

# Behandlung der Rhodococcus equi-Pneumonie beim Fohlen – Eine Literaturübersicht

Anne-K. Rödiger<sup>1</sup>, Wiebke Block<sup>2</sup>, Marc Lämmer<sup>2</sup> und Monica Venner<sup>3</sup>

Klinik für Pferde, Tierärztliche Hochschule Hannover<sup>1</sup>, Tierklinik Kaufunger Wald, Kaufungen<sup>2</sup> und Tierärztliche Klinik für Pferde, Destedt<sup>3</sup>

## Zusammenfassung

Eine Infektion mit dem fakultativ intrazellulären Bakterium *Rhodococcus equi* kann bei Fohlen schwere bis tödlich verlaufende Bronchopneumonien verursachen. Durch die medikamentelle Behandlung mit Rifampicin und Erythromycin konnten ab Ende der 80er Jahre die Verluste in Aufzuchtbetrieben reduziert werden. Allerdings verursacht das Makrolidantibiotikum Erythromycin starke unerwünschte Nebenwirkungen, weshalb es weitgehend durch neuere Makrolide, wie Azithromycin, Clarithromycin oder Tulathromycin ersetzt wurde. Diese Substanzen sind lipophil und erreichen dadurch in granulomatös veränderten Geweben, sowie intrazellulär einen hohen Wirkspiegel. Sie wirken bakteriostatisch gegen grampositive Keime und intrazelluläre Erreger, wie Mykoplasmen und *R. equi*. Um die durch Rhodokokken bedingten Lungenabszesse effektiv zu behandeln, ist eine Behandlungsdauer von mindestens vier bis neun Wochen notwendig. In jedem Fall sollte die Therapie durch regelmäßige tierärztliche Untersuchungen begleitet und die Fohlen solange behandelt werden, bis sonographisch keine Lungenabszesse mehr nachweisbar sind.

**Schlüsselwörter:** *Rhodococcus equi*, Fohlen, Rifampicin, Azithromycin, Clarithromycin, Tulathromycin, Makrolide

## Treatment of the Rhodococcus infection in foals: a review

*Rhodococcus equi* (*R. equi*) is one of the most important causes of pyogranulomatous pneumonia in foals between 1 and 4 month of age. The clinical signs may include fever, cough, tachypnea, nostril flaring and increased abdominal effort. The insidious course of the pulmonary lesions makes early diagnosis in the foals very difficult. The combination of a macrolide and rifampin has become the treatment of choice for *R. equi* infections in foals and has dramatically reduced foal mortality since its introduction. The first macrolide used was erythromycin, which is not any more drug of choice because of adverse reactions, including diarrhea in foal and mare, hyperthermia and respiratory distress. Azithromycin and clarithromycin are two newer macrolides. They have a greater bioavailability, and achieve high concentrations in alveolar phagocytic cells and lung tissue. Another macrolide for the treatment of pulmonary abscesses in foals is tulathromycin. It is a semi-synthetic macrolide antibiotic with a large volume of distribution, a long elimination half-life and a high concentration in lung tissue after intramuscular injection in foals. The duration of therapy should be set for at least 4 to 9 weeks. The therapy should not be interrupted before all pulmonary lesions have resolved at sonographical investigation.

**Keywords:** *Rhodococcus equi*, foal, rifampin, azithromycin, clarithromycin, tulathromycin, macrolides

## Einleitung

Atemwegserkrankungen zählen zu den häufigsten Erkrankungen bei Fohlen, wobei *Rhodococcus equi* (*R. equi*) einer der bedeutendsten Verursacher von Bronchopneumonien ist. *R. equi* ist ein grampositives, pleomorphes, unbewegliches, von einer Polysaccharidkapsel umgebenes Bakterium mit einer Größe von 0,5-1 µm mal 1-2 µm (Wilson 1955, Barton und Hughes 1980). Die Erkrankung durch *R. equi* wird meistens erst im zweiten bis vierten Lebensmonat klinisch offensichtlich, obwohl die Lungenveränderungen häufig in diesem Alter schon fortgeschritten sind (Barton und Hughes 1980, Giguère und Prescott 1997, Althaus 2004, Cohen et al. 2005). Die Rhodokokkose tritt auf Pferde-Aufzuchtbetrieben sporadisch oder endemisch mit einer Erkrankungsrate von bis zu 60% auf (Venner et al. 2009). Ohne Behandlung können von bis zu 80% der Fohlen eines Bestandes an einer hochgradigen, purulenten Bronchopneumonie versterben (Falcon et al. 1985, Zink et al. 1986, Ainsworth 1999).

*R. equi* überdauert im Boden insbesondere im Kot von Pferden und gilt als ubiquitär. Dieses Bakterium wird vorwiegend aerogen über kontaminierten Staub von Fohlen aufgenommen und gelangen über diesen Weg in die Lunge. Als fakultativ intrazellulärer Erreger dringt er in Phagozyten ein. Innerhalb der Makrophagen verhindert *R. equi* die Fusion von Phagosom und Lysosom (Prescott und Sweeney 1985). Nach

dem Untergang der Makrophagen kommt es im umliegenden Gewebe zunächst zu einer Zellinfiltration, dann zu einer granulomatösen und später nekrotisierenden Veränderung des Lungenparenchyms (Magnusson 1923, Prescott und Sweeney 1985, Hietala und Ardans 1987, Rettig-Pauls 2010).

