

Antibiotikatherapie beim Pferd- Was ist evidenzbasiert?

Wolfgang Bäumer
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Fachbereich
Veterinärmedizin, FU Berlin

- Was wir wissen
 - PK, PD von zugelassenen Antibiotika
 - PK/PD-Modelling einiger Makrolide beim Fohlen
- Was wir weniger wissen
 - Wirksamkeitsstudien zu häufig angewendeten Antibiotika
 - Verhalten von Antibiotika im entzündeten/infizierten Gewebe

• Antibiotika, zugelassen für Pferde



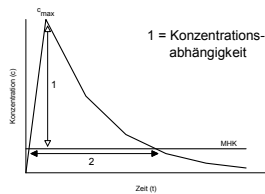
- β -Lactame
 - Procainpenicillin
 - Amoxicillin/Ampicillin
 - Cloxacillin (Augensalbe)
 - Cefquinom
- Aminoglykoside
 - Gentamicin
 - Kanamycin
- Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen

Grundsätzliches zur Antibiotikawirkung

Konzentrationsabhängig und zeitabhängig wirkende Antibiotika

- **konzentrationsabhängig** (z.B. Fluorchinolone, Aminoglykoside)
 - Wirksamkeit in erster Linie vom Erreichen einer ausreichend hohen Spitzenkonzentration abhängig
- **zeitabhängig** (übrige derzeit verwendete Antibiotika)
 - Zeitspanne entscheidend, innerhalb derer die Wirkstoffkonzentration im Zielgewebe ausreichend weit oberhalb der MHK des zu bekämpfenden bakteriellen Erregers liegt

Konzentrationsabhängig wirkende Antibiotika



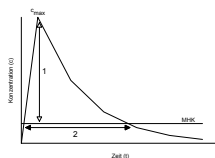
- c_{max}/MHK
 - c_{max} = maximale Konzentration
 - Forderung: $c_{max}/MHK > 10$
- oder
- Quotient $AUC = AUC / MHK$
 - AUC = Fläche unter der Kurve (Plasmaspiegel)
 - Forderung:
 - $AUC > 125$ (gramnegative Erreger)
 - $AUC > 30-40$ (grampositive Erreger)

1 = Konzentrationsabhängigkeit

Konzentrationsabhängig wirkende Antibiotika

- Für Aminoglykoside bester PK/PD-Parameter:

- c_{max}/MHK
 - c_{max} = maximale Konzentration
 - Forderung: $c_{max}/MHK > 10$



Klinische Studie: Menschen mit Infektionen mit gram-negativen Erregern

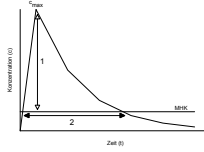
- $c_{max}/MHK = 2 \rightarrow$ etwa 50% der Patienten klinische Besserung
- $c_{max}/MHK = 12 \rightarrow$ etwa 90% der Patienten klinische Besserung

Aber Aufgrund von UAW nicht unbegrenzt zu erhöhen!!

Konzentrationsabhängig wirkende Antibiotika

Für Fluorchinolone bester PK/PD-Parameter:

- Quotient AUC = AUC / MHK
- AUC = Fläche unter der Kurve (Plasmaspiegel)
- Forderung:
 - AUC > 125 (gramnegative Erreger)
 - AUC > 30-40 (grampositive Erreger)
- Quotient AUC = AUC / MHK



Klinische Studie: Kälber infiziert mit Mannheimia haemolytica, Behandlung mit Danofloxacin

Bolusinfusion → hoher C_{max} /MHK → Vergleichbare AUC/MHK
 i.v.-Infusion → lange T>MHK

Hoher C_{max} /MHK resultierte in besserer klinischer Wirksamkeit und Eradikation der Bakterien (Sarasola et al., 2002)

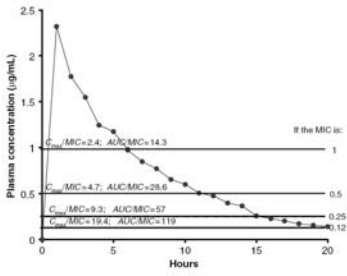


Fig. 5. $C_{max}:MIC$ and $AUC_{0-24}:MIC$ ratios for orbifloxacin where $C_{max} = 2.33 \mu\text{g}/\text{ml}$, and $AUC_{0-24} = 14.3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. (Walker, 2000b).

