

Aus der Klinik für Pferde
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

**Vergleichende Behandlung von *Rhodococcus equi*-
Pneumonien bei Fohlen mit Azithromycin
und Rifampicin in Kombination mit Erythromycin
bzw. Trimethoprim/Sulfadiazin**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
DOKTORIN DER VETERINÄRMEDIZIN
(Dr. med. vet.)
durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Katharina Piltz
aus Iserlohn

Hannover 2004

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr. E. Klug

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. E. Klug

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. G.-F. Gerlach

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2004

Meinen Eltern und meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	11
2 LITERATURÜBERSICHT	12
2.1 <i>Rhodococcus equi</i>: Ätiologie	12
2.2 Klinische Symptome	13
2.2.1 Bronchopneumonie des Fohlens	13
2.2.2 Extrapulmonale Erkrankungsformen	14
2.3 Pathogenese	15
2.4 Diagnose	16
2.5 Pathologische Veränderungen bei <i>Rhodococcus equi</i>-Pneumonien	19
2.6 Therapie	19
2.6.1 Erythromycin und Rifampicin	21
2.6.1.1 Pharmakologische Eigenschaften von Rifampicin	21
2.6.1.2 Pharmakologische Eigenschaften von Erythromycin	23
2.6.1.3 Nebenwirkungen von Erythromycin beim Fohlen und adulten Pferd	25
2.6.1.4 Dosierungen von Erythromycin/Rifampicin und Behandlungsdauer	27
2.6.2 Trimethoprim/Sulfonamide	28
2.6.3 Azithromycin	31
2.6.4 Andere Antibiotika	33
2.6.4.1 Gentamycin	33
2.6.4.2 Penicilline	34
2.6.4.3 Enrofloxazin	34
2.6.4.4 Chloramphenicol	35
2.6.4.5 Clarithromycin	35
2.6.5 Unterstützende Therapiemaßnahmen	36

2.7 Prognose und Auswirkung der Erkrankung auf die spätere Leistung	37
2.8 Prophylaxe	39
2.8.1 Medikamentelle Prophylaxe	39
2.8.2 Sonstige Präventionsmaßnahmen	40
3 MATERIAL UND METHODE	42
3.1 Patientenmaterial	42
3.1.1 Allgemeine Bedingungen	42
3.1.2 Haltung im peri partum	42
3.1.3 Haltung der älteren Fohlen	44
3.1.4 Bedingungen für die Aufnahme in die Studie	44
3.1.5 Einteilung der Fohlen in Gruppen	45
3.2 Methode	45
3.2.1 Allgemeinuntersuchung	45
3.2.2 Untersuchung anderer Organsysteme	46
3.2.3 Spezielle Untersuchung des Respirationstraktes	46
3.2.4 Bestimmung der Leukozytenzahl im Blut	47
3.2.5 Weiterführende Untersuchungen	48
3.2.5.1 Auswahlkriterien für die sonographische Untersuchung	48
3.2.5.2 Sonographische Untersuchung der Lunge	48
3.2.5.3 Auswahlkriterien für die Bronchoskopie	49
3.2.5.4 Bronchoskopie	50
3.2.6 Therapie	51
3.2.7 Beurteilung des Therapieverlaufes	52
3.2.8 Nebenwirkungen der Therapie	53
3.2.9 Ökonomische Beurteilung der drei Therapieprotokolle	54
3.2.10 Statistische Auswertung	54
4 ERGEBNISSE	56

4.1 Befunde der klinischen und hämatologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	56
4.2 Sonographische Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	58
4.3 Ergebnisse des Erregernachweises	61
4.4 Vergleich der Therapieverläufe	63
4.4.1 Verlauf des klinischen Scores unter Therapie	63
4.4.2 Verlauf der Leukozyten im Blut unter Therapie	65
4.4.3 Verlauf der Anzahl der Abszesse unter Therapie	66
4.4.4 Verlauf der Tiefe der Abszesse (Abszess-Score) unter Therapie	67
4.5. Dauer der Therapie	68
4.5.1 Vergleich der Therapiedauer unter den drei Probandengruppen	68
4.5.2 Korrelation der Therapiedauer mit dem Erkrankungsalter	70
4.6 Rezidive nach Absetzen der Therapie	70
4.7 Therapieabbruch	71
4.8 Auftreten von Nebenwirkungen	73
4.8.1 Durchfall bei Fohlen	73
4.8.2 Durchfall bei Mutterstuten, deren Fohlen behandelt wurden	74
4.8.3 Sonstige Nebenwirkungen	74
4.9 Ergebnisse der Kostenberechnung	74
5 DISKUSSION	76
5.1 Patientenmaterial	76
5.2 Verabreichung und Dosierung	77
5.2.1 Rifampicin in Kombination mit Erythromycin	77
5.2.2 Rifampicin in Kombination mit Trimethoprim/Sulfadiazin	79

5.2.3 Azithromycin	80
5.3 Behandlungserfolg	81
5.4 Untersuchungen	84
5.4.1 Klinische und labordiagnostische Untersuchungen	85
5.4.2 Sonographische Untersuchungen	86
5.4.3 Erregernachweis	87
5.5 Ökonomische Beurteilung der drei Therapieprotokolle	87
5.6 Schlussfolgerung	88
6 ZUSAMMENFASSUNG	89
7 SUMMARY	91
8 LITERATURVERZEICHNIS	93
9 ANHANG	117

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
d	Tag
Diss.	Dissertation
g	Gramm
KM	Körpermasse
kg	Kilogramm
m	Meter
MHK	Minimale Hemmstoffkonzentration
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mg	Milligramm
µl	Mykroliter
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
I.E.	Internationale Einheit
PCR	Polymerase- Kettenreaktion
Tab.	Tabelle
S	Svedberg

1 Einleitung

Atemwegserkrankungen beim Fohlen im Alter von zwei bis sechs Monaten stellen neben Durchfall die häufigsten Erkrankungen in der Fohlenaufzucht dar. Viele verschiedene Erreger werden als Ursache diskutiert. Der häufigste Erreger von schweren Pneumonien beim Fohlen ist *Rhodococcus equi*. Dieser weltweit verbreitete Keim führt zu Bronchopneumonie und pyogranulomatöser Entzündung der Lungen. Durch den therapeutischen Einsatz von Erythromycin und Rifampicin seit nunmehr fast zwanzig Jahren konnte die Überlebensrate von 20% auf fast 90% gesteigert werden (HILLIDGE, 1987). Gleichwohl ist die Therapie mit der Kombination von Erythromycin und Rifampicin aus folgenden Gründen belastend: die Behandlung dauert mindestens vier Wochen bis mehrere Monate. Weiterhin sind diese Medikamente teuer und müssen viermal täglich verabreicht werden (PRESCOTT u. SWEENEY, 1985). Schließlich können zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorgerufen werden.

Da der Erreger fakultativ intrazellulär lebt und pyogranulomatöse Pneumonien verursacht, muss das Antibiotikum zur Behandlung der Rhodococcose besondere Eigenschaften aufweisen. Somit ist die Auswahl einer alternativen Therapie stark eingeschränkt.

In der vorliegenden Arbeit werden bei Fohlen mit *Rhodococcus equi*-Pneumonie drei verschiedene Therapieprotokolle geprüft, bei denen die Kombinationen Erythromycin/Rifampicin und Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin sowie Azithromycin zum Einsatz kommen.

Die Präparate sollen in Hinblick sowohl auf Therapieerfolg und Therapiedauer als auch auf das Auftreten etwaiger Nebenwirkungen und unter wirtschaftlichen Aspekten verglichen werden. Außerdem soll geprüft werden, ob diese Behandlungsmethoden unterschiedliche Wirkungen auf den klinischen, den labordiagnostischen und den sonographischen Verlauf der Erkrankung haben.

2 Literaturübersicht

2.1 *Rhodococcus equi*: Ätiologie

Rhodococcus equi wurde, zunächst als *Corynebacterium pyogenes (equi)* bezeichnet, zum ersten Mal 1923 von MAGNUSSON in Schweden beschrieben. Es handelt sich hierbei um einen grampositiven, pleomorphen, unbeweglichen Keim mit einer Polysaccharidkapsel (WILSON, 1955; SMITH, 1966; WOOLCOCK u. MUTIMER, 1978). *Rhodococcus equi* ist ein obligat aerober Saprophyt (GOODFELLOW u. MINNIKEN, 1977; BARTON u. HUGHES, 1984), der gut bei Temperaturen zwischen 10° und 40°C (GOODFELLOW, 1973) mit einem Temperaturoptimum von 30 °C wächst (HUGHES u. SULAIMAN, 1987; TAKAI et al., 1987). Er kann aus dem Verdauungstrakt von gesunden Pferden und anderen Haustieren (WOOLCOCK u. RUDDICK, 1973; DEBEY u. BAILEY, 1987), aus mit Kot kontaminiertem Boden (WOOLCOCK et al. 1979; TAKAI u. TSUBAKI, 1985) sowie aus Boden, der keinen erkennbaren Kontakt zu Pferden hat, isoliert werden (WOOLCOCK et al., 1980; BARTON u. HUGHES, 1984). Der Keim vermehrt sich schnell im Boden, besonders wenn dieser sandig ist (BARTON u. HUGHES, 1984). Obwohl *Rhodococcus equi* keine Sporen produziert, kann er bei Trockenheit und Sonneneinwirkung mehrere Monate im Boden gut überleben (WILSON, 1955; ROBINSON, 1982), wogegen er sich in feuchter Umgebung nicht gut entwickeln kann (BARTON u. HUGHES, 1984; HUGHES u. SULAIMAN, 1987). Säuren, Basen und einige Desinfektionsmittel wie Hypochlorsäure beeinflussen *Rhodococcus equi* nicht (MAGNUSSON, 1938; BARTON u. HUGHES, 1980).

2.2 Klinische Symptome

2.2.1 Bronchopneumonie des Fohlens

Am häufigsten manifestiert sich eine Rhodokokkeninfektion beim Fohlen als chronische, abszedierende, suppurative Bronchopneumonie in Verbindung mit einer suppurativen Lymphadenitis (MARTENS et al., 1982; ZINK et al., 1986; ELLENBERGER u. GENETZKY, 1986; AINSWORTH, 1999). Erste Krankheitsanzeichen werden oft übersehen, da die Schädigungen des Lungengewebes langsam voranschreiten und durch die Fohlen zunächst gut kompensiert werden. Solche ersten Anzeichen können aus leichtem Fieber und einer geringgradigen Erhöhung der Atemfrequenz bestehen. Durch Stress, verursacht z. B. durch hohe Umgebungstemperaturen, oder durch körperliche Anstrengung werden diese Symptome erheblich verstärkt (PRESCOTT u. HOFFMANN, 1993). Durch Übersehen oder Missachten derartiger Warnsignale entwickelt sich die Pneumonie weiter, bis schließlich ausgedehnte Läsionen im Lungenparenchym vorliegen, die sich in deutlichen Symptomen äußern. Dazu gehören sowohl unspezifische Symptome einschließlich Inappetenz, Apathie, Tachykardie und Fieber bis zu 41,5°C, als auch spezifischere Symptome wie Tachypnoe, verstärkt abdominale Atmung, Nüsternblähen, Husten und bilateraler mukopurulenter Nasenausfluss.

Neben dieser chronischen Pneumonie tritt, wenn auch weit weniger häufig, eine akute bis subakute Form auf. Diese ist z. T. durch plötzliche Todesfälle, meistens aber durch akute Atemnot und plötzliches hohes Fieber ohne vorhergegangene Symptome einer respiratorischen Erkrankung charakterisiert. Derartig schwer erkrankte Fohlen sterben innerhalb weniger Tage trotz intensiver Behandlung (MARTENS et al., 1982; BEECH u. SWEENEY, 1991).

Bei der Auskultation der Lunge ist oft über den vor allem cranioventral veränderten Lungenbezirken expiratorisch und/oder inspiratorisch Rasseln, Knistern oder Giemen zu hören. Über Lungenbereichen, die stark verdichtet sind, oder in denen sich ausgedehnte periphere Abszesse befinden, können die physiologischen Lungengeräusche vermindert sein (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997). Die Befunde

der Lungenauskultation können jeweils bei beiden Erkrankungsformen sehr unterschiedlich ausfallen, und FALCON et al. (1985) zeigten, dass es keine Korrelation zwischen dem Auskultationsbefund und der Schwere der Pneumonie gibt.

2.2.2 Extrapulmonale Erkrankungsformen

Ca. 50 % der an Pneumonie erkrankten Fohlen weisen außerdem gastrointestinale Symptome, v. a. Durchfall, Dehydratation, Anorexie, Kolik und Gewichtsverlust als Folge einer ulzerativen Enterocolitis und Thyphlitis auf. Lungenveränderungen sind keine zwingende Voraussetzung für die intestinale Form (CIMPRICH u. ROONEY, 1977; ZINK et al., 1986; PRESCOTT u. HOFFMAN, 1993), da letztere auch ohne Beteiligung der Lunge auftreten kann.

Eine aseptische Polysynovitis wird durch immunologische Mechanismen verursacht und kommt bei etwa einem Drittel der lungenkranken Fohlen vor (SWEENEY et al., 1987). Vor allem Sprung- und Kniegelenke sind vermehrt gefüllt. Die betroffenen Fohlen zeigen aber keinen Palpationsschmerz und nur geringgradige oder gar keine Lahmheit oder steifen Gang (SWEENEY et al., 1987; MADISON u. SCARRAT, 1988; KENNEY et al., 1994; CHAFFIN u. MARTENS, 1997). Im Gegensatz dazu ist die durch Rhodokokken verursachte Osteomyelitis und septische Polyarthritits hochgradig schmerzhaft und durch hochgradige Lahmheit gekennzeichnet (WILSON, 1955; COLLATOS et al., 1990; DESJARDINS u. VACHON, 1990). Auch die Wirbelsäule kann von osteomyelitischen Prozessen betroffen sein (ROONEY, 1966), was sich in Bewegungsunlust, steifem Gang, Palpationsschmerz, Fieber und Lethargie äußert (MAYHEW, 1989). Darüber hinaus können sich vertebrale oder paravertebrale Abszesse bilden, wie von OLCHOWY (1994) und GIGUÈRE und LAVOIE (1994) beschrieben. Derart lokalisierte Abszesse können durch Kompression des Rückenmarks zu neurologischen Ausfallerscheinungen, z. B. zu einem Cauda equina-Syndrom führen (CHAFFIN et al., 1995).

Durch *Rhodococcus equi* induzierte, solitäre Abszesse ohne Lungenbeteiligung wurden auch im Leber- und Nierenparenchym (BAIN, 1963), im Mediastinum (WION et al., 2001), im retrobulbären Raum, in den Luftsäcken und in der Unterhaut gefunden, wo sie organsystemabhängige Symptome verursachen (WILSON, 1955; PERDRIZET u. SCOTT, 1987; CHAFFIN u. MARTENS, 1997). Weitere seltene Veränderungen sind Uveitis (BEECH u. SWEENEY, 1991), Hypopyon und Panophthalmitis (BLOGG et al., 1983).

Über Erkrankungen von adulten Pferden liegen nur wenige Berichte vor, die v. a. ebenfalls Lungenveränderungen, Urogenitalinfektionen, Aborte oder seltene Wundinfektionen beschreiben (DIMOCK, 1941; WILSON, 1955; BAIN, 1963; ROBERTS et al., 1980; ZINK et al., 1986).

2.3 Pathogenese

Rhodococcus equi ist eine der wichtigsten Krankheitsursachen beim Fohlen im Alter von zwei Wochen bis sechs Monaten, wobei die meisten Fohlen, die klinische Symptome zeigen, jünger als vier Monate alt sind (BARTON u. HUGHES, 1980; GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997). Diese besondere Empfänglichkeit der Fohlen ist auf die Unreife der humoralen und zellulären Immunantwort in diesem Alter zurückzuführen (YAGER, 1987; TAKAI et al., 1995a). AINSWORTH (1999) sieht einen der wichtigsten Faktoren in der Entwicklung der Erkrankung in der Auseinandersetzung der Fohlen mit virulenten Rhodokokken in der vierten bis sechsten Lebenswoche, also genau in der Zeit, in der der maternale Antikörperspiegel absinkt und somit die sogenannte immunologische Lücke entsteht. Auch die Infektion von immunsupprimierten adulten Pferden (FREESTONE et al., 1987), die besonders hohe Empfänglichkeit von immunsupprimierten Fohlen und die daraus folgende Schwere der Infektion (BARTON u. FULTON, 1980) und die Erkrankung hauptsächlich von Menschen, die unter einer Defizienz des Immunsystems leiden (LASKY et al., 1991; ARLOTTI et al., 1996) spricht für einen opportunistisch pathogenen Keim.

CHAFFIN et al. (2003) zeigten mit einer Studie an 220 Fohlen, dass keine besonderen Risikofaktoren bei Fohlen existieren, die die Fohlen zur Entwicklung einer *Rhodococcus equi*-Pneumonie prädestinieren. Dagegen scheint es jahres- und standortabhängige Effekte zu geben, die das Risiko einer *Rhodococcus equi*-Pneumonie erhöhen.