Die Entwicklung der Infektion zu einer klinisch manifesten Erkrankung ist von Virulenzfaktoren des Erregers, vom Infektionsdruck, vom Wirt und von Umweltfaktoren abhängig. Entgegen der früheren Annahme spielt das Absinken des kolstralen Antikörperspiegels dabei keine Rolle (Triktatis 2004). Die Infektion findet bereits in den ersten Lebenstagen statt und die Erkrankung verläuft zunächst subklinisch. Erst Wochen später, wenn bereits ein großer Bereich der Lunge verändert ist, werden die Symptome klinisch sichtbar. Dieser Zeitpunkt trifft nur zufällig in dem Zeitraum des niedrigen Antikörperspiegels (Triktatis 2004, Paul 2005).

Das charakteristische Krankheitsbild einer *R. equi* – Infektion spiegelt sich in einer chronischen abszedierenden Bronchopneumonie, einhergehend mit einer eitrigen Lymphadenitis, wider (Zink et al. 1986, Ainsworth 1999). Die auftretenden Symptome sind jedoch nicht pathognomonisch, da sie einer subakuten bis chronischen katarrhalischen Bronchopneumonie anderer Erreger sehr ähneln (Magnusson 1923, Falcon et al. 1985, Althaus 2004). Erkrankte Fohlen fallen mit Innappe-

tenz, Apathie, Fieber (bis 41°C), Tachykardie, Tachypnoe, Nüsternblähen, Nasenausfluss, Husten, verstärkter abdominaler Atmung und auskultatorische Befunde wie Rasseln oder Giemen auf (Magnusson 1923, Falcon et al. 1985). Die klinischen Befunde korrelieren allerdings nicht mit dem Schweregrad der Pneumonie (Giguère und Prescott 1997). Desweiteren werden bei Fohlen seltener andere klinische Erscheinungsbilder, wie Enteritis, aseptische/septische Arthritiden oder septische Osteomyelitiden beschrieben (Sweeney et al. 1987, Collatos et al. 1990, Chaffin und Martens 1997).

*R. equi* wird hin und wieder in Proben aus den Atemwegssekreten adulter Pferde identifiziert. Das Bakterium hat in dieser Altersklasse jedoch so gut wie keine pathogene Bedeutung und führt nur äußerst selten, bei geschwächten Tieren zu einer Erkrankung. Weiterhin wurde *R. equi* in einzelnen Fällen als Abortursache bei Stuten identifiziert (Wilson 1955, Zink et al. 1986).

Eine Diagnosestellung im frühen Stadium der Erkrankung ist wichtig, denn nur eine frühzeitige Behandlung mit adäquaten Wirkstoffen führt zu einer raschen Verbesserung und einer vollständigen Abheilung (Giguère und Prescott 1997). Die Diagnose der *R. equi*-Pneumonie wird anhand der klinischen Befunde, der häufig ausgeprägten Leukozytose und dem Nachweis von multifokalen Verdichtungen des Lungengewebes bei der röntgenologischen und der ultrasonographischen Untersuchung des Thorax der Patienten gestellt (Falcon et al. 1985, Hillidge 1986, Giguère und Prescott 1997). Die Isolierung von *R. equi* im Tracheobronchialsekret (TBS) und im Kot bestätigt den Verdacht, wenngleich der Erregernachweis nur bei ca. 50% der Patienten gelingt (Hillidge 1986, Giguère und Prescott 1997, Weimar 2006). Die Kombination aus der Anzucht des Erregers und seinem Nachweis in den Zellen des Trachealsekretes gilt nach wie vor als „Goldstandard“ (Prescott 1991, Giguère und Prescott 1997, Lämmer 2008). Der Nachweis im Kot von Fohlen ist allerdings durch das einfach zu gewinnende Probenmaterial und den mit >90 % mit dem Ergebnis aus Tracheobronchialsekret übereinstimmenden Ergebnissen sehr einfach und zuverlässig (Lämmer 2010).

### Behandlung der Rhodokokkose beim Fohlen

Neben der frühzeitigen Diagnose, sind die Wahl der Antibiotika und eine ausreichende Behandlungsdauer für den Erfolg der Behandlung entscheidend (Giguère und Prescott 1997). In erster Linie werden die physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffes berücksichtigt. Hierbei spielt die hohe Lipophilie der Makrolide eine entscheidende Rolle und ermöglicht eine hohe intrazelluläre Konzentration (Hillidge 1986). Viele Chemotherapeutika sind zwar gegen *R. equi* in vitro wirksam, dringen aber auf Grund ihrer geringen Fettlöslichkeit nur in geringem Maße in Abszesse und Zellen ein, wodurch ihre Wirksamkeit in vivo gering ausfällt (Prescott und Sweeney 1985, Hillidge 1987). So verstarben beispielsweise früher Fohlen an einer *R. equi*-Pneumonie, wenn Penicillin und Gentamicin verabreicht wurden, obwohl in vitro die Sensibilität für Gentamicin gegeben ist (Sweeney et al. 1987).