Übersicht der Wirkmechanismen

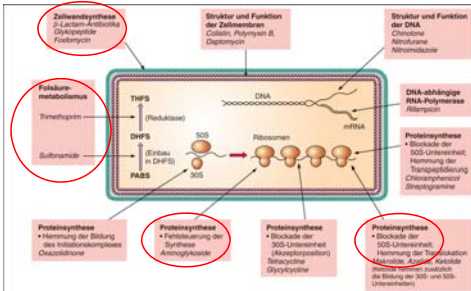
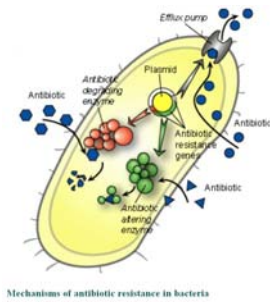
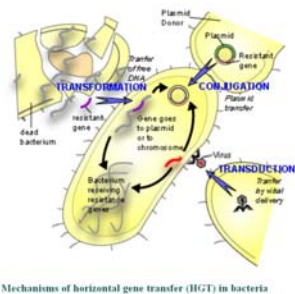


Abb. 33.2 Angriffspunkte der Antibiotika bei Bakterien: PAB = β -Lactamaseinhibitoren, DHFR = Dihydrofolatase, THF = Tetrahydrofolat, AbsZ = Abszessin, rDNA = Ribonucleinsäure, rRNA = Ribonucleinsäure, rS = Ribonucleinsäure, rL = Ribonucleinsäure, rP = Ribonucleinsäure, rS = Ribonucleinsäure, rL = Ribonucleinsäure, rP = Ribonucleinsäure.

Übersicht der Resistenzmechanismen

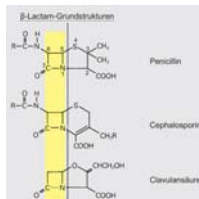


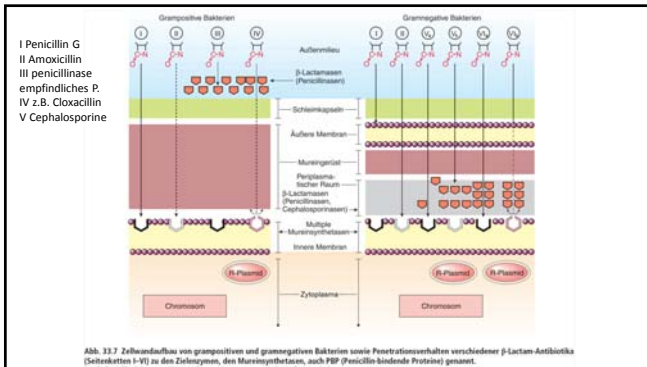


http://textbookofbacteriology.net/resantimicrobial_3.html

β-Lactamantibiotika

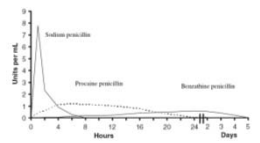
- Wirkmechanismus
 - Bakterizid durch Hemmung der Transpeptidase → Hemmung der Mureinsynthese, Zellwandsynthese
- Spektrum
 - gram-positive Erreger erheblich stärkere Zellwand → hauptsächlich gegen gram-positive Erreger (exkl. einiger *Staphylococci*, *Rhodococcus equi*)
 - Amoxicillin breiteres Wirkungsspektrum
- PK
 - Penicilline ionisiert in Plasma, schlechte Penetration durch Membranen (↑ Entzündung), Vd: 0,3 l/kg, schlechtes Eindringen in Abszesse, HWZ: 0,7 h
 - Elimination renal (aktiv sezerniert)
 - Zeitabhängiges Antibiotikum