Es existieren avirulente und virulente Formen von *Rhodococcus equi*. TAKAI (1997) zeigte, dass natürliche Infektionen hauptsächlich durch virulente Rhodokokken hervorgerufen werden, die eine Reihe von Virulenzfaktoren tragen. Diese virulenten Bakterien können sich mit Hilfe eines virulenz- assoziierten Antigens (VapA) sehr schnell in Makrophagen vermehren (HONDALUS u. MOSSER, 1994). Die Polysaccharidkapsel inhibiert die phagozytierenden Leukozyten und durch die Produktion von Cholesteroxidase, dem sogenannten equi factor, wird die Lysosommembran stabilisiert, so dass es nicht zu einer Phagosom-Lysosom-Fusion kommt (HONDALUS, 1997). Auf diese Weise entgeht der Keim der intrazellulären Verdauung in den Makrophagen und kann als fakultativ intrazellulärer Keim angesehen werden. Die Granulombildung wird durch bestimmte Zellwandkomponenten der Bakterien induziert (HONDALUS, 1997).

Rhodococcus equi wird hauptsächlich durch Inhalation der Keime übertragen. Die orale Aufnahme und die Infektion über den Nabel stellen nur eine untergeordnete Rolle dar (SIPPEL et al., 1968; MARTENS et al., 1982).

2.4 Diagnose

Eine frühe und gesicherte Diagnose verbessert die Prognose, verkürzt die Behandlungsdauer und verhindert Kosten, die durch Behandlung falsch-positiver Fohlen entstehen (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997; COHEN et al., 2000, 2002).

Die Auskultation der Lunge liefert keine zuverlässigen Hinweise, wie von MARTENS et al. (1982) und FALCON et al. (1985) berichtet wurde. Neben den pulmonalen oder extrapulmonalen klinischen Symptomen muss stets auch die Anamnese in Bezug auf die Chronizität der Erkrankung, auf eventuell weitere erkrankte Fohlen und bekannte

Rhodokokken-Erkrankungen im Herkunftstall sowie Haltungsbedingungen berücksichtigt werden, da auf diesem Weg wichtige Anhaltspunkte gegeben werden (AINSWORTH, 1999). Als labordiagnostische Tests erweisen sich die Bestimmung der Leukozytenzahl und des Fibrinogengehaltes im Blut als besonders hilfreich, da eine neutrophile Leukozytose und Hyperfibrinogenämie bei den meisten an *Rhodococcus equi* erkrankten Fohlen nachgewiesen werden (SMITH u. ROBINSON, 1981; FALCON et al., 1985; SWEENEY et al., 1987). GIGUÈRE et al. (2003) ziehen die Bestimmung der Leukozytenzahl im Blut der Messung des Plasmafibrinogenwertes vor, da ersteres eine signifikant höhere Sensivität und Spezifität besitzt.

Durch Röntgenaufnahmen des Thorax sowie sonographische Untersuchungen der Lunge kann der Verdacht auf eine Rhodokokken-Pneumonie konkretisiert werden.

Im frühen Erkrankungsstadium sind Röntgenbefunde allerdings wenig charakteristisch. Laterale Thoraxaufnahmen beim Fohlen können mit einem tragbaren Röntgengerät mit 80 kV und 0,10 mAs angefertigt werden (VIVRETTE, 1992). COHEN et al. (2000) schlagen für ein etwa ein Monat altes Fohlen Einstellungen von 70-74 kV und 0,14 mAs bei einer Film/Folien-Kombination mit einer Empfindlichkeit von 400 vor. So lassen sich Verdichtungen, noduläre Veränderungen und Abszesse im gesamten abgebildeten Lungenparenchym sowie Veränderungen der tracheobronchialen und kranialen Mediastinallymphknoten darstellen, von deren Ausmaß die Schwere der Pneumonie abgeleitet werden kann (FALCON et al., 1985; GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997). Bei Fohlen, die jünger als drei Monate sind, sind noduläre Lungenveränderungen und Lymphadenopathie kennzeichnend für eine *Rhodococcus equi*-Infektion (HILLIDGE, 1987), bei älteren Fohlen verursacht *Streptococcus equi ssp. zooepidemicus* ähnliche Läsionen (LAVOIE et al., 1994).

Befinden sich Abszesse oder andere pneumonische Veränderungen in peripheren Bereichen der Lunge, wie das bei den meisten der betroffenen Fohlen der Fall ist (REEF, 1991), lassen sich diese Läsionen auch mittels Sonographie darstellen. Für die sonographische Untersuchung der Lunge sind beim Fohlen sowohl Sektorfeld- als auch Linearscanner mit einer Frequenz von 5 bis 7,5 MHz gut geeignet (REEF et

al., 1993; O'BRIEN u. BILLER, 1997). COHEN et al. (2000) überlegten, dass die Ultraschalluntersuchung bei peripheren Veränderungen der Lunge sensibler sein könnte als die radiologische Untersuchung. Zur Bewertung der Ausbreitung der Lungenschädigung erachteten GIGUÈRE und PRESCOTT (1997) die Sonographie dagegen als nicht aussagekräftig genug, da Abszesse, die medial von belüftetem Lungengewebe weiter in der Tiefe liegen, mittels Ultraschall nicht dargestellt werden. Zur Verlaufskontrolle der Therapie dagegen gelten beide bildgebenden Verfahren als gleichermaßen geeignet (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997).

MARTENS et al. (1989a) zeigten, dass szintigraphische Befunde mit röntgenologischen und post mortem Befunden korrelieren, wobei die szintigraphische Untersuchung der Lunge mit hohem Aufwand verbunden ist.

Die definitive Diagnose einer *Rhodococcus equi*-Erkrankung kann weiterhin nur durch Anzuchtung des Erregers aus Tracheobronchialsekret (HILLIDGE, 1986; GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997; MEYER-HAMME, 2004) oder durch zytologische Untersuchungen mit Hilfe der Gramfärbung (SWEENEY et al., 1987) oder Immunfluoreszenztechnik (ANZAI et al., 1997) gestellt werden. Die Anzuchtung dauert mindestens 48 Stunden (ANZAI et al., 1997), was in schweren Fällen problematisch sein kann. Da sich die Bakterien oft intrazellulär befinden, sind in ca. 40 % der Fälle falsch-negative Ergebnisse zu erwarten (HILLIDGE, 1986; SWEENEY et al., 1987). Andererseits sollten positive Ergebnisse aus Zytologie und Kultur immer im Zusammenhang mit klinischen Erscheinungen bewertet werden, da Fohlen den Keim auch inhalieren und ihn abwehren können, ohne eine Pneumonie zu entwickeln (ARDANS et al., 1986; AINSWORTH, 1999). Schneller als der Nachweis durch Anzuchtung, aber auch weniger sensitiv, ist der Nachweis von DNA-Sequenzen des Erregers mittels PCR im Blut oder im Tracheobronchialsekret (TAKAI et al., 1995b; ANZAI et al., 1997; SELTON et al., 1997).

Serologische Tests mit ausreichender Sensivität und Spezifität befinden sich nach Angaben von GIGUÈRE und PRESCOTT (1997) und COHEN et al. (2002) noch nicht im Handel.

2.5 Pathologische Veränderungen bei *Rhodococcus equi*-Pneumonien

Eine bilaterale abszedierende Bronchopneumonie ist charakteristisch für Pneumopathien, die durch *Rhodococcus equi* hervorgerufen wurden (MARTENS et al., 1982; ZINK et al., 1986; ELLENBERGER u. GENETZKY, 1986; AINSWORTH, 1999). Bei der chronischen Form lassen sich vor allem in ventralen Lungenbereichen Abszesse mit bis zu über sechs cm Durchmesser finden (ELLENBERGER u. GENETZKY, 1986). Miliare Abszesse, die über die ganze Lunge verteilt sind, kommen dagegen seltener vor (BARTON u. HUGHES, 1980). MARTENS et al. (1982) fanden bei der post mortem Untersuchung von an der akuten Form erkrankten Fohlen solche diffusen miliare pyogranulomatöse Pneumonien.

Der Inhalt der Abszesse besteht aus purulentem Exsudat von gelb schmieriger bis bröckelig-käsiger Konsistenz. Das Lungengewebe um die Abszesse ist meist verdichtet oder eingeschmolzen (BARTON u. HUGHES, 1980). Die Abszedierung kann auf die bronchialen und mediastinalen Lymphknoten übergreifen. Die Atemwege in den erkrankten Lungengebieten sind häufig mit mukopurulentem Sekret gefüllt (BARTON u. HUGHES, 1980).

Histologisch weisen die Veränderungen granulomatösen Charakter auf. In und um die nekrotischen Bereiche befinden sich massenhaft Makrophagen und neutrophile Granulozyten, in deren Zytoplasma zahlreiche grampositive intakte Rhodokokken sichtbar sind (HILLIDGE, 1986).

2.6 Therapie

Im Vordergrund der Behandlung von durch *Rhodococcus equi* hervorgerufenen Lungenentzündungen steht ohne Zweifel die antimikrobielle Therapie. *In vitro* sind viele Antibiotika wirksam gegen *Rhodococcus equi*. Die von PRESCOTT (1981) ermittelten minimalen Hemmstoffkonzentrationen einiger Antibiotika für 90% der getesteten Isolate (MHK₉₀) sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Aufgrund der Tatsache, dass *Rhodococcus equi* fakultativ intrazellulär ist, in Makrophagen überleben und sich vermehren kann (HONDALUS u. MOSSER, 1994) und granulomatöse Veränderungen mit verkäsendem Material erzeugt, sind viele dieser Stoffe *in vivo* unwirksam. SWEENEY et al. (1987) berichteten von einer Gruppe mit 17 nachweislich an *Rhodococcus equi* erkrankten Fohlen, die alle mit einer Kombination aus Gentamycin und Penicillin behandelt wurden und starben, obwohl der Erreger *in vitro* sensibel gegenüber Gentamycin war.

Daher sollte das Antibiotikum zur Therapie der *Rhodococcus equi*-Pneumonie eine Vielzahl von besonderen Eigenschaften haben. Die pathologischen Gegebenheiten der durch *Rhodococcus equi* bedingten Lungenabszesse erfordern neben der antimikrobiellen Wirkung *in vitro* eine gute Verteilung und Aktivität in der Lunge, außerdem die Fähigkeit des Präparates, in die verkästen Materialien der Abszesse einzudringen und diese zu sterilisieren sowie die lebenden Bakterien in den Makrophagen und neutrophilen Granulozyten zu eliminieren (HILLIDGE, 1986).

Tab. 1: Minimale Hemmstoffkonzentrationen (MHK; µg/ml) für ausgesuchte Antibiotika gegen *Rhodococcus equi* (PRESCOTT, 1981)

Antibiotikum	MHK ₉₀ (µg/ml)
Penicillin	> 4
Ampicillin	2 - 8
Methicillin	> 16
Cephalothin	8 - 64
Clindamycin	1 - 2
Kanamycin	2 - 8
Neomycin	0,2
Amikacin	< 1 - 2
Gentamycin	< 0,8
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	4/76 – 32/608
Tetrazyklin	1 - 4
Chloramphenicol	8 - 16
Erythromycin	< 0,2
Rifampicin	0,049

2.6.1 Erythromycin und Rifampicin

Das Mittel der Wahl ist die Kombination von Erythromycin und Rifampicin, durch deren Einführung sich die Überlebenschancen der erkrankten Fohlen vervierfacht haben (PRESCOTT u. NICHOLSON, 1984; PRESCOTT u. SWEENEY, 1985; HILLIDGE, 1987; SWEENEY et al., 1987; ZERTUCHE u. HILLIDGE, 1987; EWING et al., 1994). Basierend auf den minimalen Hemmstoffkonzentrationen ist Rifampicin 90fach potenter als Penicillin und 5mal potenter als Gentamycin, während Erythromycin 30mal potenter als Penicillin und annähernd doppelt so wirksam wie Gentamycin ist (ZERTUCHE u. HILLIDGE, 1987).

2.6.1.1 Pharmakologische Eigenschaften von Rifampicin

Rifampicin (3-[[[4-Methyl-1-piperazinyl]imino]methyl]rifamycin, siehe Abb. 1) ist ein halbsynthetisches Hydrazinderivat von Rifamycin B, das wiederum aus Kulturen von *Streptomyces mediterranei* gewonnen wird und zur Gruppe der Ansamycin-Antibiotika gehört (FURESZ, 1970). Rifampicin wirkt bakterizid mit einem breiten Spektrum gegen viele grampositive und einige gramnegative Keime und wird zur Tuberkulosetherapie beim Menschen eingesetzt (FURESZ, 1970; FARR u. MANDELL, 1982). Der Wirkungsmechanismus von Rifampicin besteht in der Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase in Bakterienmitochondrien, wodurch die RNA- und Eiweißsynthese der Bakterien gehemmt wird (MANDELL, 1983). Die DNA-abhängige RNA-Polymerase in den Mitochondrien von Säugern wird nicht beeinflusst.

Der stark lipophile Charakter von Rifampicin erlaubt eine gute Verteilung in vielen Geweben. So übersteigt die Konzentration von Rifampicin z. B. in Lunge, Leber, Galle und Urin die Konzentration im Blut (FURESZ, 1970). Darüber hinaus kann Rifampicin gut in septische Herde und Abszesse sowie in Phagozyten eindringen und intrazelluläre Keime abtöten (MANDELL, 1973, 1983; PROKESCH u. HAND, 1982). Aufgrund dieser Eigenschaften ist Rifampicin in der Lage, halbfestes verkästes Material zu sterilisieren.

Rifampicin wird oral appliziert, denn WILSON et al. (1988) schätzen, dass bei Pferden ungefähr 70% des oral aufgenommenen Rifampicins resorbiert werden. Wegen der Gefahr einer schnellen Resistenzentwicklung bei Langzeitanwendung von Rifampicin (BARONTI u. LUKINOVICH, 1968; NORDMANN u. RONCO, 1992) raten FARR und MANDELL (1982), sowohl in der Tuberkulosetherapie beim Menschen als auch in der Therapie der Rhodokokken-Pneumonie beim Pferd Rifampicin nur in Kombination mit einem anderen Antibiotikum zu geben.

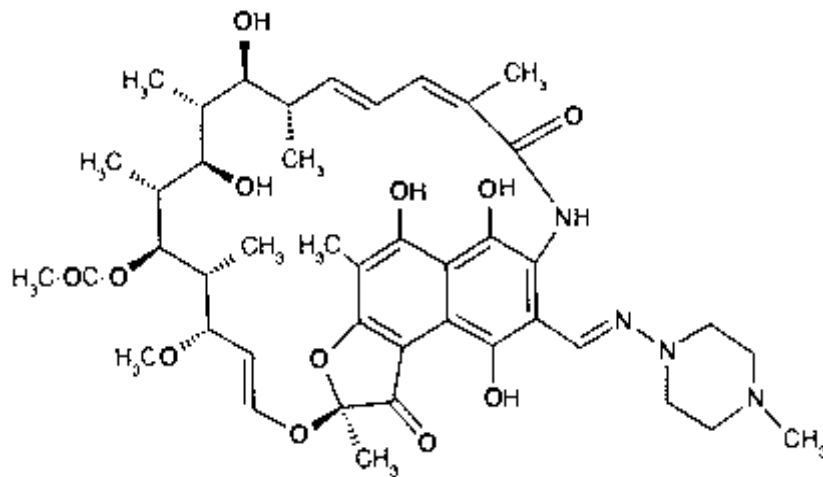


Abb. 1: Strukturformel von Rifampicin (nach STAHLMANN u. LODE, 2001)

Bei der Anwendung von Rifampicin in Kombination mit einigen Antibiotika wie Erythromycin oder Trimethoprim ergeben sich *in vitro* zusätzlich noch vorteilhafte synergistische Effekte (KERRY et al., 1975; PRESCOTT u. NICHOLSON, 1984). KENNEY et al. (1994) berichteten allerdings von einem klinischen Fall, bei dem eine Kombinationstherapie mit Erythromycin und Rifampicin durchgeführt wurde und es zu einer Resistenzentwicklung gegen beide Antibiotika kam, was sich in der negativen klinischen Entwicklung unter der Therapie und vierfach höheren minimalen Hemmstoffkonzentrationen äußerte.

Durch die Verabreichung von Rifampicin kann es beim Menschen zu einer Rotfärbung von Urin und anderen Körperflüssigkeiten (Speichel, Tränen, etc.) kommen, ansonsten wird Rifampicin auch über einen längeren Zeitraum gut vertragen (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997).

2.6.1.2 Pharmakologische Eigenschaften von Erythromycin

Erythromycin (Abb. 2) gehört zur Wirkstoffgruppe der Makrolide. Der Wirkungsmechanismus der Makrolide besteht in der Hemmung der Proteinsynthese durch die Bindung an die 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen. Die Makrolid-Antibiotika behindern den Prozess der Proteinsynthese während der Elongation, also der Verlängerungsphase der Proteinkette am Ribosom. Durch ihre Bindung blockieren sie die Translokation. Somit wird die Verlagerung der Peptidyl-t-RNA von der Akzeptorstelle zur Donorstelle verhindert. Dadurch kommt es zu einer vorzeitigen Unterbrechung der Proteinsynthese und zur bakterio-statischen Wirkung. HAIGHT und FINLAND (1952) beschrieben eine bakterizide Wirkung von Erythromycin in hohen Dosen. Die Wirkung ist allerdings auf proliferierende Keime beschränkt (FREY u. LÖSCHER, 1996).