Als Wirkstoffe der Wahl gelten Rifampicin in Kombination mit einem Makrolid-Antibiotikum. Ab 1980 wurde Erythromycin eingesetzt, wodurch die Überlebensraten von 20% auf 90% gesteigert wurden (Hillidge 1987, Sweeney et al. 1987). Da Erythromycin unerwünschte Nebenwirkungen, wie eine

lebensbedrohliche Colitis bei Fohlen und Mutterstuten, hervorrufen kann (Stratton-Phelps et al. 2000), wurde es nach und nach von neueren und besser verträglicheren Makroliden abgelöst. Als wirksame Alternativen erwiesen sich Azithromycin (Jacks et al. 2001), Clarithromycin (Jacks et al. 2002, Giguère et al. 2004) oder Tulathromycin (Venner et al. 2007).

### Makrolide

Makrozyklische Laktone bestehen aus einem 14- bis 16-gliedrigen Ring, an dem ein Neutral- oder Aminozyucker gebunden ist (Frey und Löscher 2002). Sie sind lipophil und besitzen die Eigenschaft, Gewebe gut penetrieren und in Makrophagen eindringen zu können (Burrows 1980). Zudem unterliegen die Makrolide dem enterohepatischen Kreislauf und werden in der Leber hydrolytisch und enzymatisch in ihre aktive Form umgewandelt, wodurch sie ihren basischen Charakter erhalten. Als schwache Basen werden sie im intrazellulären, sauren Milieu ionisiert, verlieren ihre Membrangängigkeit und reichern sich in den Zellen an (Williams und Sefton 1993). Aufgrund dieser Eigenschaften konzentrieren sie sich in bestimmten Geweben, wie Lunge, Leber und Euter 3-10 fach stärker als im Serum (Williams und Sefton 1993). Ausgeschieden werden die Makrolide hauptsächlich über die Gallenflüssigkeit (Williams und Sefton 1993) und ein kleinerer Teil in der aktiven Form über die Niere (Burrows 1980). Ihre antibakterielle Wirkung ergibt sich aus ihrer Bindung an das Peptidyltransferasezentrum der 50s-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen. Die Makrolide hemmen die bakterielle Proteinsynthese, indem die Elongation der bakteriellen Proteinkette und das Weitergleiten der Peptidyl-RNA von der Akzeptor- zur Donorstelle verhindert wird (Vannuffel und Cocito 1996). Ihr Wirkspektrum umfasst viele grampositive und fakultativ intrazelluläre Erreger, wie Mykoplasmen oder Rhodokokken (Williams und Sefton 1993). Als Nebenwirkungen wurden in erster Linie Störungen im Gastrointestinaltrakt in Form von Enteritis oder Colitis beschrieben (Williams und Sefton 1993, Stratton-Phelps et al. 2000, Giguère et al. 2004).

Erythromycin, ein aus 14 Gliedern bestehendes makrozyklisches Laktone, war das erste gegen die *R. equi*-Erkrankung eingesetzte Makrolid-Antibiotikum. Es gilt als Prototyp dieser Gruppe und wurde aus *Streptomyces erythraeus* isoliert (Stratton-Phelps et al. 2000). Durch die schlechte Bioverfügbarkeit (14%) und die geringe Halbwertszeit von ein bis drei Stunden muss beim Fohlen das Behandlungsintervall auf alle sechs Stunden festgelegt werden (Stratton-Phelps et al. 2000, Jacks et al. 2001, Frey und Löscher 2002), um einen ausreichenden Wirkstoffspiegel zu erreichen. Die Angaben über die MHK-Werte für *R. equi* schwanken je nach Autor zwischen 0,12 µg/ml und 0,54 µg/ml (Rothaar 2006, Buckley et al. 2007). Bei einer einmaligen oralen Gabe erreicht Erythromycin (10 mg/kg, p.o.) eine maximale Konzentration in den Alveolarzellen von 1 ± 1,1 µg/ml, womit Erythromycin als Wirkstoff zur Behandlung der *R. equi*-Pneumonie geeignet ist (Suarez-Mier et al. 2007). Als Nebenwirkung ist die perakut verlaufende Colitis der Mutterstuten von mit Erythromycin behandelten Fohlen häufig beschrieben worden (Stratton-Phelps et al. 2000). Zudem liegen Berichte über Diarrhoe, Hyperthermie und Atemnot bei therapierten Fohlen vor. Intramuskuläre Applikationen sind schmerzhaft und rufen eine Entzündung im Gewebe an der Injektionsstelle hervor (Stratton-Phelps et al. 2000, Giguère et al. 2004). Bei der intravenö-

sen Anwendung können Unruhe, Schwitzen und Koliksymptome auftreten (Stratton-Phelps et al. 2000, Giguère et al. 2004), weshalb Erythromycin oral verabreicht wird. Die aufgezählten negativen Eigenschaften begründeten die Suche nach neueren, effektiveren Wirkstoffen für die Behandlung der R. equi-Pneumonie des Fohlens.