β -Lactamantibiotika

- Indikationen
- Behandlung bakteriell bedingter Atemwegserkrankungen (*S. zooepidemicus*), Druse (*S. equi*), Indikation für Amoxicillin recht breit (Atemwege, Urogenitaltrakt, septikämische Erkrankungen)
- Dosierung
 - Na-Benzylpenicillin 22000 IE alle 6 h i.v.
 - Procain-Benzylpenicillin 15000 IE alle 24 h s.c.
 - C-max niedriger, HWZ: 15 h, Doping!
 - Amoxicillin, 10 mg/kg s.c., i.m., i.v.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Allgemein gut verträglich
 - Selten Verdauungsstörungen bis hin zur Colitis
 - Procain führt bei versehentlicher intravaskulärer Gabe (i.m.) zu Erregungszuständen (Krämpfen)



β -Lactamantibiotika

- Cefquinom
 - **Anwendungsgebiete**
 - **Pferde:** Atemwegserkrankungen, hervorgerufen durch *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*
 - **Fohlen:** schwere bakterielle Infektionen mit hohem Septikämie-Risiko, hervorgerufen durch *Escherichia coli*
 - Der MHK90-Wert betrug 0,032 μ g/ml für *S. equi* subsp. *zooepidemicus* und 0,125 μ g/ml für *E. coli*.
 - **PK/PD**
 - Dosierung: 1 mg/kg 1x tgl., HWZ: 2 h, hohe Zellpenetration, hohe β -Lactamasestabilität
 - Zurzeit nicht im Handel

Aminoglykosid-Antibiotika

- Wirkmechanismus
 - Bakterizid durch Bindung an ribosom. 30 S-Untereinheit → Fehlsteuerung der Proteinsynthese → Nonsense-Proteine, reduziert unter anaeroben Zuständen
- Spektrum
 - Vorwiegend gram-negativ
 - Synergismus mit β -Lactamantibiotika: bessere Aufnahme in Bakterien, komplementäres Spektrum
- PK
 - hochpolar, schlechte Penetration durch Membranen, Vd: 0,2 l/kg (Extrazellulärlöslichkeit), HWZ: ca. 2 h
 - Elimination renal
 - Konzentrationsabhängiges Antibiotikum

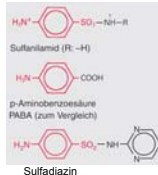
Aminoglykosid-Antibiotika

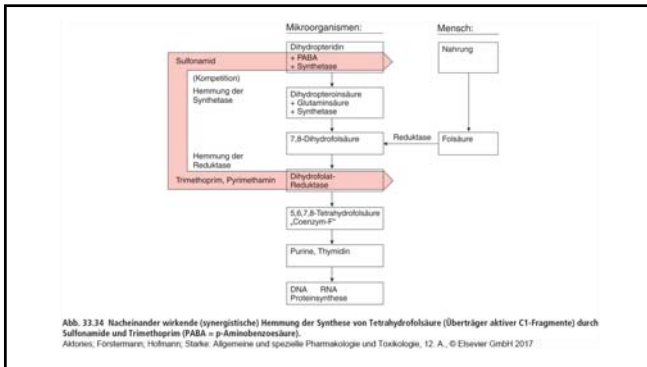
- Gentamicin
- Indikationen
 - Pleuropneumonie, septische Arthritis, Osteomyelitis
- Dosierung
 - Dosis-Regime-Änderungen → einmal tägliche Applikation höherer Konzentration offensichtlich weniger Nebenwirkungen als wiederholte Gabe geringerer Konzentration
 - Früher 4 mg/kg 2x tgl. i.m., s.c., langsam i.v. → 1 tgl. 6,6 mg/kg i.v.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Nephrotoxisch (Tubulus-Nekrose)
 - Neuromuskuläre Blockaden
 - Ototoxizität (seltener)
 - Muskelirritation (i.m.)

Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen

Wirkmechanismus
Sulfonamide als falsches Substrat (p-Aminobenzoesäure), gestörte Folsäuresynthese, gestörte bakterielle DNA-Synthese
Trimethoprim inhibiert die Dihydrofolat-Reduktase

Spektrum
Potenzierte Sulfonamide haben breites Wirkungsspektrum
(keine oder geringe Wirkung bei *Pseudomonas* spp., *Mycoplasma* spp., *Klebsiella* spp.)
Insgesamt steigende Resistenzentwicklung





Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen

PK

- Ausreichende orale Bioverfügbarkeit, gute Verteilung (≈ Körperwasser) unterschiedliche HWZ (Trimethoprim: 3 h, Sulfadimethoxin: 11-18 h, Sulfadoxin: 15-16 h, Sulfadimidin: 10-13 h, Sulfamerazin 5-9 h, Sulfadiazin: 3-10 h) Sequentialeffekt (am Wirkort T:S 1:20) oft nur kurze Zeit erreicht.
- Inaktivierung durch nekrotisches Gewebe und Eiter (Quelle von p-Aminobenzoensäure)
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Reversible Neutropenie
 - Verdauungsstörungen bis hin zur Colitis
 - Tremor, Ataxie, Kollaps, Tod nach zu schneller i.v.-Injektion möglich

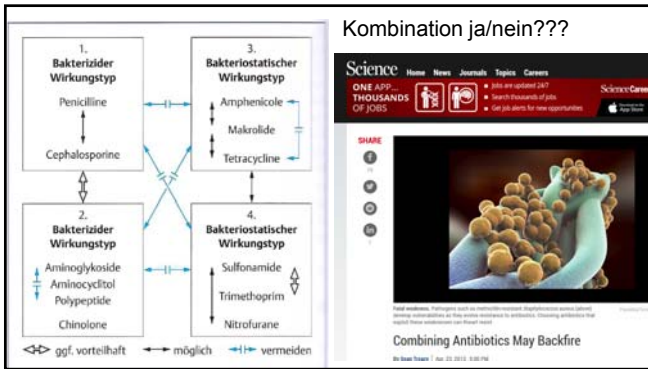
Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen

- Indikationen

Behandlung bakteriell bedingter Atemwegserkrankungen (einige *Streptococci* u.a. *S. equi* schon deutliche Resistenzentwicklung)

- Dosierung (1x tgl.)
 - 5 mg/kg Trimethoprim/25 mg/kg Sulfadiazin (p.os)
 - 4 mg/kg Trimethoprim/20 mg/kg Sulfadimidin (i.v.)
 - 3.3 mg/kg Trimethoprim/16 mg/kg Sulfadimethoxin (p.os)

Dosis sollte höher sein
 (z.B. Trim/Sulf.: -30 mg/kg 2x tgl. Haggert/Wilson, 2008)



Evidenzbasierte Tiermedizin

The Veterinary Journal 191 (2012) 28–34

Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetj

Review

Is evidence-based medicine so evident in veterinary research and practice? History, obstacles and perspectives

Jean-Michel Vandeweyer^{a,*}, Nathalie Kirschvink^a, Peter Clegg^b, Sandrine Vandenput^c, Pascal Gustin^d, Claude Saegerman^e

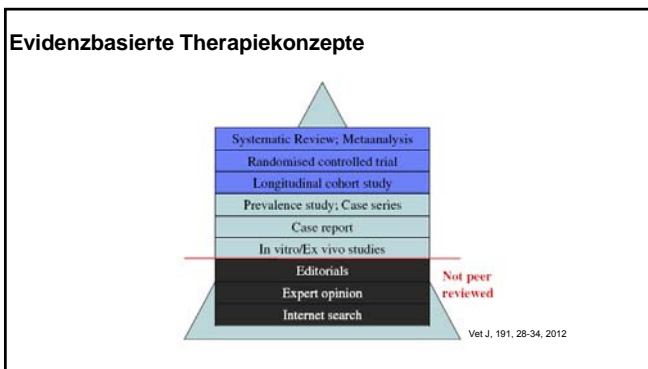
^aIntegrated Veterinary Research Unit (IRVU), Department of Veterinary Medicine, Faculty of Sciences, University of Namur, rue de Brasserie 61, 5000 Namur, Belgium

