verifizierung bzw. Reproduktion dieser Ergebnisse.

***Pasteurella multocida* bei Kaninchen**

Präparat: Enrofloxacin (Baytril®)

Dosis: 5 mg/kg KGW

Applikation, Dauer: subkutan, 2mal täglich während 10 Tagen

Erfolg: klinische Besserung, Erregerelimination ist nicht möglich (5).

Literatur:

- (1) Ackermann J. I., Fox J. G.: Isolation of *Pasteurella ureae* from reproductive tracts of congenic mice. J. Clin. Microbiol. 13:1049-1053, 1981.
- (2) Moore G. J.: Conjunctivitis in the nude rat (*rnu/rnu*). Lab. Anim. 13:35, 1979.
- (3) Moore G. J., Aldred P.: Treatment of *Pasteurella pneumotropica* abscesses in nude mice (*nu/nu*). Lab. Anim. 12:227-228, 1978.
- (4) Goelz M. F., Thigpen J. E., Mahler J., Rogers W. P., Locklear J., Weigler B. J., Forsythe D. B.: Efficacy of various therapeutic regimens in eliminating *Pasteurella pneumotropica* from the mouse. Lab. Anim. Sci. 46:280-285, 1996.
- (5) Mähler M., Stünkel S., Ziegowski C., Kunstyr I.: Inefficacy of enrofloxacin in the elimination of *Pasteurella multocida* in rabbits. Lab. Anim. 29:192-199, 1994.

VIREN

Neben den bewährten Methoden des Embryotransfers und der Hysterektomie gibt es bei bestimmten Virusinfektionen die Möglichkeiten der Zuchtunterbrechung, des neonatalen Transfers von Säuglingen auf spezifiziert pathogenfreie Ammen und der Vakzination, um infizierte Bestände zu sanieren.

Zuchtunterbrechung

Diese Methode beruht auf der Unterbrechung von Infektionsketten. Sie setzt voraus, dass sich das Virus in einer Population schnell ausbreitet und dass die Immunantwort des Wirtes das Virus innerhalb weniger Wochen eliminiert (transiente Infektion) und vor einer Reinfektion schützt. Werden nun durch Unterbrechung der Zucht und Verhinderung des Einbringens neuer Tiere (z.B. durch Zukauf) für die Dauer von 6-8 Wochen keine weiteren empfänglichen Wirtstiere in eine Population verbracht, läuft sich die Infektion tot. Diese Strategie hat sich insbesondere bei Infektionen mit Coronaviren der Maus (1) und Ratte (2) bewährt. Es ist aber davon auszugehen, dass sie auch bei einigen anderen transienten Virusinfektionen (z.B.

murines Rotavirus, Sendaivirus) erfolgreich angewendet werden kann. Das praktische Vorgehen wird im Abschnitt über das murine Hepatitis-Virus (S. 19-20) näher erläutert.

Bei immundefizienten Mäusen ist kein Erfolg zu erwarten, weil diese Tiere zu persistierenden Infektionen mit dauerhafter Virusausscheidung neigen! Entsprechende Skepsis ist auch bei gentechnisch veränderten Mäusen angebracht.

Literatur:

- (1) Weir E. C., Bhatt P. N., Barthold S. W., Cameron G. A., Simack P. A.: Elimination of mouse hepatitis virus from a breeding colony by temporary cessation of breeding. *Lab. Anim. Sci.* 37:455-458, 1987.
- (2) Brammer D. W., Dysko R. C., Spilman S. C., Oskar P. A.: Elimination of sialodacryoadentitis virus from a rat production colony by using seropositive breeding animals. *Lab. Anim. Sci.* 43:633-634, 1993.

Neonataler Transfer

Es wurde gezeigt, dass eine Eradikation bestimmter Virusinfektionen bei der Maus (murines Norovirus (MNV), murines Hepatitis-Virus (MHV), Theiler's murines Encephalomyelitis-Virus (TMEV), murines Rotavirus) durch Transfer von Säuglingen infizierter und/oder seropositiver Muttertiere auf spezifiziert pathogenfreie Ammen erreicht werden kann (1-3). Ein Erfolg dieser Methode setzt voraus, dass noch keine Infektion der Säuglinge stattgefunden hat. Deshalb sollte der Transfer innerhalb von 24-48 Stunden nach der Geburt stattfinden. Des Weiteren sollten die Säuglinge vor dem Transfer für wenige Sekunden in eine gewebeschonende Desinfektionsmittellösung (z.B. Jodophor-Lösung) eingetaucht werden, um eventuell an der Körperoberfläche haftende Erreger abzuspülen bzw. abzutöten.