Azithromycin besitzt im Vergleich zu Erythromycin bessere pharmakokinetische Eigenschaften, sowie weniger Nebenwirkungen (Giguère et al. 2004) und muss beim Fohlen nur einmal täglich verabreicht werden (Jacks et al. 2001). Es handelt sich um ein halbsynthetisches 15-gliedriges Makrolid und stellt einen Prototyp der Azalide dar (Frey und Löscher 2002). Sein Wirkspektrum ist im Vergleich zu Erythromycin um einige gramnegative Bakterien erweitert. Die Bioverfügbarkeit von Azithromycin ist mit 38-56% deutlich besser als die von Erythromycin mit 14% (Peters et al. 1992, Jacks et al. 2001). In der Kombination mit Rifampicin wird für Azithromycin eine Dosierung von 10 mg/kg täglich, p.o. über die ersten fünf Tage, danach nur noch jeden zweiten Tag empfohlen (Jacks et al. 2001, Giguère et al. 2004). Bereits nach der fünfmaligen Gabe liegt die Konzentration in den Alveolarzellen um das 15 bis 170fache höher als die Konzentration im Serum (Jacks et al. 2001). Nach der oralen Applikation von Azithromycin wurden keine (Jacks et al. 2001) bis wenige (5%) milde Durchfälle beobachtet (Giguère et al. 2004, Kerth 2005). Nach intravenöser Injektion sind Symptome, wie Gähnen, Zittern, Ataxie und Schwäche beschrieben worden (Jacks et al. 2001). Je nach Autor liegt der MHK90 für R. equi bei  $<1 \mu\text{g/ml}$  (Jacks et al. 2003) beziehungsweise der MHK bei  $0,5\text{-}4 \mu\text{g/ml}$  (Rothaar 2006) (siehe Tab. 1). Dieser wird durch eine maximale Konzentration im Lungengewebe von  $27,9 \pm 20 \mu\text{g/ml}$  weit überschritten, sodass die Wirksamkeit gewährleistet sein sollte (Suarez-Mier et al. 2007).

Clarithromycin ist ein 14-gliedriges Makrolid-Antibiotikum, welches halbsynthetisch aus Erythromycin hergestellt wird (Frey und Löscher 2002, Jacks et al. 2002). Es wirkt effektiv in der Behandlung gegen die meisten grampositiven und einige gramnegative Bakterien (Frey und Löscher 2002). Durch die Halbwertszeit von 4,8 Stunden nach einer Gabe von 10 mg/kg (p.o.) und der Erkenntnis, dass die Serumkonzentration dabei 12 Stunden oberhalb des MHK90 für R. equi liegt, läßt sich eine Dosierung von 7,5 mg/kg, p.o. alle 12 Stunden ableiten (Jacks et al. 2002). Die orale Bioverfügbarkeit erreicht 57% (Womble et al. 2006) und liegt damit im selben Bereich wie Azithromycin. Nebenwirkungen wie Diarrhöen und Schwitzen sind beim Fohlen selten (Womble et al. 2006). Es wurden bisher noch keine Resistenzen beschrieben und ein MHK90-Wert von  $0,12 \mu\text{g/ml}$  für R. equi gilt als niedrig (Jacks et al. 2003).

Tulathromycin ist ein neues Makrolid, das in der Behandlung der Rhodokokkose Anwendung findet. Durch seine basischen Eigenschaften und die Amphiphilie kommt es zu einer noch stärkeren Anreicherung in den Zellen (Traeder und Grothues 2004). Bei einer einmaligen Gabe von Tulathromycin ( $2,5 \text{ mg/kg}$ , i.m.) wurden eine maximale Plasmakonzentration von  $584 \text{ ng/ml}$  nach 40 Minuten, eine Halbwertszeit von 129 Stunden und ein Verteilungsvolumen von  $16,1 \pm 5,0 \text{ L}$  ermittelt (Höhensteiger 2005, Venner et al. 2010). Durch die außerordentlich lange Halbwertszeit reicht eine Dosierung von  $2,5 \text{ mg/kg}$  intramuskulär einmal wöchentlich zur erfolgreichen Behandlung der R. equi-Pneumonie beim Fohlen aus (Venner et al. 2010). Die minimale Hemmstoffkonzentration von R. equi gegenüber Tulathromycin wird mit  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$  angegeben (Carlson et al. 2010). Im Vergleich dazu geben Tulathromycinkonzentrationen von  $1,56 \pm 1,02 \mu\text{g/ml}$  (24 Stunden nach Injektion) in der BALF (Venner et al. 2010) Anlass für weitere Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit dieses Makrolides. Als Nebenwirkungen werden seltene Schwellungen an der Injektionsstelle, kurzfristige Temperaturerhöhungen von über  $39,0^\circ\text{C}$  und milde selbstlimitierende Durchfälle beschrieben (Venner et al. 2007).