Da die intramuskuläre Injektion schmerzhaft ist und Entzündungen hervorrufen kann und die intravenöse Applikation eventuell Nebenwirkungen wie Unruhe, Schwitzen und Kolik verursacht, ist bei Fohlen die orale Gabe zu empfehlen (LAKRITZ u. WILSON, 1997; LAKRITZ et al., 1999; STRATTON-PHELPS et al., 2000). Erythromycin als schwache Base ist allerdings nicht säurestabil. Um es für die Magensäure unempfindlich zu machen und damit die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, werden wasserlösliche Salze (z.B. Erythromycin-Stearat, -Phosphat) oder Ester (z. B. Erythromycin-Estolat, -Ethylsuccinat, -Lactobionat, -Thiocyanat) verwendet (FREY u. LÖSCHER, 1996).

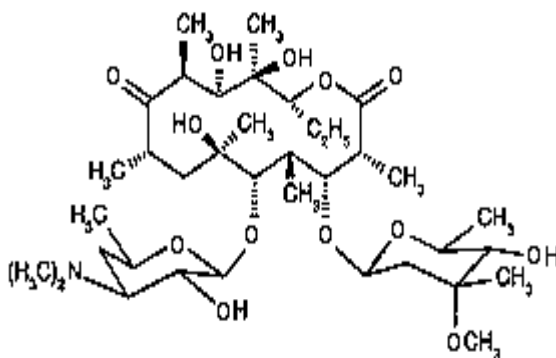


Abb. 2: Strukturformel von Erythromycin (nach STAHLMANN u. LODE, 2001)

Erythromycin-Ester sind teurer als die Salze, haben aber den Vorteil, dass ihre Absorption bei Nahrungsaufnahme erhöht oder wenigstens nicht herabgesetzt ist, wie das bei den Salzen der Fall ist (BECHTOL et al., 1979; FRASER, 1980). EWING et al. (1994) zeigten aber durch eine pharmakokinetische Studie, dass bei Pferden die preisgünstigeren Salze genauso gut einsetzbar sind.

LAKRITZ und WILSON (2002) favorisieren den Einsatz von Erythromycin-Estolat, da es gut absorbiert wird und wirksame Plasmakonzentrationen bei einigen Fohlen relativ lange, d. h. bis zu zehn Stunden bestehen bleiben. Erythromycin-Ethylsuccinat wird dagegen schlecht absorbiert und die maximale Plasmakonzentration tritt erst deutlich verzögert ein.

Erythromycin hat ähnliche Eigenschaften wie Rifampicin, die es zur Therapie von *Rhodococcus equi-Pneumonien* prädestinieren: Erythromycin ist gut lipidlöslich, erreicht eine weite Verteilung im peripheren Gewebe, wo es ebenfalls höhere Konzentrationen als im Serum erreicht (BURROWS, 1980). LAKRITZ et al. (1997) wiesen bei Pferden eine 30- bis 100fach höhere Konzentration von Erythromycin in Zellen als im Serum nach, was sie auf eine aktive Anreicherung von Erythromycin in den intrazellulären Kompartimenten von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten zurückführten. Auch PROKESCH und HAND (1982) beschrieben die Anreicherung von Erythromycin in humanen polymorphkernigen Leukozyten.

Desweiteren kann Fohlen über einen längeren Zeitraum mit relativ wenigen Nebenwirkungen Erythromycin oral verabreicht werden (HILLIDGE, 1987), wengleich die Gefahr vor allem von gastrointestinalen Störungen in Form von Durchfall und Kolik besteht (BURROWS, 1980; WHITLOCK, 1986; ROBERTS, 1990; GUSTAFSSON et al., 1997).

WILSON (1992a) berichtete zwar von erfolgreichen Behandlungen von *Rhodococcus equi-Pneumonien* mit Erythromycin als Monotherapie, die Gefahr der Chromosomenvermittelten Resistenzentwicklung wird aber in Anbetracht der wenigen alternativen Behandlungsmaßnahmen als zu groß geschätzt (PRESCOTT u. SWEENEY, 1985). 13% der von GIGUÈRE und PRESCOTT (1997) gefundenen *Rhodococcus equi* Isolate waren schon resistent gegen Erythromycin, weshalb eine kombinierte Therapie mit Rifampicin empfohlen wird (PRESCOTT u. SWEENEY, 1985; KENNEY

et al., 1994; AINSWORTH, 1999). In einer Studie von NORDMANN et al. (1992) konnten experimentell mit *Rhodococcus equi* infizierte Mäuse durch Erythromycin allein nicht erfolgreich therapiert werden.

2.6.1.3 Nebenwirkungen von Erythromycin beim Fohlen und adulten Pferd

STRATTON-PHELPS et al. (2000) bestätigten, dass bei der Behandlung von Fohlen mit Erythromycin alleine oder in Kombination mit Rifampicin oder Gentamycin ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen wie Durchfall, Hyperthermie und Atemnot besteht. Diese Nebenwirkungen treten in den meisten Fällen in den ersten fünf Tagen der Behandlung auf (STRATTON-PHELPS et al., 2000).

Die erhöhte Durchfallneigung ist auf zwei verschiedene Ursachen zurückzuführen: einerseits auf die Erythromycin-assoziierte Störung der gastrointestinalen Flora (BÅVERUD et al., 1998; STRATTON-PHELPS et al., 2000), andererseits auf die Motilin-artigen Eigenschaften von Erythromycin. Motilin ist ein von spezialisierten Duodenalzellen produziertes gastrointestinales Peptid, an dessen Rezeptor Erythromycin binden kann und so Kontraktionen von Magen, Dünndarm und Colon verursacht (ITOH et al., 1984; PEETERS et al., 1989; OTTERSON u. SARNA, 1990). Während Erythromycin bei Fohlen in den meisten Fällen nur leichten Durchfall hervorruft (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997; AINSWORTH, 1999), kann die orale Aufnahme des Antibiotikums von adulten Pferden schon in subtherapeutischen Dosen zu hochgradiger Colitis mit hoher Mortalität führen (BURROWS, 1980; WHITLOCK, 1986; ROBERTS, 1990; GUSTAFSSON et al., 1997), wobei die Formulierung des Erythromycins keine Rolle spielt (BÅVERUD et al., 1998). Auch scheint das Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen beim Pferd dosisunabhängig zu sein (STRATTON-PHELPS et al., 2000). Beim Hund und beim Menschen dagegen sind sie dosisabhängig (ITOH et al., 1984; OTTERSON u. SARNA, 1990). BAUMS (2003) konnte allerdings mit subtherapeutischen Erythromycindosen (1,25 mg/kg per os alle acht Stunden) bei adulten Pferden nur in Zusammenhang mit dreitägiger Nahrungskarenz eine Colitis induzieren.

Die Möglichkeit der Colitisinduktion ist bedeutend, da sich eine akzidentelle Aufnahme von Erythromycin durch die Mutterstuten behandelte Fohlen durch

Koprophagie und/oder durch die Aufnahme von mit Erythromycin kontaminiertem Material aus der Umgebung (Stroh o. ä.) nur schlecht vermeiden lässt (BÅVERUD et al., 1998). Die akute Colitis, bei der *Clostridium difficile* eine wichtige Rolle spielt, entwickelt sich meistens drei bis vier Tage nach Therapiebeginn der Fohlen vor allem bei in Kliniken eingestellten Mutterstuten (GUSTAFSSON et al., 1997; BÅVERUD et al., 1998). Dass Rifampicin am Auftreten einer gravierenden Durchfallerkrankung beteiligt ist, ist bisher nicht bekannt (GUSTAFSSON et al., 1997).

Bei einigen Fohlen bewirkt Erythromycin selbst oder durch bislang unbekannte Mechanismen eine Erhöhung der Körpertemperatur durch Veränderung der Thermoregulation (TRAUB-DARGATZ et al., 1996; CHAFFIN et al., 1997; STRATTON-PHELPS et al., 2000; LAKRITZ u. WILSON, 2002). Solche Fohlen sind unfähig, ihre Körpertemperatur bei heißen Umgebungstemperaturen zu regulieren. Die Hyperthermie wird oft von Atemnot begleitet. LAKRITZ et al. (1993) sowie STRATTON-PHELPS et al. (2000) berichten sogar von Todesfällen unter Fohlen mit Hyperthermie und Dyspnoe während einer Erythromycintherapie bei heißem Wetter. Erythromycin wirkt entzündungshemmend, indem es die Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten herabsetzt und die Adhärenz der Neutrophilen in der Lunge reduziert (LAKRITZ et al., 1997; STRATTON-PHELPS et al., 2000). Diese nicht-antimikrobiellen Effekte entstehen durch Interaktion mit zellulären Bindungsproteinen, die den intrazellulären Calciumgehalt sowie die Produktion von Interleukinen, cAMP und Prostaglandin E beeinflussen (LAKRITZ u. WILSON, 1997). Die Hemmung der Neutrophilen-vermittelten Entzündung ist therapeutisch vorteilhaft, da die Pyogranulombildung beim Einsatz von Erythromycin reduziert werden kann (LAKRITZ u. WILSON, 1997) und so klinische Symptome schneller zurückgehen als beim Einsatz von Wirkstoffen, denen diese nicht-antibakteriellen Eigenschaften fehlen (LAKRITZ u. WILSON, 2002). Weiter nehmen NELSON et al. (1987) sowie LAKRITZ und WILSON (1997) allerdings an, dass dadurch die Superinfektion mit gram-negativen, erythromycin-resistenten Keimen oder *Pneumocystis carinii* erleichtert werden kann.

2.6.1.4 Dosierungen von Erythromycin/Rifampicin und Behandlungsdauer

Die Kombination von Erythromycin und Rifampicin führt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zu synergistischen Effekten (PRESCOTT u. NICHOLSON, 1984). Zusätzlich wirkt sich die Verwendung in Kombination vorteilhaft gegen die Resistenzbildung für beide Stoffe aus (BARONTI u. LUKINOVICH, 1968; FARR u. MANDELL, 1982; PRESCOTT u. SWEENEY, 1985; NORDMANN u. RONCO, 1992; KENNEY et al., 1994; AINSWORTH, 1999).

Um eine minimale Hemmstoffkonzentration von 0,25 µg/ml mit Erythromycin zu erreichen, schlagen PRESCOTT und SWEENEY (1985) eine Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht Erythromycin-Estolat per os alle sechs Stunden vor. HILLIDGE (1987) hält die orale Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht Erythromycin-Estolat oder – Ethylsuccinat alle acht bis zwölf Stunden für ausreichend. Eine pharmakokinetische Studie an adulten Pferden von EWING et al. (1994) lässt darauf schließen, dass man Erythromycin-Estolat durch Salze wie Erythromycin-Phosphat oder –Stearat ersetzen kann. Außerdem schlagen diese Autoren vor, zweimal täglich eine höhere Dosis (37,5 mg/kg KM) zu verabreichen anstelle des Standardtherapieregimes mit einer drei- oder viermalig täglichen Antibiotikagabe. LAKRITZ und WILSON (2002) befürworten beim Fohlen sogar eine zweimal tägliche orale Gabe von nur 25 mg/kg Körpergewicht Erythromycin-Estolat.

Entwickelt das zu therapierende Fohlen lebensbedrohlichen wässrigen Durchfall durch die orale Verabreichung, kann Erythromycin-Lactobionat (5 mg/kg KM) in NaCl-Lösung auflöst und langsam intravenös alle sechs Stunden infundiert werden (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997).

Basierend auf einer minimalen Hemmstoffkonzentration von 0,05 µg/ml wird von PRESCOTT und SWEENEY (1985) bei der kombinierten Gabe von Erythromycin/Rifampicin eine Rifampicindosierung von 10 mg/kg Körpergewicht per os zweimal täglich empfohlen, um eine Plasma- und Gewebekonzentration von über 1 µg/ml zu erreichen. Sowohl HILLIDGE (1987) als auch SWEENEY et al. (1987) berichteten von Therapieerfolgen mit einer zweimal täglich oral verabreichten Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht Rifampicin in Kombination mit Erythromycin.

Falls eine polybakterielle Infektion besteht, muss eventuell mit einem dritten Antibiotikum behandelt werden, vor allem wenn ein gram-negativer Keim vorliegt (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997; AINSWORTH, 1999). Dabei ist zu beachten, dass Gentamycin und Amikacin *in vitro* die Aktivität von Erythromycin oder Rifampicin antagonisieren (PRESCOTT u. NICHOLSON, 1984).

Im Allgemeinen muss mit einer Therapiedauer von vier bis neun Wochen gerechnet werden (HILLIDGE, 1987). PRESCOTT und SWEENEY (1985) berichten von Behandlungen bis zu fünf Monaten. Auf jeden Fall wird empfohlen solange zu therapieren, bis die klinischen Symptome zurückgegangen, keine Befunde im Röntgen- oder Ultraschallbild mehr vorhanden sind und die Laborwerte (v. a. Leukozytenzahl und Plasmafibrinogengehalt) wieder im Referenzbereich liegen (PRESCOTT u. SWEENEY, 1985). Zu frühes Therapieende kann zu Rezidiven führen (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997). PRESCOTT und SWEENEY (1985) empfehlen nach Abklingen der klinischen Symptome noch mindestens 14 Tage weiter zu behandeln und nach Beenden der Therapie eine Woche lang zweimal täglich die Körpertemperatur und die Respirationsrate des Fohlens zu überprüfen, um mögliche Rezidive früh zu erkennen. Tritt keinerlei Besserung oder sogar eine Verschlechterung während der Therapie auf, so sollte an einen resistenten Stamm gedacht werden (KENNEY et al., 1994).

2.6.2 Trimethoprim/Sulfonamide

Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen stehen der Veterinärmedizin seit über 30 Jahren als potente Chemotherapeutika zur Verfügung. Während Sulfonamide durch kompetitiven Antagonismus zur Para-Aminobenzoessäure den enzymatischen Aufbau von Dihydrofolsäure hemmen, greift Trimethoprim (siehe Abb. 3) als Blocker der bakteriellen Dihydrofolsäurereductase in einen nachfolgenden Syntheseschritt ein. Die Blockade zweier aufeinanderfolgender, für empfindliche Bakterienzellen lebensnotwendiger Stoffwechselforgänge hat eine überadditive und damit

synergistische, bakteriostatische Aktivität der Wirkstoffkombination zur Folge (BISPING, 1970; BUSHBY, 1980; FREY u. LÖSCHER, 1996).

Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen haben ein breites Wirkungsspektrum gegen viele gram-positive und gram-negative Bakterien und zeigen eine gute klinische Wirksamkeit (VAN DUIJKEREN et al., 1994a). Nach oraler Verabreichung bei Pferden besitzen beide Antibiotika eine relativ hohe Bioverfügbarkeit (VAN DUIJKEREN et al., 1994b; VAN DUIJKEREN et al., 1995) mit nur geringem Risiko von gastrointestinalen Nebenwirkungen (WHITE u. PRIOR, 1982; ENSINK et al., 1996; GUSTAFFSON et al., 1999).

VAN DUIJKEREN et al. (1995) zeigten in einer experimentellen Studie an Pferden, dass die Kombination von Trimethoprim/Sulfonamiden in einer Dosierung von 5 mg Trimethoprim und 25 mg Sulfonamide pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden oral nach der zweiten Verabreichung eine Plasmakonzentration erreicht, die die minimalen Hemmstoffkonzentration übersteigt und somit ausreicht, um das Wachstum von *Rhodococcus equi* zu inhibieren. Auch die Konzentrationen im Lungengewebe waren hoch genug, wonach Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen in der Lage sein müssten, wirksam respiratorische Infektionen zu behandeln.

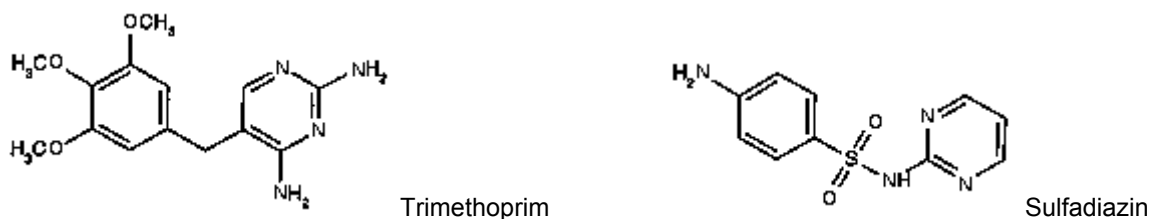


Abb. 3: Strukturformel von Trimethoprim und Sulfadiazin (nach STAHLMANN u. LODE, 2001)

Die von FEY und SCHMID (1995) untersuchten Rhodokokken-Isolate verhielten sich dagegen alle resistent gegenüber Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen, was sich in den hohen minimalen Hemmstoffkonzentrationen widerspiegelt (MHK von Trimethoprim: 32-128 µg/ml, MHK von Sulfadimethoxin und Sulfadoxin > 128 µg/ml).