Die Erfolgsaussichten sind am größten bei immunkompetenten Tieren (Bildung maternalen Antikörper, geringe Wahrscheinlichkeit einer diaplazentaren Übertragung) und bei Erregern, die nur für kurze Zeit ausgeschieden werden (z.B. MHV, murines Rotavirus) und/oder primär fäkal-oral übertragen werden (z.B. MNV, TMEV, murines Rotavirus).

Literatur:

- (1) Artwohl J. E., Purcell J. E., Chrusciel K., Lang M., Fortman J.: Assessment of cross-foster rederivation in the elimination of mouse norovirus and Helicobacter (Abstract). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 46:84, 2007.
- (2) Lipman N. S., Newcomer C. E., Fox J. G.: Rederivation of MHV and MEV antibody positive mice by cross-fostering and use of the microisolator caging system. *Lab. Anim. Sci.* 37:195-199, 1987.
- (3) Watson J., Thompson K. N., Feldman S. H.: Successful rederivation of contaminated immunocompetent mice using neonatal transfer with iodine immersion. *Comp. Med.* 55:465-469, 2005.

Vakzination

Grundsätzlich ist es möglich, durch Einsatz geeigneter Impfstoffe kleine Labortiere wirksam vor dem Ausbruch akuter Viruserkrankungen zu schützen. Als geeignete Impfstoffe kommen vor allem sogenannte Totvakzinen in Frage, d.h. Impfstoffe, die nicht vermehrungsfähiges Virus sowie ein Immunstimulans enthalten. Impfstoffe auf der Basis von apathogenem vermehrungsfähigem Virus (Lebendvakzinen) erscheinen dagegen für Versuchstiere

ungeeignet, da vor allem die Gefahr der Kontamination von Untersuchungsmaterialien (Transplantationstumore, Virus-, Bakterien-, Parasiten-Stämme, Zellkulturen usw.) besteht.

Bei der Abwägung des Für und Wider einer Immunisierung überwiegen eindeutig die Gegenargumente, von denen die wichtigsten im Folgenden genannt werden sollen:

1. Nahezu alle bekannten Virusinfektionen verlaufen überwiegend klinisch inapparent. Akute Erkrankungen sind also die Ausnahme, insofern unterscheidet sich die Belastung einer Impfung kaum von der einer spontanen Infektion.
2. Akute Viruserkrankungen treten fast ausschließlich bei Jungtieren im Säuglingsalter oder kurz nach dem Absetzen auf, zu einem Zeitpunkt also, an dem an eine sinnvolle Vakzination mangels Immunkompetenz noch nicht zu denken ist.
3. Eine belastungsfähige Immunisierung ist mit "Totvakzinen" nur durch eine Basisimmunisierung und eine nachfolgende Wiederholungsimpfung zu erreichen. Je nach Haltungsdauer sind weitere Revakzinierungen in ca. 5-monatigen Intervallen notwendig. Da "Totvakzinen" parenteral verabreicht werden müssen, ist jedes Tier eines Bestandes mindestens zwei Injektionen zu unterziehen.
4. Um eine dauerhafte Verdrängung eines pathogenen Feldvirus zu erreichen, ist eine 100%ige Impfung eines Tierkollektives über Jahre - wenn nicht Jahrzehnte - aufrecht zu erhalten (hier sei an die Jahrzehnte der Pockenvirusimpfung des Menschen erinnert).
5. Eine serologische Kontrolle des Hygienestatus eines Bestandes kann, bei Verwendung bislang üblicher inaktivierter Vakzinen, nicht zwischen Impf- und Feldvirus-antikörpern differenzieren.