#### Rifampicin

Rifampicin zählt zu den Ansamycinen und wurde aus Streptomyces mediterranei isoliert (Frey und Löscher 2002). Das Wirkspektrum erstreckt sich über grampositive und einige gramnegative Bakterien (excl. Enterobacteriaceae), sowie M. tuberculosis (Farr und Mandel 1982). Es besitzt eine bakterizide Wirkung, indem es die DNA-abhängige RNA-Polymerase in den Mitochondrien der Bakterien hemmt, wodurch die Bildung mitochondrialer RNA und damit die Proteinsynthese gestoppt wird (Farr und Mandel 1982). Rifampicin ist stark lipophil und in der Lage, die Membran von Phagozyten zu passieren und die dort befindlichen Bakterien abzutöten (Kohn et al. 1993). Auf Grund dieser Eigenschaften ist es für die Therapie von therapieresistenten Staphylokokkeninfektionen, sowie die Therapie der Rhodokokkose des Fohlens geeignet (Löscher et al. 2006). Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 48,8% (Kohn et al. 1993) nicht sonderlich hoch. Bei einer intramuskulären Injektion liegt sie bei  $59,8\% \pm 3,2\%$  (Burrows et al. 1985). Rifampicin zeichnet sich durch ein gutes Verteilungsvolumen ( $0,63 \pm 0,06 \text{ l/kg}$  bei einmaliger Gabe;  $0,76 \text{ l/kg}$  im Steady state) und eine Halbwertszeit von sechs Stunden aus (Kohn et al. 1993, Burrows et al. 1985). Auf Grund dieser Daten wird beim Fohlen eine Dosierung von  $10 \text{ mg/kg}$  per os zweimal täglich empfohlen, um eine ausreichende Konzentration für sensitive, grampositive Bakterien mit einer minimalen Hemmstoffkonzentration (MHK) unter  $1 \mu\text{g/ml}$  zu erreichen (Burrows et al. 1985). Bei höheren MHK-Werten

**Tab. 1** MHK-Werte der üblichen Antibiotika für *Rhodococcus equi*

	Rothaar 2006	Buckley 2007	Carlson et al. 2010
	MHK	MHK	MHK
Rifampicin	$\leq 0,03\text{-}0,06 \mu\text{g/ml}$	$0,12\text{-}1,0 \mu\text{g/ml}$	$\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$
Erythromycin	$0,12\text{-}0,5 \mu\text{g/ml}$	$0,5\text{-}0,75 \mu\text{g/ml}$	$0,5\text{-}1 \mu\text{g/ml}$
Azithromycin	$1,0\text{-}2,0 \mu\text{g/ml}$	-	$0,06\text{-}2 \mu\text{g/ml}$
Clarithromycin	$0,03\text{-}0,12 \mu\text{g/ml}$	-	$\leq 0,06\text{-}0,12 \mu\text{g/ml}$
Tulathromycin	-	-	$> 64 \mu\text{g/ml}$

MHK: Minimale Hemmstoffkonzentration

beziehungsweise gramnegativen Keimen, sollte die Dosis gesteigert oder eine andere Applikationsart gewählt werden (Burrows et al. 1985). Rifampicin gilt bei einer Dosierung von 10 mg/kg zweimal täglich per os als sicherer Wirkstoff in der Behandlung der Rhodokokkose des Fohlens (Hillidge 1987, Giguère und Prescott 1997). So wird bei der Gabe von 10 mg/kg q 12 h p.o. lediglich eine Rotverfärbung des Urins beschrieben (Giguère und Prescott 1997, Kerth 2005). In einer Untersuchung an adulten Pferden bei oraler Gabe konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden (Burrows et al. 1985). Bei der intramuskulären Applikation treten gelegentlich Schwellungen an der Injektionsstelle auf. Bei intravenöser Verabreichung kann es zu einer allergischen Reaktion, einer kurzfristigen, generalisierten, zentralnervösen Depression, geminderten Appetit, Unruhe und zu einer moderaten Schweißbildung (Burrows et al. 1985). In den letzten Jahren konnte festgestellt werden, dass die MHK-Werte für *R. equi*, mit Werten von 0,081 µg/ml im Jahre 1996 und 0,187 µg/ml im Jahr 2006, stetig stiegen (Buckley et al. 2007), was darauf schließen lässt, dass *R. equi* in USA peu à peu weniger empfindlich gegenüber Rifampicin wird.

#### Kombination der Antiinfektiva

Bei der Anwendung mit anderen Antiinfektiva muss beachtet werden, dass Rifampicin über ein hohes Interaktionspotenzial verfügt. Als starker Enzyminduktor aktiviert es z.B. das CYP3-A4 Enzym und das P-Glykoprotein. Diese Enzyme befinden sich in Endothelzellen und befördern Wirkstoffe aktiv aus dem Zytoplasma in das Darmlumen zurück. So konnte Block (2010) zeigen, dass Rifampicin in der Kombination mit Clarithromycin zu einer signifikanten Senkung der Clarithromycinkonzentration im Plasma, in der Pulmonary Epithelial Lining Fluid (PELF) und den bronchoalveolären Zellen beim Fohlen führt. In Folge dessen muss unter Umständen die Dosierung des Makrolides erhöht werden, um den nötigen Wirkspiegel zu sichern (Siegmond et al. 2003).