^bDepartment of Microbiological Biology, Faculty of Health and Life Sciences, Liverpool University, University of Liverpool, Neston, UK

^cAlphaveterin de Schinnen de la St. Faculty of Veterinary Medicine, University of Leuven, 3000 Leuven, Belgium

^dDepartment of Veterinary Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leuven, 3000 Leuven, Belgium

^eResearch Unit in Pathobiology and Risk Analysis Applied to Veterinary Sciences (URAP), Department of Agriculture and Parasitic Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leuven, 3000 Leuven, Belgium



Evidenzbasierte (Tier-)Medizin

- Evidenz: Therapeutisches Handeln gewissenhaft und überlegt auf der Basis besten Wissens, welches aus der klinischen Forschung resultiert
 - Behandlung somit auf nachvollziehbare Forschungsergebnisse gestützt
- Evidenz von Therapiemaßnahmen systematisch zu identifizieren, anhand klinisch-epidemiologischer Prinzipien zu beurteilen
 - Anwendbarkeit der Evidenz für den gegebenen Einzelfall zu prüfen
- Entscheidung für eine Therapie auf der Basis der besten verfügbaren Evidenz
- Erfolg der Maßnahme zu evaluieren

• **Evidenzbasierte Therapiekonzepte sind die Basis für Therapieerfolge**

JOURNAL OF
Veterinary Emergency
and Critical Care



State of the Art Review

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 25(1) 2015, pp 89–100
doi: 10.1111/vec.12275

Antimicrobial use in critically ill horses

Bettina Dunkel, DVM, PhD, DACVIM, DECEIM, DACVECC and Imogen C. Johns, BVSc, DACVIM

Eitrige Infektion der Atemwege

- Bakterielle Pneumonie/Pleuropneumonie kann mit Mortalitätsraten von bis zu 45% einhergehen
- Gram-, gram+, Anaerobier und Mischinfektion möglich
- *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *Pasteurellaceae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Bacterioides*, *Clostridium*
- Häufig Penicillin/Gentamicin, evtl. Metronidazol bis zum Ergebnis der Kultur (fraglich, da auch Anaerobier häufig empfindlich gegen Penicillin)
- Evidenz für diese Behandlung in der Regel aus retrospektiven Studien
- Wie hoch sind die Konzentrationen in der PELF???
- Immerhin Daten für Ampicillin, dort haben wir für Streptococceen MHK > 12 h

Eitrige Infektion der Atemwege

- Gentamicin sehr geringe Lungengängigkeit bei (gesunden) Pferden
- Spiegel in entzündetem Lungengewebe unbekannt
- Aber Eiter reduziert Bioverfügbarkeit von Gentamicin
- Erfahrung mit vernebelten lokalen Gaben (sehr hohe, wahrscheinlich wirksame Konzentrationen)
- Alternative Cefquinom?
- Nach 1 mg/kg Gabe nahezu keine messbaren Konz. im Lungengewebe (nach 8 h)
- Hier führt Verneblung zu recht hohen Konzentrationen im Lungengewebe, aber schneller Abfall → frequente Gabe, realistisch?

Eitrige Infektion der Atemwege

- Fil
- En
- Lu
- Eit
- In
- als
- gra
- Ae
- Se

TABLE 1. Horses Enrolled in Enrofloxacin Study and Outcome after Treatment

Parameter	Enrofloxacin Dose (mg/kg/day)				Placebo
	1.25	2.5	5	7.5	
No. of horses/group	6	6	8	7	6
Day 5 failures	1	0	1	2	3
Day 10 failures	3	4	5	4	2
No. of horses successfully completing the study	2	2	2	1	1