Wider Erwarten ließ sich durch den Einsatz der Kombination der Chemotherapeutika ebenfalls keine Absenkung der Hemmstoffkonzentrationen erzeugen. Dies stimmt mit den Ergebnissen von BARTON und FULTON (1980) überein, die ebenfalls viele sulfonamidresistente Isolate nachwiesen. Die von SWEENEY et al. (1987) untersuchten equinen Rhodokokken waren dagegen zu 88% sensibel für Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Entgegen der Feststellung von MORGAN und WHITE (1983) sowie von PRESCOTT und SWEENEY (1985), nach der *Rhodococcus equi* unempfindlich für die mit der Standarddosierung erreichbaren Plasmakonzentrationen ist, berichteten SWEENEY et al. (1987) von der Heilung vier an *Rhodococcus equi* erkrankter Fohlen mit einer Dosierung von 2,5 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol zweimal täglich. Hohe Dosen von Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen (30 mg/kg alle 8 oder 12 Stunden) haben sich als wirksam bei Fohlen erwiesen, die nur an einer leichten durch *Rhodococcus equi* verursachten Pneumonie erkrankt waren oder bei denen die Erkrankung in einem frühen Stadium entdeckt und mit der Therapie begonnen wurde. Bei diesen Fohlen hatten sich nachweislich noch keine Lungenabszesse gebildet (WILSON, 1992b).

CHAFFIN et al. (1995) behandelten ein nachweislich an *Rhodococcus equi*-Pneumonie erkranktes Fohlen vier Wochen mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (15 mg/kg alle 12 Stunden) bis zum Rückgang der klinischen Symptome. Zehn Tage nach Absetzen der antibiotischen Therapie entwickelte das Fohlen ein Cauda equina-Syndrom, da sich nach hämatogener Streuung ein paravertebraler Abszess gebildet hatte. Eine mikrobiologische Untersuchung des Abszessinhaltes ergab erneut eine Infektion mit *Rhodococcus equi*.

Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen gelten als nicht so wirksam wie Erythromycin und Rifampicin in der Therapie von schweren Rhodokokken-Pneumonien mit einer Vielzahl von Abszessen, da sie nur eine geringe Aktivität in verkästem Material sowie gegen intrazelluläre Erreger zeigen (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997), wobei hierzu eine vergleichende Studie noch fehlt. AINSWORTH (1999) betrachtet die Kombination aus Trimethoprim und einem Sulfonamid sogar nur als eine unterstützende Therapie bei polymikrobiellen

Infektionen oder bei Infektionen mit Rhodokokken, die durch *Pneumocystis carinii* verkompliziert werden (PRESCOTT u. SWEENEY, 1985; AINSWORTH, 1993b).

2.6.3 Azithromycin

Azithromycin (siehe Abb. 4) gehört zur Gruppe der Azalid-Antibiotika, eine synthetische Untergruppe der Makrolide, die in der Humanmedizin eingesetzt werden. Der Wirkungsmechanismus besteht wie bei den Makroliden in einer Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese, indem es an die 50S Untereinheit der Ribosomen bindet (WHITMAN u. TUNKEL, 1992). Azithromycin wirkt bakteriostatisch, in höheren Dosen auf empfindliche Keime auch bakterizid.

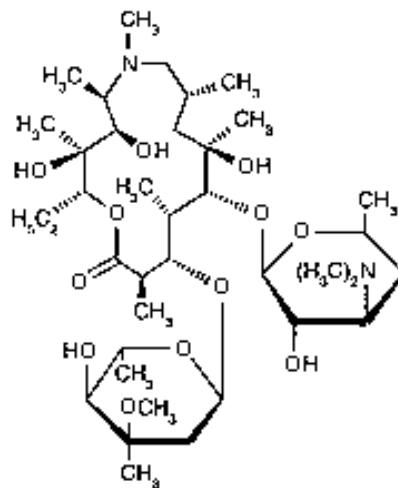


Abb. 4: Strukturformel von Azithromycin (nach STAHLMANN u. LODE, 2001)

Azalide haben durch Veränderung der chemischen Struktur einige Vorteile gegenüber den herkömmlichen Makroliden wie Erythromycin. Neben einer höheren Säurestabilität und damit höheren Bioverfügbarkeit sowie einem größeren scheinbarem Verteilungsvolumen ist beim Menschen auch die Aufnahme in das Gewebe und in die Phagozyten verbessert (GIRARD et al., 1987; BALDWIN et al., 1990; SHEPARD u. FALKNER, 1990). Die orale Bioverfügbarkeit von Azithromycin beim Fohlen wird von DAVIS et al. (2002) mit 39 % bzw. von JACKS et al. (2001) mit 56 % angegeben.

Das Antibiotikum gelangt durch Diffusion in die Zellen (DONOWITZ, 1994), wo es sich als schwache Base vor allem in sauren Zellorganellen wie Lysosomen und Phagosomen anreichert und somit auch intrazelluläre Erreger bekämpfen kann (JACKS et al., 2001).

Mit Hilfe von Phagozyten wird Azithromycin vor allem in infiziertes Gewebe transportiert, wo es besonders hohe Konzentrationen erreicht (MCDONALD u. PRUUL, 1992; GIRARD et al., 1996; LODE, 1996). Hohe Konzentrationen werden ebenfalls u. a. in Lunge, Tonsillen und Lymphknoten beim Menschen (LALAK u. MORRIS, 1993), sowie auch noch 48 Stunden nach der letzten oralen Azithromycinapplikation in bronchoalveolären Zellen und Flüssigkeiten von adulten Pferden und Fohlen nachgewiesen (JACKS et al., 2001). Azithromycin wird bei Mensch, Ratte und Hund sehr langsam ausgeschieden, hat eine sehr lange Halbwertszeit und lange bestehende hohe Konzentrationen im Gewebe, weshalb das Dosierungsintervall relativ groß sein kann bei kürzerer Behandlungsdauer (GIRARD et al., 1987; SHEPARD u. FALKNER, 1990). Die Halbwertszeit von Azithromycin bei Fohlen gaben JACKS et al. (2001) mit 20,3 Stunden an, bei Erythromycin beträgt sie im Vergleich nur eine Stunde (LAKRITZ et al., 1999).

Bei der oralen Gabe von Azithromycin an Fohlen in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpermasse konnten weder JACKS et al. (2001) noch DAVIS et al. (2002) Nebenwirkungen feststellen. Lediglich wurde von JACKS et al. (2001) bei einer schnellen i.v. Injektion bei einem Fohlen Gähnen, Zittern, Ataxie und Schwäche beobachtet. Die Inzidenz von überwiegend gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen beim Menschen ist mit 12% bei Azithromycin etwa um die Hälfte geringer als bei Erythromycin (PETERS et al., 1992).

Azithromycin ist hoch wirksam gegen pyogene Bakterien wie z. B. gegen *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, aber auch gegen *Haemophilus sp.*, *Pasteurella sp.*, *Clostridium sp.*, *Bacteroides sp.*, *Mycoplasma sp.* und *Toxoplasma sp.* (MASCELLINO et al., 1994; NEU, 1991). Unwirksam erweist es sich dagegen bei Infektionen, die durch *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Serratia sp.* und *Pseudomonas sp.* verursacht werden (NEU, 1991).

JACKS et al. (2001) berichteten von einer minimalen Hemmstoffkonzentration von 1 µg/ml bei 60 *Rhodococcus equi* Isolaten, die von an Pneumonie erkrankten Fohlen gewonnen wurden. Die Konzentrationen von Azithromycin in Polymorphkernigen Leukozyten und alveolären Zellen sind noch 120 Stunden nach Verabreichung viermal höher als dieser Wert (DAVIS et al. 2002). Da die optimale Dosierung nicht nur anhand von pharmakokinetischen Untersuchungen zu ermitteln ist, empfehlen DAVIS et al. (2002) zunächst eine tägliche Gabe von 10 mg/kg Körpergewicht, bis genauere klinische Studien vorliegen.

Diesem Dosierungsvorschlag stimmen neben JACKS et al. (2001) auch LAKRITZ und WILSON (2002) sowie HOLDSTOCK (2003) zu. LAKRITZ und WILSON (2002) erwähnen daneben am ersten Tag der Behandlung eine zweimalige Azithromycingabe. Aufgrund der Persistenz der hohen Azithromycin-Konzentrationen in Pulmonary Epithelial Lining Fluid (PELF) und Bronchoalveolarzellen auch 48 Stunden nach der letzten oralen Gabe machen JACKS et al. (2001) den Vorschlag einer fünftägigen täglichen Behandlung mit anschließender Behandlung in Abständen von 48 Stunden.

Azithromycin ist nicht zur Anwendung am lebensmittelliefernden Tier zugelassen, kann aber aufgrund des bestehenden Therapienotstandes umgewidmet werden.

2.6.4 Andere Antibiotika

2.6.4.1 Gentamycin

In vitro ist Gentamycin wirksam gegen *Rhodococcus equi* (WOOLCOCK u. MUTIMER, 1980; PRESCOTT, 1981; SWEENEY et al., 1987), und SMITH und ROBINSON (1981) empfehlen die frühe Therapie von *Rhodococcus equi*-Pneumonien mit hohen Dosen von Penicillin (22.000 IE/kg zweimal täglich) und Gentamycin (4 mg/kg dreimal täglich). Die Ergebnisse waren dagegen nicht zufriedenstellend, da es nicht zu einer Rückbildung der Abszesse kam (LARSON, 1980). Auch SWEENEY et al. (1987) raten von der Kombination Gentamycin/Penicillin ab, obwohl diese Kombination *in vitro* synergistische Effekte

gegen *Rhodococcus equi* zeigt (PRESCOTT u. NICHOLSON, 1984). Unbekannt ist noch, ob eine Therapie in frühen Stadien erfolgreicher ist. Aufgrund der lipophoben Natur der beiden Stoffe jedoch können sie nicht in Phagozyten eindringen, und dieses wird mit fortgeschrittener Erkrankung immer wichtiger (SWEENEY et al. 1987).

Andere Autoren empfehlen dagegen folgende Dosierungen: 2,2 mg/kg alle acht Stunden (BARTON u. FULTON, 1980; PRESCOTT u. SWEENEY, 1985) oder 6,6 mg/kg einmal täglich i.v. oder i.m., wobei die intramuskuläre Injektion lokale Reaktionen hervorrufen kann (HOLDSTOCK, 2003). In einigen Kliniken in Schweden wird aufgrund der hohen Colitis-Inzidenz bei Mutterstuten, deren Fohlen mit Erythromycin und Rifampicin behandelt werden, Erythromycin durch Gentamycin ersetzt (BÅVERUD et al., 1998). Dabei müssen allerdings die antagonistischen Effekte von Gentamycin mit Rifampicin berücksichtigt werden (PRESCOTT u. NICHOLSON 1984). Nachteilig wirkt sich auch die nephrotoxische Wirkung von Gentamycin bei Langzeitbehandlungen aus. Die Therapie sollte sofort unterbrochen werden, wenn ein Fohlen Anzeichen einer Toxikose aufweist (PRESCOTT u. SWEENEY, 1985).

2.6.4.2 Penicilline

Penicillin und Ampicillin wirken bakterizid, gelangen aber nur in geringem Maße in Phagozyten (PRESCOTT u. SWEENEY, 1985). Daneben sind viele *Rhodococcus equi* Isolate resistent gegen Penicillin (BARTON u. FULTON, 1980; PRESCOTT, 1981), weshalb Penicillin bei der Therapie der *Rhodococcus equi*-Pneumonie nicht als Mittel der Wahl betrachtet wird (SWEENEY et al., 1987; HOLDSTOCK, 2003).

2.6.4.3 Enrofloxazin

Obwohl viele *Rhodococcus equi* Isolate nur mittlere Empfänglichkeit für Enrofloxazin zeigen, konnten mit 5 mg/kg einmal täglich per os fünf Wochen lang *Rhodococcus equi*-Pneumonien geheilt werden (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997; HOLDSTOCK, 2003). Da Enrofloxazin chondrotoxisch besonders in wachsenden Individuen, v. a.

bei jungen Hunden, aber u. a. auch bei Fohlen, wirkt, kann die Anwendung bei Fohlen nicht empfohlen werden (FREY u. LÖSCHER, 1996; HOLDSTOCK, 2003).

2.6.4.4 Chloramphenicol

Chloramphenicol besitzt ein breites Wirkungsspektrum, und SWEENEY et al. (1987) zeigten, dass 83% der von ihnen untersuchten *Rhodococcus equi* Isolate sensibel für diesen Wirkstoff waren. Darüber hinaus reichert sich Chloramphenicol in humanen und wahrscheinlich auch in equinen Phagozyten an (PRESCOTT u. SWEENEY, 1985). Allerdings hat Chloramphenicol bei Pferden nur eine kurze Halbwertszeit, und die minimale Hemmstoffkonzentration bei *Rhodococcus equi* ist relativ hoch, was eine Dosis von 50 mg/kg alle sechs Stunden erforderlich macht (PRESCOTT u. SWEENEY, 1985; AINSWORTH, 1999). Aufgrund des Gesundheitsrisikos für Menschen, das beim Umgang mit Chloramphenicol besteht, und der in Deutschland geltenden lebensmittelrechtlichen Lage wird von dieser Therapie abgeraten (PRESCOTT u. SWEENEY, 1985; SWEENEY et al., 1987; AINSWORTH, 1999).

2.6.4.5 Clarithromycin

Clarithromycin ist wie Azithromycin ein synthetisches, makrolid-ähnliches Antibiotikum, das in der Humanmedizin eingesetzt wird (FREY u. LÖSCHER, 1996). Aufgrund seiner mit Azithromycin vergleichbaren Eigenschaften könnte es sich in der Therapie der *Rhodococcus equi*-Pneumonie als wirksam erweisen. Clarithromycin ist noch wirkungsvoller gegenüber *Rhodococcus equi* als Azithromycin. Die minimalen Hemmstoffkonzentrationen, bei denen 90% der Isolate im Wachstum inhibiert werden, werden von JACKS et al. (2003) mit 0,12 bis 1 µg/ml angegeben. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften und der minimalen Hemmstoffkonzentration empfehlen JACKS et al. (2002) die orale Anwendung von Clarithromycin in einer Dosierung von 7,5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich. Die Autoren konnten in der Studie mit sechs Fohlen während und nach der oralen Applikation von 10 mg/kg Körpergewicht bei keinem der Fohlen Nebenwirkungen feststellen.

2.6.5 Unterstützende Therapiemaßnahmen

Neben der antimikrobiellen Therapie des Patienten ist es wichtig, auf gute Pflege und ausreichende Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr zu achten (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997). Die Fohlen sollten in einem gut belüfteten, kühlen Stall untergebracht werden, in dem sie auch vor direktem Sonnenlicht geschützt sind, um die Gefahr der Erythromycin-induzierten Hyperthermie zu reduzieren (STRATTON-PHELPS, 2000; LAKRITZ u. WILSON, 2002). Bei persistierender Hypoxämie, Atemnot und Zyanose wird durch nasale Sauerstoffinsufflation (5 l/min) versucht, den Zustand des Fohlens zu verbessern (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997; AINSWORTH, 1999). Weist das erkrankte Fohlen eine hochgradige Erhöhung der Körpertemperatur auf, kann mit nichtsteroidalen Antiphlogistika wie Phenylbutazon oder Flunixin-Meglumin das Fieber gesenkt und das Allgemeinbefinden verbessert werden. Dabei ist zu beachten, dass unter dem Einfluß von NSAIDs die Körpertemperatur als Indikator für den Therapieverlauf nicht mehr aussagekräftig ist (ELLENBERGER u. GENETZKY, 1986). PRESCOTT und SWEENEY (1985) empfehlen, auf den Einsatz von Kortikosteroiden zu verzichten, da durch sie die Aktivität der Alveolarmakrophagen herabgesetzt wird und die durch das Antibiotikum geschädigten Bakterien somit nicht mehr beseitigt werden können.

Desweiteren können Bronchodilatoren zur Verringerung des Atemwegswiderstands und zur Erhöhung der mukoziliären Clearance eingesetzt werden (AINSWORTH, 1999), wobei GIGUÈRE und PRESCOTT (1997) den therapeutischen Nutzen z. B. von Clenbuterol oder Theophyllin in Frage stellen. Theophyllin ist darüber hinaus gleichzeitig mit Erythromycin nur vorsichtig einzusetzen, da Erythromycin die Clearance verzögert und somit die Toxizität erhöht (BEECH u. SWEENEY, 1991; GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997; AINSWORTH, 1999). Inhalationen können in Einzelfällen bei zäher Sekretbildung und unproduktivem Husten durchgeführt werden, verursachen aber bei vielen Fohlen eine belastende Stresssituation (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997).

Obwohl der Einsatz von Hyperimmunplasma bei der Prävention der *Rhodococcus equi-Pneumonie* sinnvoll ist, konnten CHAFFIN et al. (1991) zeigen, dass die

Verabreichung von Hyperimmunplasma nach Erkrankungsbeginn weder die klinischen Symptome lindert, noch den Verlauf oder die Dauer der Erkrankung beeinflusst. Somit ist der therapeutische Einsatz von *Rhodococcus equi*-Hyperimmunplasma nicht sinnvoll.

2.7 Prognose und Auswirkung der Erkrankung auf die spätere

Leistung

ELLISADE et al. (1980) gehen von einer weltweiten Morbiditätsrate von 5 – 17% aus. Die Erkrankung kann sowohl sporadisch als auch auf einigen Gestüten endemisch auftreten (TAKAI, 1997).