#### Wahl der Antiinfektiva für die Behandlung der *R. equi*-Pneumonie des Fohlens

Derzeit stehen drei erprobte Makrolide für die Behandlung der *R. equi*-Pneumonie beim Fohlen zur Verfügung. In einer Studie an Patienten wurde die Wirkung von Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin in Kombination mit Rifampicin verglichen (Giguère et al. 2004). Dabei wurden, bis auf eine längere Fieberphase unter der Erythromycin-Behandlung, keine Unterschiede im Verlauf der klinischen Befunde beobachtet. Allerdings wurde eine schnellere Rückbildung der Lungenabszesse bei der Clarithromycin-Therapie festgestellt (Giguère et al. 2004). Clarithromycin ist jedoch sehr kostenintensiv und in der Kombinationstherapie mit Rifampicin verursacht es mehr Nebenwirkungen (Diarrhöe) als die Kombinationen aus Rifampicin mit Azithromycin oder Erythromycin (Giguère et al. 2004).

#### Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer der *R. equi*-Pneumonie beim Fohlen sollte mindestens vier bis neun Wochen betragen (Hillidge 1987, Giguère und Prescott 1997) und kann in Einzelfällen über 5 Monate notwendig sein (Prescott und Sweeney 1985). In jedem Fall sollten die Antibiotika solange verabreicht wer-

den bis bei der ultrasonographischen Lungenuntersuchung keine Lungenabszesse mehr festzustellen sind (Prescott und Sweeney 1985).

#### Therapiebegleitende Maßnahmen

Neben dem Einsatz von Chemotherapeutika werden in der Literatur weiterhin therapiebegleitende Maßnahmen zur Behandlung der Rhodokokkose aufgeführt. Erkrankte Tiere sollten gesondert in sauberer, kühler, staubarmer und gut ventilierter, sowie stressfreier Umgebung aufgestellt werden, um die gesunden Fohlen der Herde nicht zu infizieren (Giguère und Prescott 1997). In hochgradigen Fällen mit Zyanose, Atemnot und Hypoxämie wird die Sauerstoffsufflation empfohlen (Giguère und Prescott 1997, Ainsworth 1999). Bei Tieren mit hohem Fieber ist eine Behandlung mit nicht steroidalen Antiphlogistika angezeigt, um das Allgemeinbefinden zu verbessern und die Futteraufnahme des Fohlens aufrechtzuerhalten (Ellenberger und Genetzky 1986). In einigen Fällen mit Hinweise auf Bronchospasmus werden Bronchodilatoren empfohlen (Ainsworth 1999). Allerdings kann es bei nicht ausreichender kapillärer Durchblutung eine bestehende arterielle Hypoxämie verstärken. In jedem Fall müssen solche Fohlen intensiv beobachtet und betreut werden (Giguère und Prescott 1997). Bei starker Dyskrinie der Atemwege können Mukolytika wie Dembrexin oder Acetylcystein eingesetzt werden.

#### Prognose

Bei früher Diagnose und angemessener, rechtzeitiger Therapie sind die Prognosen für *quad ad vitam et functionem* durchaus als gut einzustufen. Die Schäden des Lungenparenchyms sind bei rechtzeitiger, gezielter Therapie reversibel (Sweeney et al. 1987). So konnte die Mortalität mittels der Kombinationstherapie von Rifampicin und Erythromycin auf 12% gesenkt werden (Hillidge 1987) und mit Azithromycin auf 0% reduziert werden (Venner et al. 2007). Wenn sie vollständig abgeheilt ist, hat eine Erkrankung mit *R. equi* keine negativen Auswirkungen auf die späteren sportlichen Leistungen des Patienten (Ainsworth et al. 1998). Bedenklich ist allerdings, dass die Empfindlichkeit von *R. equi* gegenüber den einsetzbaren Antibiotika stetig abnimmt. Deshalb ist ein sorgfältiger Umgang mit den Präparaten mit Berücksichtigung der Dosierung, des Verabreichungsintervalls und der Behandlungsdauer von ganz besonderer Bedeutung für die zukünftige Behandlung der Rhodokokkose beim Fohlen (Buckley et al. 2007).