Eitrige Infektion der Atemwege

- Wie lange soll behandelt werden? Gibt es einen guten Marker?
 - Akut-Phase-Proteine? C-reaktives Protein? Beim Pferd nur Erfahrung mit Fibrinogen bei Peritonitis
 - Abhängig vom Zeitpunkt der ersten Antibiotikagabe
 - Wenn Langzeitgabe, orale Behandlung bevorzugt:
 - Sulf-Trim, (Doxycyclin (nur Pulmodox als orale Medikation über Futter zugelassen), Enrofloxacin)
 - Sulf-Trim: In einem Infektionsmodell beim Pferd *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* nicht eliminiert.
- **Dilemma: Penicillin/Gentamicin als „First Line Treatment“ empfohlen aber evidenzbasierte Lage würde diese Kombination nicht unbedingt unterstützen (?)**
- **Besseres Rational für Cephalosporine 3./4. Generation und Enrofloxacin, diese aber „critically important substances“ (?)**

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care
State of the Art Review
 Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 25(1) 2015, pp 85-100
 doi: 10.1111/jvec.12275

Antimicrobial use in critically ill horses

Bettina Dunkel, DVM, PhD, DACVIM, DECEIM, DACVECC and Imogen C. Johns, BVSc, DACVIM

Conclusions – Few evidence-based recommendations can be made. Commonly used antimicrobial combinations remain the mainstay for treating purulent infections. Antimicrobial treatment for compromised foals should not extend beyond recovery. Continuation of prophylactic antimicrobials >3 days is likely unnecessary after colic surgery; shorter durations might be equally effective. Antimicrobial prophylaxis in adult horses with diarrhea is unlikely to be beneficial.

Wie komme ich zu evidenzbasierten Behandlungsschemata
 Der lange und mühsame Weg von Frau Dr. Monica Venner

ELSEVIER The Veterinary Journal 174 (2015) 418–421
 www.elsevier.com/locate/jvet
 Short Communication The Veterinary Journal 179 (2009) 301–303
 Contents lists available at ScienceDirect
Paper
Journal of Veterinary Internal Medicine Open Access ACVIM
 Standard Article
 J Vet Intern Med 2017;31:901–906

Efficacy of Tulathromycin for the Treatment of Foals with Mild to Moderate Bronchopneumonia

D. Rutenberg, M. Venner, and S. Giguère

Standard Article
 J Vet Intern Med 2017;31:901–906

Efficacy of Tulathromycin for the Treatment of Foals with Mild to Moderate Bronchopneumonia

D. Rutenberg, M. Venner, and S. Giguère

Animals: A total of 240 foals on a farm endemic for infections caused by *Rhodococcus equi*.
Methods: In a controlled, randomized, and double-blinded clinical trial, foals with ultrasonographic pulmonary lesions (abscess score 10–15 cm) were allocated to 3 groups: 1—tulathromycin IM q 7 days (n = 80); 2—azithromycin-rifampin, orally q24h (n = 80); or 3—untreated controls (n = 80). Physical examination and thoracic ultrasonography were performed by individuals unaware of treatment group assignment. Foals that worsened were considered treatment failures and removed from the study.

Efficacy of Tulathromycin for the Treatment of Foals with Mild to Moderate Bronchopneumonia

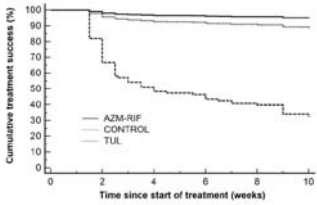


Fig 1. Kaplan-Meier curves of the probability of treatment success in foals with bronchopneumonia treated with AZM-RIF (n = 80) or TUL (n = 79). The control group (n = 80) did not receive antimicrobial therapy.

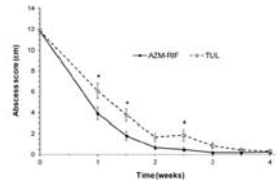


Fig 2. Least square mean abscess score (±SE) in foals with bronchopneumonia for the first 4 weeks after initiation of therapy with AZM-RIF (n = 80) or TUL (n = 79). *Indicates a significant difference between foals treated with AZM-RIF and foals treated with TUL at a given time point (P < .05).