1963 berichtete BAIN von einer sehr schlechten Prognose bei einer Erkrankung von Fohlen mit *Rhodococcus equi*, und auch noch 1980 zeigten ELLISADE et al. eine Letalität von bis zu 80% auf. Durch den Einsatz von Rifampicin in Kombination mit Erythromycin stieg die Überlebensrate auf 88% (HILLIDGE, 1987). Je früher im Verlauf der Erkrankung mit dieser speziellen Therapie begonnen wird, desto besser ist die Prognose und um so kürzer wird auch die Behandlungsdauer, weshalb COHEN et al. (2000, 2002) endemischen Gestüten ein Screeningsystem zur Früherkennung vorschlagen.

Eine sichere Prognose in Hinblick auf das Überleben geben zu können, wäre aufgrund der zeit- und kostenintensiven Behandlung erstrebenswert. Eine Verbesserung der Plasmafibrinogenwerte und der Röntgen- bzw. Ultraschallbefunde innerhalb der ersten sieben Behandlungstage deutet auf eine gute Prognose hin. HILLIDGE (1987) berichtete von 89 nachweislich an *Rhodococcus equi* erkrankten Fohlen, von denen 13 nicht auf die Therapie reagierten. Diese 13 Tiere starben bis auf zwei in der ersten Therapiewoche.

Um die Prognose besser abzuschätzen, sollte die Schwere der Lungenerkrankung, gemessen am Grad der Lungenveränderungen im Röntgenbild sowie am Grad von Atemnot und Tachykardie herangezogen werden: AINSWORTH et al. (1998) zeigten,

dass Fohlen mit hochgradigen Veränderungen (hochgradige radiologische Veränderungen der Lunge, Herzfrequenz > 100 Schläge/min und hochgradige Atemnot bei der initialen Untersuchung) eher starben als Fohlen mit mildereren Befunden. Andere klinische oder labordiagnostische Befunde ließen sich von AINSWORTH et al. (1998) nicht zur Beurteilung der Prognose heranziehen. FALCON et al. (1985) fanden dagegen einen signifikanten Unterschied zwischen überlebenden und nicht überlebenden Fohlen in Hinblick u. a. auf das weiße Blutbild und dem Fibrinogengehalt. SWEENEY et al. (1987) warnten allerdings davor, die Schwere der radiographischen Veränderungen als das Hauptkriterium zur Euthanasie zu benutzen, da auch Fohlen mit hochgradigen Veränderungen überleben können. Die Schäden des Lungenparenchyms sind bei rechtzeitiger Therapie mit den entsprechenden Antibiotika reversibel, wie sowohl Röntgenaufnahmen als auch Lungenfunktionstests zeigen (SWEENEY et al., 1987; AINSWORTH et al., 1993a).

Die Fohlen, die sich von einer *Rhodococcus equi*-Pneumonie erholt haben und im Sport eingesetzt werden, zeigen gleiche Leistungen wie die nicht erkrankten gleichaltrigen Tiere (BERNARD et al., 1991; CHRISTLEY u. HODGSON, 1994; LAVOIE et al., 1994; AINSWORTH et al., 1998). Allerdings ist der Anteil der Fohlen, die später im Sport eingesetzt werden können, bei den an *Rhodococcus equi*-Pneumonien erkrankten Tieren mit 54% geringer als der Anteil bei gesund gebliebenen Fohlen, bei denen später 65% der Pferde Leistungen erbringen (BERNARD et al., 1991; AINSWORTH et al., 1998).

2.8 Prophylaxe

2.8.1 Medikamentelle Prophylaxe

Die einzige medikamentelle Prophylaxe, die Fohlen wirksam vor *Rhodococcus equi*-*Pneumonien* schützt, ist die Verabreichung von Hyperimmunplasma (MARTENS et al., 1989a; MADIGAN et al., 1991; MUELLER u. MADIGAN, 1992; HIGUCHI et al., 1999). Welche Komponenten des Plasmas vor einer Erkrankung schützen und wie, ist bis jetzt allerdings noch ungeklärt (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997; AINSWORTH, 1999; COHEN et al., 2000, 2002), ebenso wie die genaue Menge und der optimale Zeitpunkt der Plasmatransfusion. COHEN et al. (2000, 2002) schlagen eine Verabreichung von einem Liter während der ersten Lebensstage sowie nochmals während der dritten Lebenswoche vor. Die Nachteile dieser Prophylaxeform sind in den Kosten des Hyperimmunplasmas, im für die Transfusion nötigen Arbeitsaufwand und in den immer vorhandenen Transfusionsrisiken zu sehen. Darüber hinaus wurde von HURLEY und BEGG (1995) auch von Misserfolgen berichtet. Trotzdem empfehlen COHEN et al. (2000, 2002) vor allem Gestüten mit hoher Prävalenz und hoher Mortalität auch aus finanzieller Sicht die Verabreichung von Hyperimmunplasma.

Eine passive Immunisierung der neugeborenen Fohlen durch Aufnahme von mit Antikörpern angereichertem Kolostrum geimpfter Stuten zeigt keinen wirkungsvollen Schutz gegen eine *Rhodococcus equi* Infektion (MARTENS et al., 1989b). CHIRINO-TREJO et al. (1987) gelang es, Fohlen oral mit zwei attenuierten *Rhodococcus equi* Stämmen zu immunisieren. Die Fohlen erhielten viermal über einen Zeitraum von fünf Wochen oral 10^9 - 10^{10} Bakterien und wurden anschließend nach der Anweisung von MARTENS et al. (1982) per Aerosol infiziert. Im Ergebnis zeigte keines der behandelten Tiere Anzeichen einer Erkrankung. Gleichzeitig warnten CHIRINO-TREJO et al. (1987) vor der Verwendung von Lebendvakzinen, da dadurch das Risiko der Kontamination gegeben ist.

PRESCOTT und SWEENEY (1985) erwähnen die Möglichkeit einer prophylaktischen Antibiotikagabe auf Gestüten mit hohen Morbiditätsraten. Darüber liegen bisher aber keinerlei Erfahrungen vor.

2.8.2 Sonstige Präventionsmaßnahmen

Neben der medikamentellen Prophylaxe werden immer wieder Verbesserung der Haltungsbedingungen und Änderungen im Gestütsmanagement vor dem Hintergrund der Bedürfnisse des Erregers als Präventionsmaßnahmen genannt (ELLENBERGER u. GENETZKY, 1986; GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997; AINSWORTH, 1999; COHEN et al., 2000, 2002). Gleichwohl zeigten CHAFFIN et al. (2003), dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen schlechten Umweltbedingungen bzw. mangelnder Gesundheitsvorsorge auf den Gestüten und *Rhodococcus equi*-Pneumonien gibt. Nichtsdestotrotz kann durch solche Maßnahmen der Keimdruck gesenkt werden. Durch das Entfernen von Kot, mit dem der Erreger ausgeschieden wird und in dem er sich vermehrt, aus den Abfohlställen sowie von Weiden und Paddocks kann die Kontamination der Umwelt vermindert werden. Auch empfiehlt sich das regelmäßige und gründliche Reinigen und Desinfizieren der Abfohlställe, die aus festen und leicht zu reinigenden Böden aus Beton oder Ähnlichem gebaut sein sollten. Ebenso sollte mit Rhodokokken verseuchter Mist nicht als Dünger auf die Weiden ausgebracht werden. Das Auskoffern von kontaminierten Weiden und Paddocks ist ein sehr aufwendiger Weg zur Verringerung der Keimdichte. Im Zusammenhang mit anderen Managementänderungen konnten COHEN et al. (2000, 2002) jedoch vom Erfolg dieser Methode berichten.

Da die Inhalation des Erregers als Hauptübertragungsweg angesehen wird, müssen optimale Ventilationsverhältnisse geschaffen werden, was neben Frischluft im Stall vor allem die Vermeidung von Staub bedeutet. Dazu sollten Wiesen und Paddocks beregnet und ausreichend eingesät, die Herdengröße auf einer Weide reduziert werden, um ein Überweiden zu verhindern. Denselben Zweck verfolgt ein Rotationsprinzip auf den Weiden (AINSWORTH, 1999; COHEN et al., 2000, 2002).

Die Populationsdichte sollte gesenkt und die Gruppengröße von Herden mit Stuten und Fohlen möglichst klein gehalten werden. Auch die Trennung von Fohlen verschiedener Herkunft und infizierter von gesunden Fohlen trägt zur Verringerung der Exposition bei. FALCON et al. (1985) empfehlen Impfungen gegen immunsupprimierende Agentien wie das equine Influenza Virus oder das Rhinopneumonitis Virus ebenso wie ein konsequentes Entwurmungsprogramm, um Fohlen nicht unnötig zu schwächen.

PRESCOTT und YAGER (1992) erwähnen die Möglichkeit, die Abfohlperiode in die kältere Jahreszeit zu verschieben, da dann die Vermehrung von *Rhodococcus equi* in der Umgebung langsamer erfolgen und somit die Exposition der Erkrankung gesenkt werden würde.

COHEN et al. (2000, 2002) schlagen Gestüten mit endemischen *Rhodococcus equi*-Erkrankungen ein Screeningsystem zur Früherkennung der Erkrankung vor, das je nach möglichem und gewünschtem Aufwand die Adspektion der Fohlen, zwei mal tägliches Temperaturmessen, Thoraxauskultation, Messung des weißen Blutbildes und des Fibrinogengehaltes sowie Röntgen- und Ultraschalluntersuchung der Lunge umfassen kann. Besonders die Bestimmung der Leukozytenzahl im Blut ist zur Früherkennung erkrankter Fohlen auf Gestüten mit einer hohen Prävalenz von *Rhodococcus equi*-Pneumonien geeignet (GIGUÈRE et al., 2003). Eine serologische Überwachung der Fohlen mit Hilfe des Agar Gel Immunodiffusions-Tests wird von den Autoren dagegen zur Früherkennung als wenig nützlich angesehen.

PRESCOTT et al. (1989) berichten von zweimal wöchentlichen klinischen Untersuchungen zur Vorbeugung von Todesfällen infolge schwerer Lungenerkrankung. Weiterhin soll durch die Behandlung erkrankter Fohlen, die noch keine schweren klinischen Symptome zeigen, die Erregerausscheidung so gering wie möglich gehalten werden.

3 Material und Methode

3.1 Patientenmaterial

In der Zeit von März bis September 2003 wurden auf einem Warmblutgestüt in Norddeutschland insgesamt 92 an durch *Rhodococcus equi* verursachten Pneumonien erkrankte Fohlen in die vorliegende Studie aufgenommen.

Die Fohlen waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie zwischen 16 und 115 Tage alt. Das durchschnittliche Alter belief sich auf 59 Tage.

Es handelt sich um Warmblutfohlen aus dem Oldenburger Zuchtgebiet.

Von den untersuchten Pferden waren 48 Hengst- und 44 Stutfohlen. Altersangaben sowie Geschlecht sind der Tabelle 4 und den Tabellen 21 bis 26 im Anhang zu entnehmen.

3.1.1 Allgemeine Bedingungen

Die Untersuchungen wurden in einem Bestand, in dem 420 Stuten mit Fohlen bei Fuß gehalten werden, durchgeführt. Die Stuten werden dort regelmäßig gegen EHV 1 und 4, Influenza (zweimal jährlich) und Tetanus (alle zwei Jahre) mit Duvaxyn[®] EHV_{1,4}, Duvaxyn[®] IE plus bzw. Duvaxyn[®] IE-T plus (Fort Dodge, Mönchengladbach) geimpft sowie regelmäßig (viermal jährlich) entwurmt.

3.1.2 Haltung im peri partum

Die Stuten wurden kurze Zeit ante partum in eine drei mal vier Meter große Box in einem der beiden separaten Abfohlställe verbracht. Die Abfohlboxen wurden vor jeder Neueinstellung gemistet, mit Wasser und Universalreiniger gereinigt und

ausgespritzt, anschließend abgeflammt und danach desinfiziert (Lysovet PA[®], Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt). Nach einer Einwirkzeit von mindestens vier Stunden wurde das Desinfektionsmittel abgewaschen und die trockene Box mit Späne und Stroh eingestreut.

Um die Keimbelastung zum Geburtszeitpunkt weiter zu minimieren und zur Erleichterung der Geburtsüberwachung bzw. -hilfe wurde der Schweif der Stute mit elastischen Einmalbinden einbandagiert. Das Euter und die Schenkelinnenseite der kurz vor der Geburt stehenden Stuten wurde mit warmen Wasser und einer desinfizierenden Waschlösung (Braunol[®], B. Braun, Melsungen) gewaschen, sofern die Stuten dieses tolerierten. Nach der Geburt wurden die Fohlen einer Allgemeinuntersuchung unterzogen. Darüber hinaus wurde ihnen ein Klistier (Practoclyss[®], Fresenius Kabi, Bad Homburg) verabreicht. Nach spontanem Abreißen der Nabelschnur wurde der Nabelstumpf mit ethanolhaltiger Jodlösung desinfiziert. Innerhalb von zwei Stunden post partum hatten die Fohlen entweder alleine an der Mutter getrunken, oder es wurde ihnen abgemolkenes Kolostrum per Flasche verabreicht. Zehn Stunden post partum wurde der IgG-Gehalt im Blut der Fohlen mit Hilfe des Snap Foal IgG Tests (IDEXX, Blue Ridge Pharmaceuticals, Westbrook, Maine, USA) bestimmt. Lag der Immunglobulingehalt unter 800 mg/dl, wurde den betroffenen Fohlen ein Liter Plasma, das zuvor von adulten Pferden des Betriebs gewonnen wurde, infundiert.

Zeitgleich mit der Bestimmung des IgG-Gehaltes im Blut wurden die Fohlen intranasal mit Prevaccinol[®] (Intervet, Unterschleißheim) gegen EHV 1 geimpft. Darüber hinaus wurde den Fohlen am ersten und zweiten Lebenstag ein stallspezifisches Plasma gegen Rota- und Coronaviren oral verabreicht (Eurovet, Smöaunn, Dänemark).

Sofern die Fohlen gesund waren, wurden sie im Alter von vier bis 14 Tagen aus dem Abfohlstall in Laufställe umgestallt.

3.1.3 Haltung der älteren Fohlen

Bis Mitte Mai wurde der überwiegende Anteil der Fohlen in mit Stroh eingestreuten Laufställen gehalten, die zum Teil einen betonierten Auslauf besaßen. Die Gruppengröße variierte zwischen drei und 25 Stuten mit Fohlen. Der Platz war so berechnet, dass für jedes erwachsene Pferd mindestens 80 cm Futtertroglänge zur Verfügung stand. Nach dem Weideaustrieb Mitte Mai wurden nur die erkrankten Fohlen erneut in Laufställen mit betoniertem Auslauf aufgestellt. Die Größe der Gruppen variierte hier zwischen vier und zwölf Stuten mit Fohlen.

Eine Stute mit Fohlen (Fohlennummer 45) wurde während der gesamten Untersuchungszeit aufgrund einer Krankheit der Mutterstute in einer mit Spänen eingestreuten Box gehalten. Durch den Tod einer Stute (Fohlennummer 70) und mangelnder Milchleistung einer anderen (Fohlennummer 74) mussten zwei Fohlen frühzeitig von der Mutter abgesetzt werden. Sie wurden einzeln in Stroboxen aufgestellt. Zum Zeitpunkt des Absetzens waren diese beiden Fohlen noch nicht erkrankt. Das Fohlen mit der Nummer 71 wurde aufgrund eines orthopädischen Problems in einer Strobox gehalten.

Die Fohlen wurden im Alter von zehn Tagen mit Tiabendazol[®] (Sanofi-Ceva, Düsseldorf) sowie ab einem Alter von 30 Tagen einmal monatlich mit Banminth[®] (Pfizer, Karlsruhe) entwurmt.

3.1.4 Bedingungen für die Aufnahme in die Studie

Die im Zeitraum von Januar bis Juni 2003 geborenen Fohlen wurden in die Studie aufgenommen, wenn bei ihnen eine *Rhodococcus equi-Pneumonie* diagnostiziert wurde. Zur Diagnosestellung wurden die klinischen Symptome im Zusammenhang mit dem Erregernachweis und/oder den sonographischen Befunden herangezogen.

3.1.5 Einteilung der Fohlen in Gruppen

Die Fohlen wurden in drei Gruppen unterteilt. Da es sich hier um eine randomisierte Studie handelt, wurde beim Feststellen der *Rhodococcus equi-Pneumonie* nach dem Zufallsprinzip entschieden, mit welchem der drei Antibiotika bzw. Antibiotika-Kombinationen der Patient behandelt werden sollte. Das erste, vierte etc. Fohlen wurde der ersten Gruppe (Erythromycin/Rifampicin) zugeteilt, das zweite, sechste etc erkrankte Fohlen der zweiten Gruppe (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) und jedes dritte Fohlen wurde in Gruppe 3 mit Azithromycin behandelt.

Gruppe 1

Bei den Fohlen dieser Gruppe erfolgte eine Behandlung mit Rifampicin in Kombination mit Erythromycin. Die Gruppe 1 bestand aus 31 Fohlen.