#### Literatur

- Ainsworth D. (1999) Rhodococcal infections in foals. *Equine Vet. Educ.* 11, 191-198
- Ainsworth D., Eicker S., Yeagar A., Sweeney C. R., Viel L. und Tesarowski D. (1998) Associations between physical examination, laboratory and radiographic findings and outcome and subsequent racing performance of foals with *Rhodococcus equi* infection: 115 cases (1984-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213, 510-515
- Althaus O. (2004) Sonographie der Lunge: Eine Hilfe zur Früherkennung der *Rhodococcus equi*-Pneumonie beim Fohlen. *Diss. Med. Vet. Hannover*
- Barton M. und Hughes K. L. (1980). *Corynebacterium equi*: A review. *Vet. Bull.* 50, 65-80
- Block W. (2010) Pharmakokinetik von Clarithromycin nach der Monotherapie mit Clarithromycin und nach der kombinierten Gabe von Clarithromycin mit Rifampicin beim Fohlen. *Diss. Med. Vet. Hannover*

- Buckley T., McManamon E. und a. (2007) Resistance studies of erythromycin and rifampin for Rhodococcus equi over a 10-year period. Ir. Vet. J. 60, 728-731
- Burrows G. E. (1980) Pharmacotherapeutics of macrolides, lincosylins and spectinomycin. J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1072-1077
- Burrows G. E., Mac Allister C., Bechstrom D. und Nick J. (1985) Rifampin in the horse: Comparison of intravenous, intramuscular and oral administration. Am. J. Vet. Res. 46, 442-445
- Carlson K. L., Kuskie K. R., Chaffin M., Libal M. C., Giguère S., Lawhon S. D. und Cohen N. (2010) Antimicrobial Activity of Tulathromycin and 14 Other Antimicrobial Against Virulent Rhodococcus equi In Vitro. Vet. Ther. 11, 1-9
- Chaffin M. und Martens J. (1997) Extrapulmonary disorders associated with Rhodococcus equi pneumonia in foals: retrospective study of 61 cases (1988-1996). Proceedings, 43 Ann. Meet. Am. Ass. Eq. Pract., 79-80
- Cohen N., O'Conor M., Chaffin M. K. und Martens R. J. (2005) Farm characteristics and management practices associated with development of Rhodococcus equi pneumonia in foals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 226, 404-413
- Collatos C., Clark E., Reef V. und Morri D. (1990) Septicaemia, atrial fibrillation, cardiomegaly, left atrial mass, and Rhodococcus equi septic osteoarthritis in a foal. J. Am. Vet. Med. Assoc. 197, 1039-1042
- Ellenberger M. und Genetzky R. (1986) Rhodococcus equi infections: Literature review. Comp. Contin. Educ. Pract. Vet. 8, 414-423
- Falcon J., Smith B., O'Brian T., Carlson G. und Biberstein E. (1985) Clinical and radiographic findings in Corynebacterium equi pneumonia of foals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 186, 593-599
- Farr B. und Mandell G. (1982) Rifampicin. Med. Clin. North. Am. 66, 157-168
- Frey H. und Löscher W. (2002) Chemotherapie bakterieller Infektionen. In Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Verlag Enke, Stuttgart, 2. Auflage, 353 -374
- Giguère S. und Prescott J. (1997) Clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of Rhodococcus equi infections in foals. Vet. Microbiol. 14, 313-334
- Giguère S., Jacks S., Roberts G., Hernandez J., Long M. und Ellis C. (2004) Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin and erythromycin for the treatment of foals with Rhodococcus equi pneumonia. J. Vet. Intern. Med. 18, 568-573
- Hietala S. und Ardans A. (1987) Interaction of Rhodococcus equi with phagocytic cells from R. equi-exposed and non-exposed foals. Vet. Microbiol. 14, 307-320
- Hillidge C. (1986) Review of Corynebacterium (Rhodococcus) equi lung abscesses in foals: pathogenesis, diagnosis and treatment. Vet. Rec. 119, 261-264
- Hillidge C. (1987) Use of Erythromycin-Rifampin combination in treatment of Rhodococcus equi pneumonia. Vet. Microbiol. 14, 337-342
- Höhensteiger N. (2005) Nachweis der Konzentration von Tulathromycin im Plasma und in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit beim Fohlen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit zweifacher Massenspektroskopie nach i.m. Applikation, mit und ohne Kombination von Rifampicin. Diss. Med. Vet. Hannover
- Jacks S., Giguère S., Gronwall R., Brown M., Kelly A. und Merritt B. (2001) Pharmacokinetics of azithromycin and concentration in body fluids and bronchoalveolar cells in foals. Am. J. Vet. Res. 62, 1870-1875
- Jacks S., Giguère S., Gronwall R., Brown M. und Merritt K. (2002) Disposition of oral clarithromycin in foals. J. Vet. Pharmacol. Ther. 25, 359-362
- Jacks S., Giguère S. und Nguyena A. (2003) In vitro susceptibilities of Rhodococcus equi and other common equine pathogens to Azithromycin, Clarithromycin and 20 other Antimicrobials. Antimicrob. Agents Chemother. 47, 1742-1745