Zusammenfassend bleibt also festzustellen, dass der erhebliche Arbeits- und damit Kostenaufwand, der mit einer Vakzinierung verbunden ist, in keinem Verhältnis zum erwarteten Nutzen einer derartigen Maßnahme steht. Einfacher, schneller und billiger ist der Ersatz einer infizierten Kolonie durch Zukauf virusfreier Tiere, was bei dem heutigen Stand der Hygiene professioneller Züchter kein Problem mehr darstellt. Vor dem Aufbau einer neuen Population mit Tieren aus kommerziellen Zuchten ist es jedoch ratsam, sich durch eigene Untersuchungen von dem gewünschten Status zu überzeugen. Auch die hygienische Sanierung seltener Tierstämme durch Embryotransfer oder Hysterektomie dürfte bei den o.g. Spezies der schnellere und preiswertere Weg zu virusfreien Tieren sein, deren hygienischer Status zudem durch regelmäßige Serologie leicht und sicher zu überwachen ist.

Beispiele für die Sanierung von virusinfizierten Mausbeständen

Murines Hepatitis-Virus: Zuchtunterbrechung

Da MHV bei immunkompetenten Tieren nur eine transiente Infektion von 2-4 Wochen Dauer bewirkt, ist ein ständiger Nachschub von empfänglichen Tieren (Jungtiere, Neuzukäufe) nötig, damit die Infektion in einem Bestand persistieren kann. Wird dieser Nachschub unterbrochen, läuft sich die Infektion tot, da vorher infizierte Tiere das Virus bereits eliminiert haben und nun immun gegenüber diesem bestimmten Virusstamm sind.

Das praktische Vorgehen sieht wie folgt aus: Der infizierte Mäusebestand wird für die Dauer von ca. 2 Monaten quarantänisiert, alle Zuchttiere werden getrennt und die Jungtiere eliminiert (1). Während dieser Zeit werden auch keine neuen Tiere in den Bestand eingebracht. Die Elimination wird mit virus-freien Sentinel-Tieren überprüft. Diese Methode eignet sich besonders für kleinere Kolonien (je kleiner, desto größer die Erfolgchancen). Da es sich bei MHV um ein rasch mutierendes Virus handelt, entstehen in großen Mäusebeständen häufig neue mutierte Virusstämme, welche sich genügend vom

Originalstamm unterscheiden, um den Virusstamm-spezifischen Immunschutz der Erstinfektion unterlaufen zu können. Die Mäuse werden nochmals infiziert, und die Elimination durch Zuchtunterbrechung wird verhindert.

Große Zuchtbestände werden für die Sanierung am besten kompartimentiert. Wenige seropositive Zuchtpaare werden ausgesucht und im Isolator, in IVC- oder Filterdeckel-Käfigen oder hinter einer Barriere für den Zeitraum von ca. 2 Monaten isoliert gehalten. Anschließend werden sie verpaart, und die Nachkommen werden serologisch kontrolliert. Dabei muss allerdings auf interferierende maternale Antikörper geachtet werden; diese können bis zu 7 Wochen nach dem Absetzen nachweisbar sein (2, 3). Der Erfolg der Elimination wird mit Sentinel-Tieren überprüft.

Falls IVC- oder Filterdeckel-Käfige verwendet werden, ist zu bedenken, dass dadurch mehrere voneinander getrennte Populationen gebildet werden. Dies kann das beschriebene Vorgehen stören, falls die Käfige nicht korrekt gehandhabt werden und Kontaminationen zwischen den Käfigen stattfinden. Es könnte dann laufend zu Neuinfektionen kommen, weil die Gesamtpopulation nicht gleichmäßig durchseucht ist und damit auch nicht gleichmäßig durchimmunisiert wird.

Cave: Bei immundefizienten und gentechnisch veränderten Mäusen ist kein Erfolg zu erwarten, weil diese Tiere zu persistierenden Infektionen mit dauerhafter Virusausscheidung neigen (2, 4, 5).