Gruppe 2

Dieser Gruppe gehörten 31 Fohlen an, denen Rifampicin in Kombination mit Trimethoprim/Sulfadiazin verabreicht wurde.

Gruppe 3

Die Gruppe umfasste 30 Fohlen, die mit Azithromycin therapiert wurden.

3.2 Methode

3.2.1 Allgemeinuntersuchung

Die Fohlen des Bestandes wurden einmal wöchentlich von Geburt an bis zum Alter von mindestens vier Monaten einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen. Dabei erfolgte eine Beurteilung von Verhalten, Haltung, Saugverhalten (Euterfüllung der Mutterstuten) sowie die Bestimmung der rektal gemessenen Körpertemperatur.

3.2.2 Untersuchung anderer Organsysteme

Diese wöchentliche Untersuchung umfasste die Beurteilung der Kotkonsistenz, des Nabels sowie der Gelenke.

3.2.3 Spezielle Untersuchung des Respirationstraktes

Die Untersuchung des Respirationstraktes fand ebenfalls wöchentlich statt und beinhaltete die Beurteilung von Nasenausfluss, Husten, Konsistenz und Größe der Mandibularlymphknoten sowie der Atemgeräusche der Trachea und der Lunge. Die Auskultation der Lunge fand sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite an drei verschiedenen Punkten des Thorax statt: cranio-ventral, Mitte, caudo-dorsal.

Sowohl Trachea als auch die verschiedenen Lungenfelder wurden über mindestens zwei Atemzyklen auskultiert. Es wurde der Grad der Verschärfung physiologischer Atemgeräusche bzw. das Auftreten von Nebengeräuschen (Rasseln, Giemen) beurteilt.

Der Schweregrad der klinischen Symptome wurde mit Hilfe der Summe der vergebenen Punkte eines Befundbogens quantifiziert (nach OHNESORGE et al., 1998). Die Ergebnisse schwankten zwischen 0 (klinisch gesund) und 15 als hypothetischer Maximalwert (siehe Tab. 2). Der höchste Wert, den ein Tier in dieser Studie erreichte, war 11. Der Gesamtwert wurde definiert als der „klinische Score“ des Tieres an diesem Tag der Untersuchung.

Fohlen mit einem Gesamtscore von 0 – 1 wurden als gesund eingestuft. Fohlen mit einem Score von 2 – 3 wurden als geringgradig, mit 4 – 6 Punkten als mittelgradig und mit einem Score von über 7 als hochgradig erkrankt beurteilt.

Tab. 2: Klinischer Score zur Beurteilung des Schweregrads der klinischen Symptome (nach OHNESORGE et al., 1998)

Merkmal	Befund	Punktzahl
Atemfrequenz	> 80	1
Nasenausfluss	nein	0
	serös, seromukös	1
	purulent	2
Hustenauslösung	nicht auslösbar	0
	mehrfach	1
	spontan	2
Lnn. mandibulares	o.b.B.	0
	vergrößert	1
Ruhedyspnoe	nein	0
	Einsinken der Interkostalräume, Nüsternblähen	3
Lungenauscultation	vesikulär, vesikulär verschärft	0
	Rasseln, Knistern, Giemen	2
Tracheaauskultation	o.b.B.	0
	Rasseln	2
Gesamtscore		0 - 15

3.2.4 Bestimmung der Leukozytenzahl im Blut

Im Rahmen der wöchentlichen Untersuchungen wurde jedem Fohlen ca. 1 ml Blut entnommen. Dafür wurde die V. jugularis externa mit einer Kanüle (0,90 x 40 mm; Sterican[®], B. Braun, Melsungen) punktiert und das austretende Blut in mit Kalium-EDTA beschichteten Probenröhrchen (EDTA K, Sarstedt, Nürmbrecht) aufgefangen. Anschließend wurde mit Hilfe eines automatischen Hämatologie-Analysators (Sysmex KX-21N, Sysmex, Kobe, Japan) die Zahl der Leukozyten nach dem Widerstandsmessprinzip bestimmt.

3.2.5 Weiterführende Untersuchungen

3.2.5.1 Auswahlkriterien für die sonographische Untersuchung

Die sonographische Untersuchung der Lunge wurde bei Fohlen vorgenommen, die aufgrund der klinischen Symptomatik und des weißen Blutbildes auffällig wurden. Dabei wurden sowohl langsam voranschreitende wie auch akute Veränderungen berücksichtigt. Besonders bedeutsam waren folgende Symptome, aufgeführt in absteigender Reihenfolge:

- plötzlich auftretende hochgradige Leukozytose im Blut ($> 15 \times 10^9$ Leukozyten/l)
- hochgradige Atemnebengeräusche bei der Auskultation (Rasseln, Giemen)
- hochgradige Tachypnoe in Verbindung mit Nüsternblähen und abdominaler Atmung
- Fieber $> 40^\circ\text{C}$
- langsamer kontinuierlicher Anstieg der Leukozyten
- mukopurulenter Nasenausfluss
- Husten
- Kümmeren.

3.2.5.2 Sonographische Untersuchung der Lunge

Die sonographische Lungenuntersuchungen wurde mit dem tragbaren, akkubetriebenen „Sonovet 2000“ (Kretztechnik AG, Tiefenbach, Österreich) und einem Linearscanner mit einer Frequenz von 7,5 MHz durchgeführt. Der Schallkopf wies eine Länge von 6,5 cm und eine Breite von nur 1,7 cm (Schallfläche: 4,8 x 1,2 cm) auf, um auch gut in den schmalen Interkostalräumen der kleineren Fohlen untersuchen zu können.

Das Untersuchungsfeld wurde beiderseits dorsal von der Stammmuskulatur (M. longissimus dorsi), nach cranial durch das Schulterblatt mit seiner Muskulatur (M. triceps brachii, M. tensor fasciae antebrachii) und nach ventral durch das Sternum begrenzt. Es wurden alle Interkostalräume vom vierten bis zum zwölften sonographisch untersucht. Jeder Interostalraum wurde dabei noch in drei vertikal

verlaufende Felder A, B, C (dorsal, mittig, ventral) unterteilt. Somit wurden an der rechten und linken Körperseite jeweils 27 Bereiche sonographisch befundet.

Die Untersuchungen fanden im Laufstall bzw. in der Box statt, wozu die Fohlen durch eine Person eingefangen und im Stehen fixiert wurden. Zur Vorbereitung der Untersuchung wurde das Untersuchungsfeld mit einer Schermaschine (Equi Clip Akku, Lister, Lüdenscheid) geschoren. Anschließend wurde der Bereich entfettet und dort ein Transmissionsgel (BLR Sonic Ultraschallgel, Diagonal, Waldeck, Münster) aufgetragen.

Beginnend dorsal im zwölften Intercostalraum wurde fortlaufend von dorsal nach ventral und von caudal nach cranial untersucht. Die Befunde wurden schriftlich auf einem Ultraschalluntersuchungsbogen dokumentiert (siehe Abb. 21 im Anhang). Abszesse und pneumonisch veränderte Bereiche wurden auf dem Datenträger im Ultraschallgerät gespeichert, um später die Tiefe und Breite der Veränderungen genau ausmessen sowie das Bild ausdrucken zu können. Alle an einem Untersuchungstag sonographisch darstellbaren Abszesse des untersuchten Fohlens wurden gezählt und ausgemessen. Die Tiefen der Abszesse eines Fohlens wurden addiert, um zu dem Wert des Abszess-Scores dieses Untersuchungstages zu gelangen. Der Schweregrad der Befunde wurde anhand der Anzahl und der Tiefe der Abszesse ausgemacht.

Nach Abschluss der Untersuchung einer Seite wurde das Fohlen umgedreht. Eine komplette sonographische Untersuchung dauerte etwa zehn Minuten.

Die Fohlen tolerierten die Untersuchung und auch das Umdrehen in den meisten Fällen gut.

3.2.5.3 Auswahlkriterien für die Bronchoskopie

Es wurden die Fohlen bronchoskopiert, bei denen sich in der sonographischen Untersuchung mindestens ein Abszess, der größer als zehn Millimeter im Durchmesser war, darstellen ließ oder die Lunge in der Sonographie andere hochgradige pneumonische Veränderungen zeigte.

3.2.5.4 Bronchoskopie

Zur Beurteilung der Schleimhäute der oberen Atemwege und der Carina sowie zur Entnahme einer Tracheobronchialsekretprobe wurden die erkrankten Tiere bronchoskopiert. Diese Untersuchungen wurden mit einem flexiblen Fiberskop (60512 VG Storz) der Firma Karl Storz (Tuttlingen) durchgeführt. Der Außendurchmesser dieses Endoskops betrug 8,4 mm, die Arbeitslänge lag bei 1,50 m. Das Endoskop war direkt an eine Lichtquelle angeschlossen (Xenon Nova 20131520, Karl Storz, Tuttlingen), die eine manuelle Einstellung der Lichtintensität erlaubte. Auch die Spülung der Optik über den Spülkanal mit steriler NaCl-Lösung (0,9% NaCl, B. Braun, Melsungen) erfolgte manuell. Zur Probenentnahme wurde eine 1,70 m lange sterile Plastiksonde in den Arbeitskanal des Bronchoskops eingeführt, auf deren äußeren Ende eine sterile 20 ml Spritze zur Sekretaspiration aufgesetzt wurde.

Die Fohlen wurden für die Untersuchung sediert. Hierfür wurde bei Fohlen, die älter als drei Wochen waren, Xylazin in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KM i.v. appliziert. Jüngere Fohlen erhielten eine Sedierung bestehend aus Diazepam 0,2 mg/kg in Kombination mit Xylazin 0,2 mg/kg KM i.v..

Stammten die zu endoskopierenden Fohlen aus Laufställen, so wurden sie außerhalb des Stalles an das jeweilige Stalltor verbracht, so dass der Sicht- und Berührungskontakt mit der Mutterstute während der Untersuchung gegeben war. Waren die Fohlen zum Zeitpunkt der Untersuchung mit den Stuten in Boxen aufgestellt, fand die Bronchoskopie in einem separaten Untersuchungsraum statt. Die Mutterstuten verblieben während des Untersuchungszeitraumes in der Box.

Während der Bronchoskopie wurden die Fohlen von einer Person am Kopf fixiert, ein zweiter Helfer fixierte die Hinterhand. Zunächst wurden die Nüstern mit einem Alkoholtupfer gereinigt, um anschließend einen tief intranasalen Nasentupfer (Heinz Herenz Medizinalbedarf, Hamburg) zu entnehmen.

Dann führte eine Person das Endoskop über den ventralen Nasengang unter Sichtkontrolle in die Trachea ein, eine weitere bediente die Steuerung des Bronchoskops und entnahm die Probe.

Das gewonnene Sekret wurde direkt aus der Sonde auf einen sterilen Tupfer (Heinz Herenz Medizinalbedarf, Hamburg) verbracht und im Kühlschrank aufbewahrt, bevor es zusammen mit dem Nasentupfer im mikrobiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover untersucht wurde (siehe MEYER-HAMME, 2004). Konnte *Rhodococcus equi* nachgewiesen werden, wurde ein Resistenztest mit Oxytetracyclin, Lincomycin, Erythromycin, Penicillin G, Oxazyklin, Trimethorim/Sulfadiazin, Gentamycin, Enrofloxazin, Polymyxin B, Neomycin, Amoxycillin, Amoxycillin in Kombination mit Clavulansäure, Ceftiofur, Cefquinom, Fluorphenicol, Rifampicin und Azithromycin durchgeführt.

3.2.6 Therapie

Die Therapie wurde bei 92 Fohlen durchgeführt, welche aufgrund ihrer sonographischen Befunde und/oder des Erregernachweises im Tracheobronchialsekret ausgewählt wurden.

Alle Fohlen der drei Gruppen erhielten neben den verschiedenen Antibiotika Clenbuterol als Bronchospasmolytikum (0,8 µg/kg KM per os zweimal täglich; Ventipulmin[®], Boehringer, Ingelheim), Acetylcystein als Mukolytikum (10 mg/kg KM per os zweimal täglich; Equimucin[®], cp Pharma, Burgdorf) und Bromhexin zur Sekretolyse (0,25 mg/kg KM per os zweimal täglich; Bisolvon[®], Boehringer, Ingelheim) oral. Durch gleichzeitige Gabe von Glukose (ca. 35 mg/kg KM) wurde die Akzeptanz der Medikamente erhöht.

Das Körpergewicht der zu behandelnden Fohlen wurde jeweils geschätzt, die Dosis dem zunehmendem Körpergewicht angepasst.

Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin)

Diese Fohlen erhielten dreimal täglich alle acht Stunden (7.00, 15.00, 23.00) Rifampicin (6 mg/kg KM, Rifa[®] 600, Grünenthal, Aachen) in Kombination mit Erythromycin (35 mg/kg KM, Erythrocinthiocyanat 10%, bela-pharm, Vechta). Das

Rifampicin stand in Form von Dragées zur Verfügung, die vor der Applikation in Wasser aufgelöst wurden. Das Erythromycinpulver wurde ebenfalls in Wasser aufgelöst und zusammen mit Rifampicin, Ventipulmin[®], Glukose und den schleimlösenden Komponenten mit einer 60 ml Spritze oral verabreicht. Insgesamt erhielten die Fohlen dieser Gruppe eine Menge von 55 ml/100 kg.

Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

Den Fohlen dieser Gruppe wurde zweimal täglich (7.00, 19.00) Rifampicin (9 mg/kg KM, Rifa[®] 600, Grünenthal, Aachen) in Kombination mit Trimethoprim/Sulfadiazin (15mg/kg Körpergewicht, Antastmon[®], bela-pharm, Vechta) oral verabreicht. Die Rifampicintabletten wurden ebenfalls in Wasser aufgelöst, mit der entsprechenden Menge Trimethoprim/Sulfadiazin-Pulver, Ventipulmin[®], Bisolvon[®], Equimucin[®] und Glukose vermischt und den Fohlen mit Hilfe einer 35 ml Spritze oral eingegeben. Die einzugebende Menge betrug in dieser zweiten Gruppe 20 ml/100kg.

Gruppe 3 (Azithromycin)

Die Fohlen der dritten Gruppe erhielten als antibiotische Komponente der Therapie einmal täglich (15.00) oral Azithromycin (10mg/kg KM, Zithromax[®], Pfizer, Karlsruhe). Da auch Zithromax[®] in Form von Filmtabletten verwendet wurde, mussten diese vor der Applikation mit Wasser aufgelöst werden. Fohlen der Gruppe 3 erhielten Ventipulmin[®], Bisolvon[®], Equimucin[®] und Glukose nur einmal täglich im Zusammenhang mit der Antibiotikagabe. In dieser Gruppe war die Applikation von 15 ml/100kg notwendig.

3.2.7 Beurteilung des Therapieverlaufes

Nach Beginn der Therapie an Tag 0 der Untersuchung wurden die Fohlen weiterhin regelmäßig jede Woche klinisch untersucht sowie die Leukozytenzahl im Blut ermittelt.

Eine Ultraschalluntersuchung der Lunge wurde an den Tagen 7 und 14 nach Beginn der Therapie durchgeführt. Anschließend wurden die Tiere regelmäßig im Abstand von 14 Tagen bis zum Therapieende sonographisch untersucht.

Die Therapie wurde beendet, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt wurden:

- mindestens vier Wochen Behandlungsdauer
- keine pneumonisch veränderten Bereiche sonographisch mehr darstellbar
- ein Wert von maximal zwei Punkten im klinischen Score
- maximal 12×10^9 Leukozyten/l im Blut.

Trat nach einer Behandlungsdauer von mindestens vier Wochen eine deutliche Verschlechterung des klinischen Zustands eines Fohlens auf oder ließ sich nach klinischer Besserung unter der Therapie ein neuer Abszess darstellen, wurde die Therapie auf eines der anderen Antibiotikapräparate umgestellt. Dies kam bei einem Fohlen aus Gruppe 1 und bei neun Fohlen aus Gruppe 2 vor. Diese Tiere wurden mit Azithromycin weiterbehandelt.

3.2.8 Nebenwirkungen der Therapie

Bei jeder Medikamentengabe wurde auf das eventuelle Auftreten von Nebenwirkungen (v. a. Durchfall, Hyperthermie und Atemnotsyndrom beim Fohlen, Durchfall bei den Mutterstuten) geachtet. Wurde Durchfall bei einem mit Antibiotika behandelten Fohlen festgestellt, so wurde die Schwere folgendermaßen beurteilt:

1. geringgradiger Durchfall (weicher Kot) ohne Störung des Allgemeinbefindens
2. mittelgradiger Durchfall (dünnbreiiger bis wässriger Kot) ohne Störung des Allgemeinbefindens
3. hochgradiger Durchfall (dünnbreiiger bis wässriger Kot) mit Störung des Allgemeinbefindens.

Auch nach Ende der Therapie wurden die Fohlen noch mindestens drei Wochen lang den wöchentlichen Lungenuntersuchungen unterzogen, um mögliche Rezidive frühzeitig festzustellen.

3.2.9 Ökonomische Beurteilung der drei Therapieprotokolle

Die Kalkulation der Kosten für die drei durchgeführten Therapieprotokolle basiert auf den in der Roten Liste[®] bzw. Barsoi Liste[®] 2003 angegebenen Preisen. Die Kosten wurden jeweils für eine 30 Tage dauernde Therapie eines 100 kg schweren Fohlens berechnet.