- Kerth R. (2005) Untersuchung der Wirksamkeit von Tulathromycin bei der Behandlung von Lungenabszessen bei Fohlen. Diss. Med. Vet. Hannover
- Kohn C., Sams R., Kowalski J. und Powers J. (1993) Pharmacokinetics of single intravenous and single and multiple dose oral administration of rifampin in mares. J. Vet. Pharmacol. Ther. 16, 119-131
- Lämmer M., Walther S. und Venner M. (2008) Rhodococcus equi-Pneumonie bei Fohlen. Pferdeheilkunde 24, 549-553
- Lämmer M. (2010) Nachweis von Rhodococcus equi in Kot und Tracheobronchialsekret bei Fohlen: Vergleichende Untersuchung zwischen gesunden Fohlen und Fohlen mit Lungenabszessen. Diss. Med. Vet. Hannover
- Löscher W., Ungemach F. R. und Kroker R. (2006) Pharmaka zur Verhütung bakterieller Infektionen. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Blackwell Verlag GmbH, Berlin, 6. Auflage, 267-268
- Magnusson H. (1923) Spezifische infektiöse Pneumonie beim Fohlen. Ein neuer Eitererreger beim Pferd. Arch. Wiss. Prakt. Tierheilk. 50, 22-38
- Paul M. (2005). Verlauf des Rhodococcus equi-Antikörpertiters beim Fohlen: Vergleich von Fohlen mit und ohne Anti-Rhodococcus-equi-Hyperimmunerumgabe. Diss. Med. Vet. Hannover
- Peters D., Friedel H. und McTavish D. (1992) Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetics properties and clinical efficacy. Drugs 44, 750-799
- Prescott J. (1991) Rhodococcus equi: an animal and a human pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 4, 20-34
- Prescott J. und Sweeney C. (1985) Treatment of Corynebacterium equi pneumonia in foals: A review. J. Am. Vet. Med. Assoc. 187, 172-176
- Reitg-Pauls S. (2010) Pathomorphologische Charakterisierung von Pneumonia in Fohlen und Chosen immunohistochemische Untersuchungen. Diss. Med. Vet. Hannover
- Rothhaar E. (2006) Zur Entwicklung der Empfindlichkeit von Rhodococcus equi gegenüber Antibiotika. Diss. Med. Vet. Hannover
- Siegmund W., Weitschies W. und Kroemer H. (2003) Arzneimittelinteraktionen. Med. Mschr Pharmaz. 26, 83-91
- Stratton-Phelps M., Wilson W. und Gardner I. (2000) Risk of adverse effects in pneumonic foals treated with erythromycin versus other antibiotics: 143 cases (1986-1996). J. Am. Vet. Med. Assoc. 217, 68-73
- Suarez-Mier G., Giguère S. und Lee S. A. (2007) Pulmonary disposition of erythromycin, azithromycin, and clarithromycin in foals. J. vet. Pharmacol. Therap. 30, 109-115
- Sweeney C., Sweeney R. und Divers T. (1987) Rhodococcus equi pneumonia in 48 Foals: Response to antimicrobial therapy. Vet. Microbiol. 14, 329-336
- Traeder W. und Grothues M. (2004) Pharmakologische Eigenschaften und Wirksamkeit von Tulathromycin, dem ersten Vertreter der Triamilid-Antibiotika. Tierärztliche Umschau 59, 102-113
- Triskatis A.-L. (2004) Semiquantitative Bestimmung von Rhodococcus equi-Antikörpern im Serum und Kolostrum bei Stuten und Fohlen mittels ELISA und der Vergleich mit Befunden der Lungenuntersuchung. Diss. Med. Vet. Hannover
- Vannuffel P. und Cocito C. (1996) Mechanism of action of streptogramins and macrolides. Drugs 51, 20-30
- Venner M., Kerth R. und Klug E. (2007) Evaluation of tulathromycin in the treatment of pulmonary abscesses in foals. Vet. J. 174, 418-421
- Venner M., Reinhold M., Beyerbach M. und Feige K. (2009) Efficacy of Azithromycin in preventing pulmonary abscesses in foals. Vet. J. 179, 301-303
- Venner M., Peters J., Höhensteiger N., Schock B., Bornhorst A., Grube M., Adam U., Scheuch E., Weitschies W., Roskopf D., Kroemer H. K. und Siegmund W. (2010) Concentration of macrolide antibiotic tulathromycin in broncho-alveolar cells in influenced by comedication of rifampin in foals. Naunym-Schmied Arch. Pharmacol. 381, 161-169
- Weimar B. (2006) Lungenabszesse bei Fohlen: Klinische, sonographische, endoskopische, pathomorphologische und mikrobiologische Befunde. Diss. Med. Vet. Hannover
- Williams J. und Sefton A. (1993) Comparison of macrolide antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 31, 11-26
- Wilson M. (1955) A study on Corynebacterium equi infection in a stud of thoroughbred horses in victoria. Austr. Vet. J. 31, 175-181
- Womble A., Giguère S., Lee E. und Vickroy T. (2006) Pharmacokinetics of Clarithromycin and concentrations in body fluids and bronchoalveolar cells of foals. Am. J. Vet. Res. 67, 1681-1687
- Zink M., Yager J. und Smart N. (1986) Corynebacterium equi infections in horses. 1958-1984: A review of 131 cases. Can. J. Vet. Res. 27, 213-217

PD Dr. Monica Venner, Ph.D, Dipl. ECEIM  
Tierärztliche Klinik für Pferde Gut Destedt  
Trift 4, 38162 Destedt  
mvenner@gmx.de