Literatur:

- (1) Weir E. C., Bhatt P. N., Barthold S. W., Cameron G. A., Simack P. A.: Elimination of mouse hepatitis virus from a breeding colony by temporary cessation of breeding. *Lab. Anim. Sci.* 37:455-458, 1987.
- (2) Dimigen J.: MHV-Sanierung mit Individually Ventilated Cages (IVC-Rack): Eine Alternative zur Hysterektomie und Embryotransfer. *Der Tierschutzbeauftragte* 3/96:177-180, 1996.
- (3) Homberger F. R.: Maternally-derived passive immunity to enterotropic mouse hepatitis virus. *Arch. Virol.* 122:133-141, 1992.
- (4) Barthold S. W., Smith A. L., Povar M. L.: Enterotropic mouse hepatitis virus infection in nude mice. *Lab. Anim. Sci.* 35:613-618, 1985.
- (5) Rehg J. E., Blackman M. A., Toth L. A.: Persistent transmission of mouse hepatitis virus by transgenic mice. *Comp. Med.* 51:369- 374, 2001.

Murines Hepatitis-Virus: Vakzination

Verschiedentlich sind Versuche beschrieben worden, Mäusebestände durch Impfungen vor einer Infektion mit MHV zu schützen. Eingesetzt wurden attenuierte Virusstämme sowie ein rekombinantes Adenovirus, welches MHV-A59-Strukturproteine exprimiert (1). Der daraus resultierende Schutz war allerdings nur virusstamm-spezifisch. Zudem verursacht ein attenuierter Impfstamm eine subklinische Infektion, welche mit vielen der Störungen einer natürlichen Infektion einhergeht. Dies bedeutet, dass durch die Impfung genau die Situation künstlich erzeugt wird, welche eigentlich verhindert werden sollte.

Ein monoklonaler Antikörper, der gegen einen MHV-Rezeptor auf Wirtszellen gerichtet war, kam ebenfalls zum Einsatz (2). Dadurch konnte der Virustiter (homologer Stamm) in infizierten Geweben zwar stark reduziert werden, aber die Replikation wurde nicht verhindert.

Literatur:

- (1) Wesseling J. G., Godeke G. J., Schijns V. E., Prevec L., Graham F. L., Horzinek M. C., Rottier P. J.: Mouse hepatitis virus spike and nucleocapsid proteins expressed by adenovirus vectors protect mice against a lethal infection. *J. Gen. Virol.* 74:2061-2069, 1993.
- (2) Smith A. L., Cardellichio C. B., Winograd D. F., de Souza M. S., Barthold S. W., Holmes K. V.: Monoclonal antibody to the receptor for murine coronavirus MHV-A59 inhibits viral replication in vivo. *J. Infect. Dis.* 163:879-882, 1991.

Sendaivirus

In der Literatur wird berichtet, dass Sendaivirus-Infektionen bei Mäusen durch Vakzination erfolgreich eliminiert werden können. Da immunkompetente Mäuse das Virus innerhalb von 1-2 Wochen eliminieren, ist davon auszugehen, dass die für MHV beschriebene Methode der Zuchtunterbrechung ebenfalls erfolgreich zur Sanierung eingesetzt werden kann.

Literatur:

- (1) Eaton G. J., Lerro A., Custer R. P., Crane A. R.: Eradication of Sendai pneumonitis from a conventional mouse colony. *Lab. Anim. Sci.* 32:384-386, 1982.

Ektromelievirus: Vakzination

Für die aktive Immunisierung von Mäusepopulationen wurden Impfstoffe auf der Basis des heterologen Vaccinia-Virus verwendet (1-3). Immunisierungen schützten Mäuse i.d.R. vor schwerwiegender Erkrankung, nicht aber vor Transmission des Erregers in einem Bestand, so dass diese Vakzination nicht empfohlen werden kann.

Literatur:

- (1) Bhatt P. N., Jacoby R.O.: Effect of vaccination on the clinical response, pathogenesis and transmission of mousepox. *Lab. Anim. Sci.* 37:610-614, 1987.
- (2) Buller R. M. L., Wallace G. D.: Reexamination of the efficacy of vaccination against mousepox. *Lab. Anim. Sci.* 35:473-476, 1985.
- (3) Mahnel H.: Vaccination against mousepox. *Tierärztl. Prax.* 13:403-407, 1985.

Stand: Oktober 2008