3.2.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung befasste sich mit folgenden Parametern:

1. Der Vergleich von klinischem Score, Leukozyten, Anzahl der Abszesse und dem Abszess-Score jeder Gruppe im Verlauf der Therapie
2. Der Zusammenhang zwischen der gewählten Therapie und der Behandlungsdauer
3. Der Beziehung zwischen dem gewählten Antibiotikum und der Häufigkeit von Rezidiven bzw. von Therapieumstellungen
4. Die Korrelation von Erkrankungsalter und Therapiedauer

Hinsichtlich des klinischen Scores und der Leukozyten wurden die Therapiegruppen mit Hilfe des t-Tests verglichen. Bei dem Vergleich der klinischen Scores fand zusätzlich der Wilcoxon-Test Anwendung, da sich Hinweise ergaben, dass die Verteilung der Daten für den t-Test nicht normal ist. Die Anzahl der Abszesse sowie deren Tiefe, addiert zum Abszess-Score des Fohlens an diesem Untersuchungstag, wurden nur mit Hilfe des Wilcoxon-Tests verglichen.

Der Vergleich der Behandlungsdauern der drei Therapiegruppen wurden mit dem Log-Rank-Test bzw. mit der Methode nach Kaplan-Meyer durchgeführt.

Die Anzahl der Rezidive bzw. Therapieumstellungen in den drei Gruppen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Homogenitätstest verglichen.

Mit dem Chi-Quadrat-Homogenitätstest sollte auch eine mögliche Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter und der Behandlungsdauer nachgewiesen werden.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem SAS-Programm im Institut für Biometrie der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt.

Tab. 3: p-Werte zur Darstellung der Signifikanzen

p- Wert	Signifikanz
p > 0,05	nicht signifikant
p < 0,05	schwach signifikant
p < 0,01	signifikant
p < 0,001	hoch signifikant

4 Ergebnisse

Zur Diagnosestellung der Rhodococcose wurden die klinischen Symptome und die Leukozytenzahl im Blut im Zusammenhang mit dem Erregernachweis und/oder den sonographischen Befunden herangezogen.

4.1 Befunde der klinischen und hämatologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Zum Erkrankungsbeginn waren die Fohlen zwischen 16 und 115 Tage alt. Das durchschnittliche Alter belief sich auf $58,7 \pm 28,3$ Tage (siehe Tab. 21 bis 26 im Anhang). Das mittlere Alter in den einzelnen Gruppen sowie die Geschlechterverteilung ist der Tabelle 4 zu entnehmen. Es konnten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf das durchschnittliche Alter der erkrankten Fohlen in den drei Gruppen festgestellt werden.

Tab. 4: Anzahl, Geschlecht und durchschnittliches Alter der Patienten zum Erkrankungszeitpunkt

(Ery/Rifa = Erythromycin/Rifampicin; Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

	Anzahl der Fohlen	Geschlecht		Alter [d]
		männlich	weiblich	
Gruppe 1 (Ery/Rifa)	31	12	19	$56,9 \pm 31,5$
Gruppe 2 (Rifa/TMP/S)	31	20	11	$59,6 \pm 22,8$
Gruppe 3 (Azithromycin)	30	16	14	$59,7 \pm 30,6$

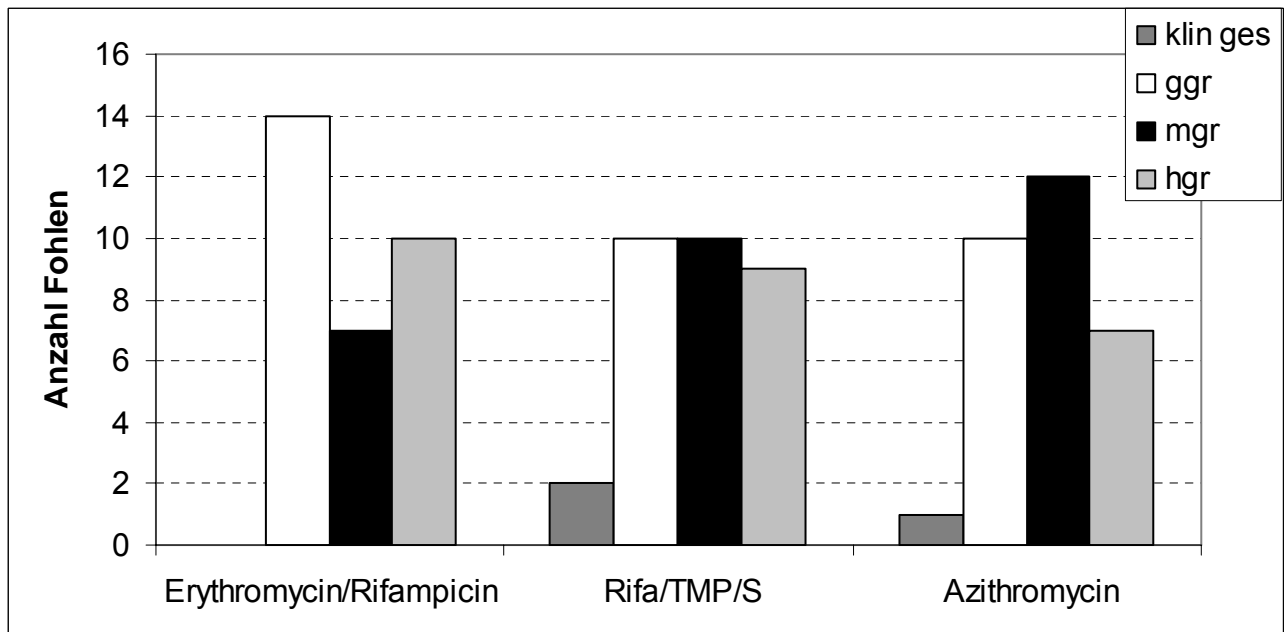
Bei der klinischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Auffälligkeit (Tag 0) schwankten die Werte, die anhand des klinischen Scores vergeben wurden, zwischen null und elf Punkten. Am Tag 0 unterschied sich der Mittelwert des klinischen Scores mit 4,4 bzw. 4,3 Punkten bei allen drei Gruppen nicht signifikant ($p > 0,05$, Tab. 5). Die Anzahl der Leukozyten, die im Blut bestimmt wurden, erreichten Werte zwischen $4,4 \times 10^9/l$ und $42 \times 10^9/l$. Auch bei diesem Untersuchungsparameter gab es zu Beginn der Erkrankung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen. Die Einzelwerte der klinischen Scores und der Leukozytenzahlen sind in den Tabellen 12 bis 20 im Anhang angegeben.

Tab. 5: Mittelwert der klinischen Scores und der Leukozyten der drei Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

(Ery/Rifa = Erythromycin/Rifampicin; Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

	Anzahl der Fohlen	Klinischer Score	Leukozyten [$\times 10^9/l$]
Gruppe 1 (Ery/Rifa)	31	$4,4 \pm 2,6$	$14,6 \pm 4,6$
Gruppe 2 (Rifa/TMP/S)	31	$4,4 \pm 2,6$	$13,9 \pm 6,0$
Gruppe 3 (Azithromycin)	30	$4,3 \pm 1,9$	$15,1 \pm 5,5$

Mit Hilfe des klinischen Scores wurden 34 Fohlen als geringgradig (2-3 Punkte), 29 Fohlen als mittelgradig (4-6 Punkte) und 26 Fohlen als hochgradig erkrankt eingestuft (> 6 Punkte). Die unterschiedlich schwer erkrankten Fohlen sind in den drei Gruppen gleichmäßig verteilt (Abb. 5). Die drei Fohlen, die keine klinischen Symptome zeigten (0-1 Punkt), fielen nur aufgrund erhöhter Leukozytenzahl auf (Fohlennummer 44, 55 und 80).



(Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin; klin ges = klinisch gesund; ggr = geringgradig; mgr = mittelgradig; hgr = hochgradig erkrankt)

Abb. 5: Verteilung der klinisch unterschiedlich schwer erkrankten Fohlen in den drei Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

4.2 Sonographische Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die meisten Abszesse, die am Tag der Diagnosestellung sonographisch dargestellt werden konnten, ließen sich bei den Fohlen mit der Fohlennummer 2 und 92 (13 resp. 12 Abszesse) nachweisen. Bei drei Tieren konnten sonographisch zwar keine Abszesse, jedoch hochgradige pneumonische Veränderungen nachgewiesen werden. Diese drei Tiere waren auch im Erregernachweis positiv. Im Durchschnitt konnten bei jedem Fohlen zum Erkrankungsbeginn zwei Lungenabszesse im Ultraschallbild erkannt werden. Die Mittelwerte und Standardabweichungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für die drei Therapiegruppen sind in Tabelle 6 eingetragen.

Da nicht nur die Anzahl, sondern auch die Größe der Abszesse zu berücksichtigen ist, wurde der Parameter „Abszess-Score“ der drei Gruppen miteinander verglichen. Alle an einem Untersuchungstag sonographisch darstellbaren Abszesse des untersuchten Fohlens wurden ausgemessen. Die Tiefen der Abszesse eines Fohlens wurden addiert, um zu dem Wert des Abszess-Scores dieses Untersuchungstages zu gelangen.

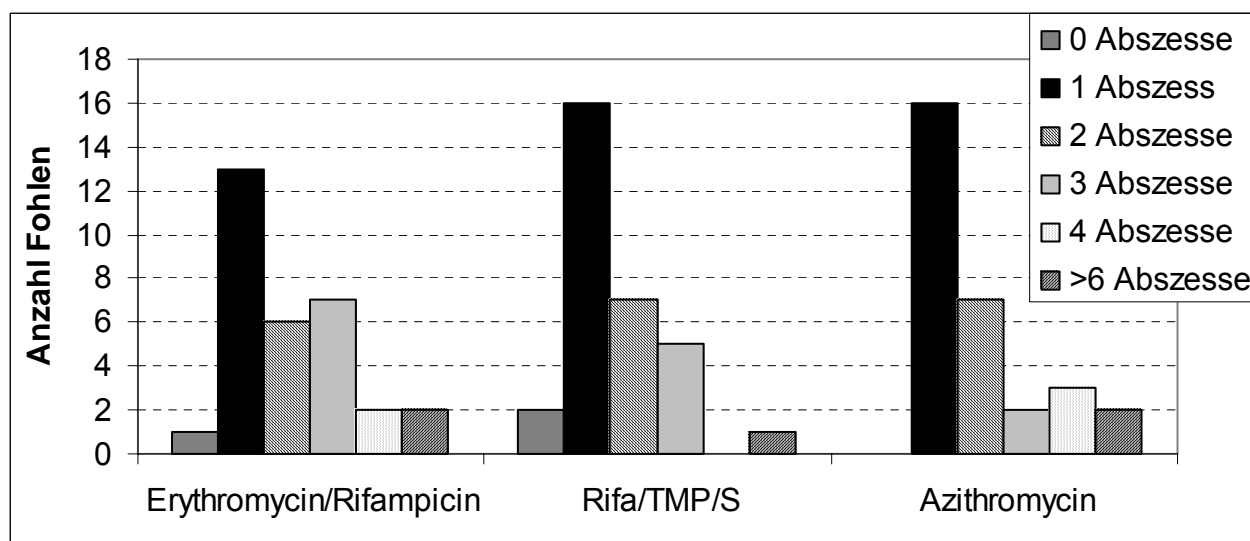
Die höchsten Werte, die ein Fohlen in der Summe der Tiefen der gefundenen Abszesse erreichte, war 21,5 (Fohlennummer 92) bzw. 15,9 (Fohlennummer 2).

Die Gruppen unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt weder in Bezug auf die Anzahl der Abszesse noch in Bezug auf den Abszess-Score signifikant.

Tab. 6: Mittelwert und Standardabweichung der Abszessanzahl und des Abszess-Scores der drei Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

(Ery/Rifa = Erythromycin/Rifampicin; Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

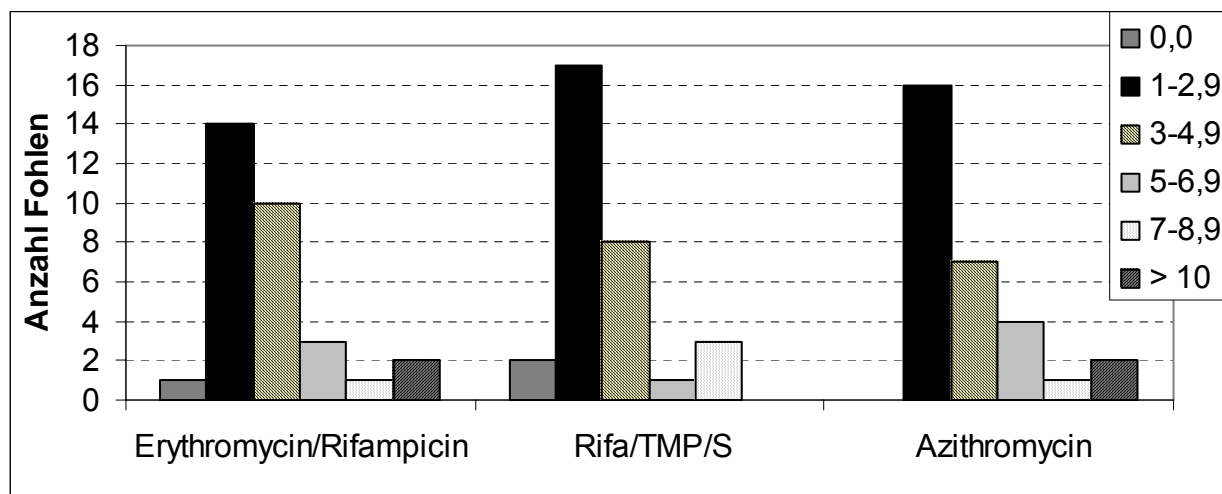
	Anzahl der Fohlen	Anzahl der Abszesse je Fohlen	Abszess-Score
Gruppe 1 (Ery/Rifa)	31	2,4 ± 2,5	3,8 ± 3,1
Gruppe 2 (Rifa/TMP/S)	31	1,7 ± 1,2	3,0 ± 2,1
Gruppe 3 (Azithromycin)	30	2,2 ± 2,3	4,1 ± 4,1



(Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

Abb. 6: Verteilung der Abszessanzahl in den drei Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Verteilung der Anzahl der Abszesse bzw. die Verteilung der Summe der Tiefen der Abszesse (Abszess-Score) in den drei verschiedenen Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist den Abbildungen 6 und 7 zu entnehmen.

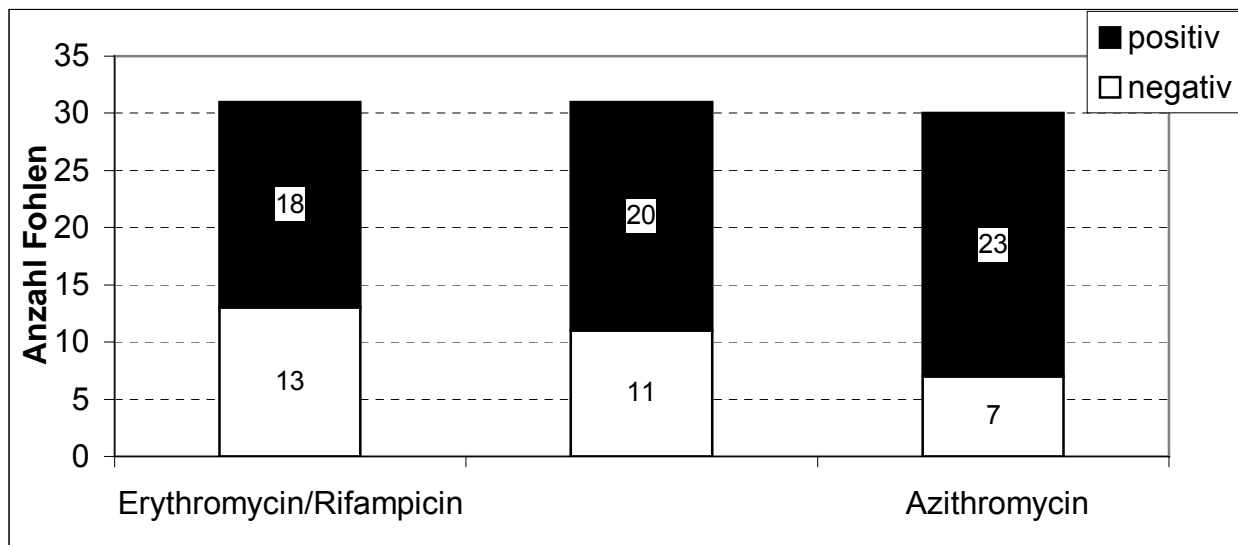


(Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

Abb. 7: Verteilung der Abszessstiefe, ausgedrückt als Abszess-Score, in den drei Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

4.3 Ergebnisse des Erregernachweises

Bei allen Fohlen wurde ein tief intranasaler Nasentupfer sowie eine Tracheobronchialsekretprobe zum Nachweis von *Rhodococcus equi* und *Streptococcus equi subspecies zooepidemicus* entnommen. Insgesamt konnte bei 61 Fohlen *Rhodococcus equi* nachgewiesen werden, d. h. 66,3% der untersuchten Fohlen waren *Rhodococcus equi* positiv.