Drug	Class	Class	Class	Class	Dose	Design	Route	Site of effect	Adverse effects	Food restriction	Contraindications	Administration
Penicillin G	β-lactam	β-lactam	β-lactam	β-lactam	22,000-44,000 i.u./kg bid	12-24 h	i.v.	PPN, cell wall synthesis	PPN, cell wall synthesis			CGM Time
Sodium ceftiofur	β-lactam	β-lactam	β-lactam	β-lactam	22,000-44,000 i.u./kg bid	12-24 h	i.v.	PPN, cell wall synthesis	PPN, cell wall synthesis			CGM Time
Amoxicillin	β-lactam	β-lactam	β-lactam	β-lactam	10-40 mg/kg bid	12-24 h	i.v., i.m., i.o.	PPN, cell wall synthesis	PPN, cell wall synthesis			CGM Time
Ceftazidime	β-lactam	β-lactam	β-lactam	β-lactam	4-8 mg/kg bid	6 h	i.v.	PPN, cell wall synthesis	PPN, cell wall synthesis			CGM Time
Gentamicin	Aminoglycoside	Aminoglycoside	Aminoglycoside	Aminoglycoside	6-8 mg/kg bid	24 h	i.v.	80S subunit, protein synthesis	Nephrotoxicity, ototoxicity			CGM Concentration
Amikacin	Aminoglycoside	Aminoglycoside	Aminoglycoside	Aminoglycoside	21-28 mg/kg bid	24 h	i.v.	80S subunit, protein synthesis	Nephrotoxicity, ototoxicity			CGM Concentration
Streptomycin	Aminoglycoside	Aminoglycoside	Aminoglycoside	Aminoglycoside	10 mg/kg bid	12 h	i.v.	80S subunit, protein synthesis	Nephrotoxicity, ototoxicity			CGM Concentration
Chloramphenicol	Chloramphenicol	Chloramphenicol	Chloramphenicol	Chloramphenicol	15-24 mg/kg bid	12 h	i.v.	50S subunit, protein synthesis	Myelosuppression, aplastic anemia			CGM Concentration
Erythromycin	Macrolide	Macrolide	Macrolide	Macrolide	5 mg/kg bid	12 h	per os	50S subunit, protein synthesis	Gastrointestinal, hepatotoxicity			CGM Concentration
Clarithromycin	Macrolide	Macrolide	Macrolide	Macrolide	25 mg/kg bid	6-8 h	per os	50S subunit, protein synthesis	Gastrointestinal, hepatotoxicity			CGM Concentration
Clindamycin	Macrolide	Macrolide	Macrolide	Macrolide	7.5 mg/kg bid	12 h	per os	50S subunit, protein synthesis	Gastrointestinal, hepatotoxicity			CGM Concentration
Linezolid	Oxazolidinone	Oxazolidinone	Oxazolidinone	Oxazolidinone	5-7.5 mg/kg bid	24 h	per os, i.v.	50S subunit, protein synthesis	Myelosuppression, thrombocytopenia			CGM Time
Daptomycin	Lipopeptide	Lipopeptide	Lipopeptide	Lipopeptide	5-10 mg/kg bid	12 h	i.v.	80S subunit, protein synthesis	Myelosuppression, thrombocytopenia			CGM Concentration
Colistin	Polymyxin	Polymyxin	Polymyxin	Polymyxin	10 mg/kg bid	12 h	per os	80S subunit, protein synthesis	Neurotoxicity, nephrotoxicity			CGM Concentration
Chloramphenicol	Chloramphenicol	Chloramphenicol	Chloramphenicol	Chloramphenicol	30-50 mg/kg bid	8 h	per os	50S subunit, protein synthesis	Myelosuppression, aplastic anemia			CGM Concentration
Metronidazole	Imidazole	Imidazole	Imidazole	Imidazole	15-20 mg/kg bid	8 h	per os, i.v.	DNA synthesis and inhibition of repair	Neurological signs, ataxia			CGM Concentration
Vancomycin	Glycopeptide	Glycopeptide	Glycopeptide	Glycopeptide	4-7.5 mg/kg bid	8 h	per os	Cell wall synthesis	Myelosuppression, thrombocytopenia			CGM Concentration