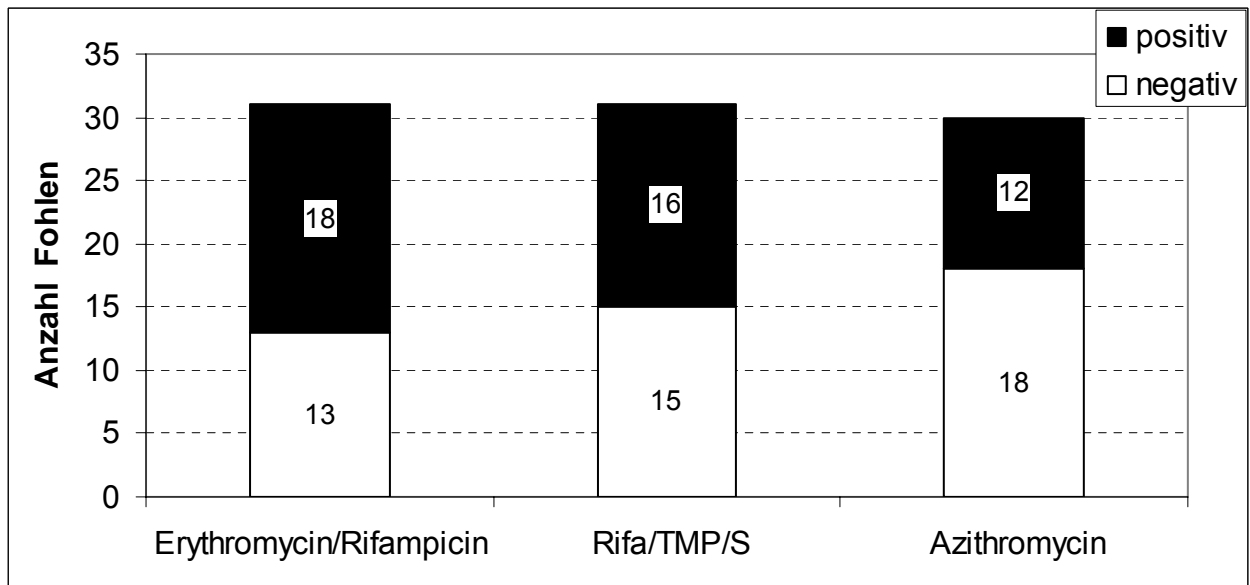


(Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

Abb. 8: Verteilung der Fohlen mit positivem bzw. negativem kulturellen Nachweis von *Rhodococcus equi* in den drei Therapiegruppen

Neben *Rhodococcus equi* konnte bei 34 Fohlen *Streptococcus equi ssp. zooepidemicus* nachgewiesen werden, bei zwölf Fohlen war *Streptococcus equi* der einzig nachweisbare Keim. Die Zahl der Fohlen, bei denen *Rhodococcus equi* bzw. *Streptococcus equi* nachgewiesen werden konnte, unterscheidet sich in den drei Gruppen nicht signifikant.

Die Verteilung in den verschiedenen Gruppen ist Abbildung 8 (*Rhodococcus equi*) bzw. Abbildung 9 (*Streptococcus equi ssp. zooepidemicus*) zu entnehmen.

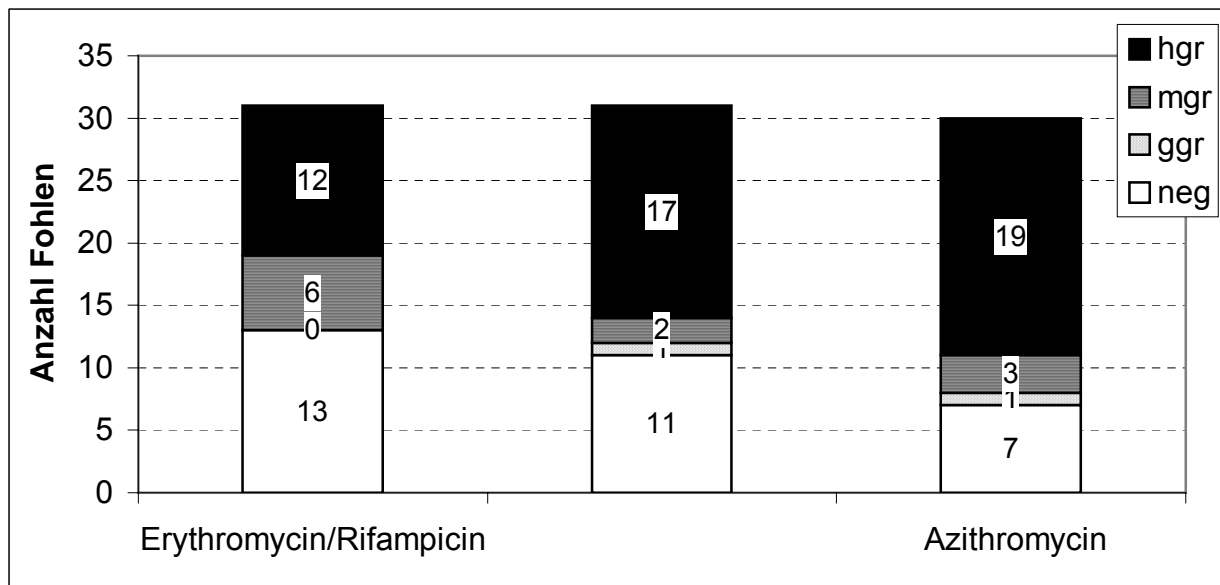


(Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

Abb. 9: Verteilung der Fohlen mit positivem bzw. negativem kulturellen Nachweis von *Streptococcus equi subspecies zooepidemicus* in den drei Therapiegruppen

Der Keim konnte kulturell bei zwei Fohlen geringgradig, bei elf Fohlen mittelgradig und bei 48 Fohlen hochgradig nachgewiesen werden (siehe Abb. 10).

Der Resistenztest zeigte, dass alle bei den hier untersuchten Fohlen gefundenen *Rhodococcus equi* Isolate *in vitro* sensibel gegenüber den in dieser Studie eingesetzten Antibiotika (Erythromycin, Rifampicin, Azithromycin und Trimethoprim/Sulfadiazin) sowie gegenüber Gentamycin, Enrofloxazin, Neomycin, Cefquinom und Apramycin waren. Resistent verhielt sich der Erreger nur gegenüber Lincomycin, Oxazyklin und Polymyxin B. Mittlere Wachstumshemmung konnte durch Oxytetracyclin, Penicillin G, Amoxicillin, Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure, Ceftiofur und Fluorphenicol erreicht werden (siehe MEYER-HAMME, 2004).



(Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin, ggr = geringgradig; mgr = mittelgradig; hgr = hochgradig, neg = negativ)

Abb. 10: Verteilung des Keimgehaltes von *Rhodococcus equi* in den drei Therapiegruppen

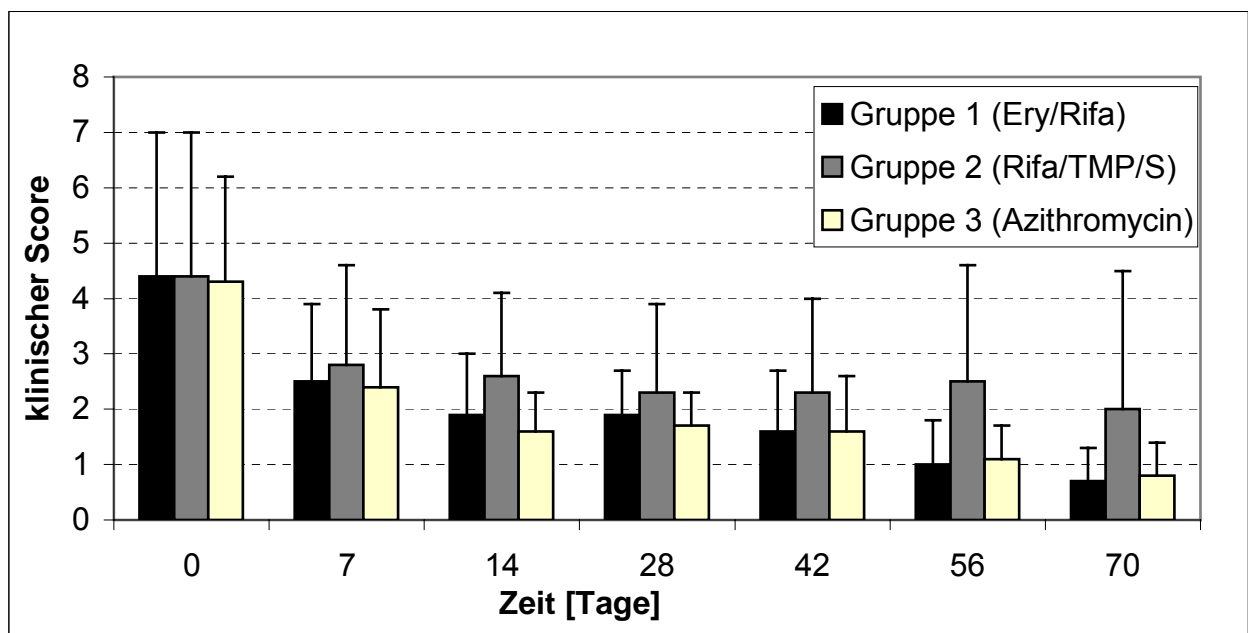
4.4 Vergleich der Therapieverläufe

Bei den Gruppenvergleichen der Therapieverläufe ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse von neun Tieren aus Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) für den späteren Verlauf der Untersuchungen nicht zu verwenden waren. Bei diesen Fohlen musste die Behandlung aufgrund der ausbleibenden klinischen Besserung auf ein anderes Antibiotikum umgestellt werden (siehe 4.7 Therapieabbruch).

4.4.1 Verlauf des klinischen Scores unter Therapie

Im Verlauf der Therapie lassen sich bei allen drei Therapiegruppen eine Verbesserung bzw. ein Abklingen der klinischen Symptome feststellen. Die Gruppen 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 3 (Azithromycin) unterscheiden sich zu keinem

Zeitpunkt signifikant. Der anhand des Mittelwertes der klinischen Symptome gemessene Therapieverlauf ist bei den Gruppen 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 3 (Azithromycin) annähernd gleich (siehe Abb. 11). In der Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) dagegen sind die klinischen Symptome im Mittel während der Therapie stärker ausgeprägt als bei den anderen beiden Gruppen. Infolgedessen werden diese Fohlen während der gesamten Therapiedauer als mittelgradig erkrankt angesehen. Nach 14 Tagen sind die klinischen Symptome bei Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 3 (Azithromycin) im Mittel soweit zurückgegangen, dass die Fohlen nur noch als geringgradig erkrankt zu beurteilen sind. Ab Tag 56 nach Behandlungsbeginn gelten sie anhand des Mittelwertes des klinischen Scores als gesund.



(Ery/Rifa = Erythromycin/Rifampicin; Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

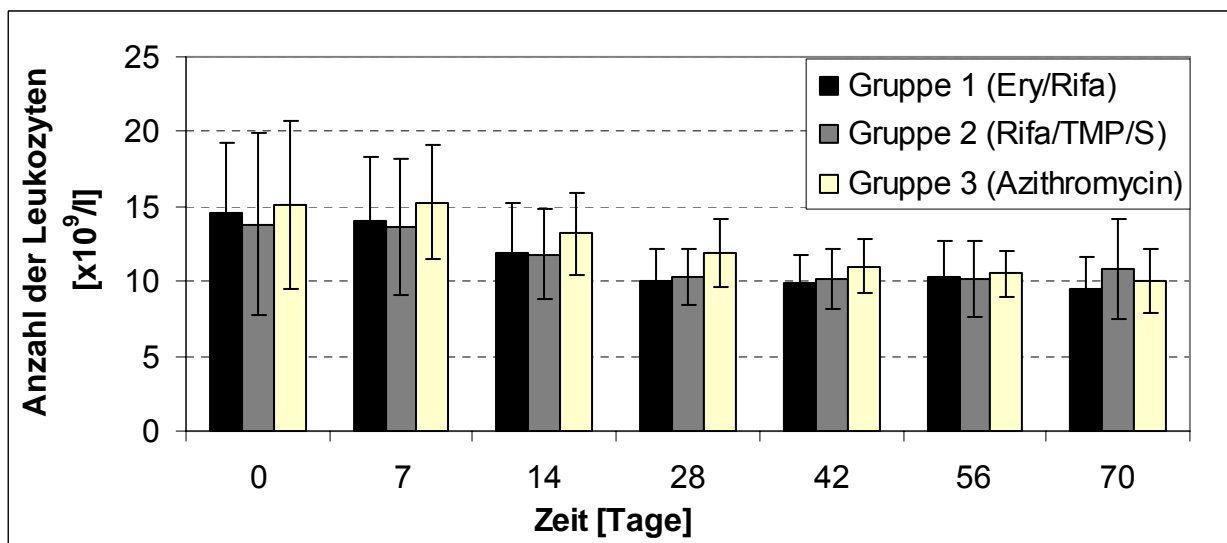
Abb. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen des klinischen Scores während der Therapie

Nach 14 Behandlungstagen unterscheidet sich Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) schwach signifikant von Gruppe 1

(Erythromycin/Rifampicin) ($p = 0,03$) und signifikant von Gruppe 3 (Azithromycin) ($p = 0,002$). Am 56. und 70. Therapietag unterscheiden sich sowohl Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) als auch Gruppe 3 (Azithromycin) signifikant von Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) ($p < 0,01$). Abbildung 11 zeigt vergleichend die Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Gruppen an jedem Untersuchungszeitpunkt.

4.4.2 Verlauf der Leukozyten im Blut unter Therapie

In Abb. 12 ist zu erkennen, dass bei der zweiten Messung am Tag 7 nach Beginn der Therapie die Anzahl der Leukozyten bei den Tieren der Gruppe 3 (Azithromycin) im Mittel zunächst angestiegen ist und sich schwach signifikant von Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) ($p = 0,033$) unterscheidet.



(Ery/Rifa = Erythromycin/Rifampicin; Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

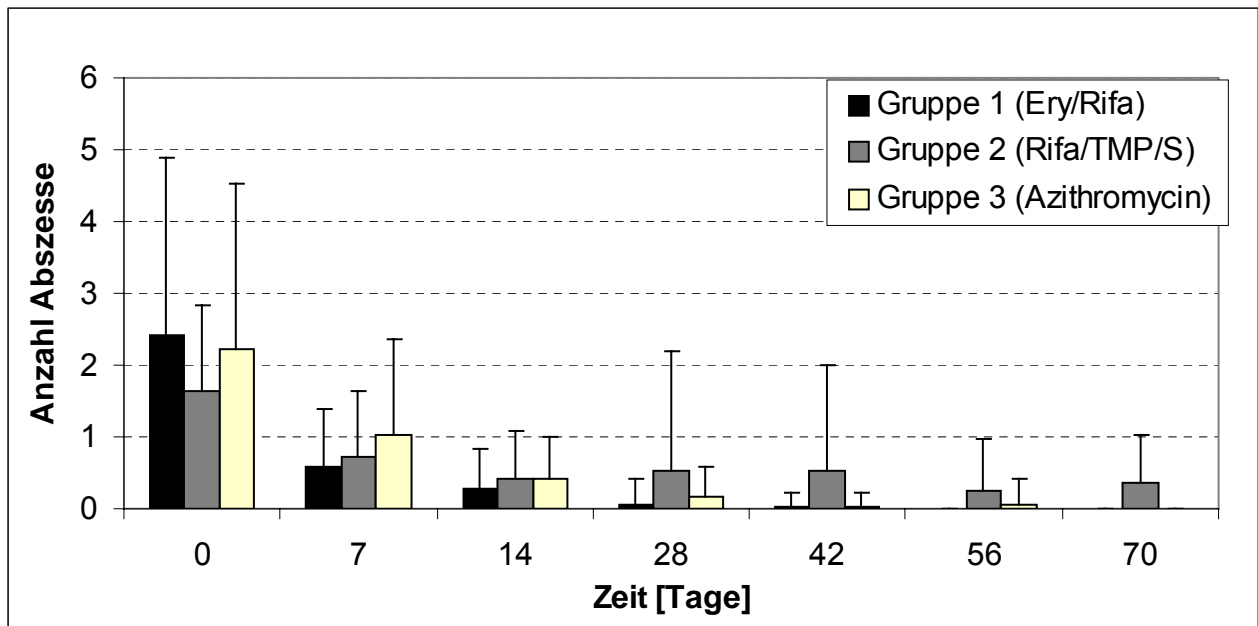
Abb. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Leukozytenzahl während der Therapie bei den drei Therapiegruppen

Der Mittelwert der Leukozytenzahl liegt bei Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) nach 14 Tagen schon wieder im Referenzbereich von unter $12 \times 10^9/l$, bei Gruppe 3 (Azithromycin) erst nach 28 Tagen. Zu diesem Zeitpunkt gibt es schwach signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) und 3 (Azithromycin) ($p = 0,012$) und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 3 (Azithromycin) ($p = 0,001$), die schwach auch bei der fünften Messung nach 42 Tagen noch bestehen ($p = 0,025$).

4.4.3 Verlauf der Anzahl der Abszesse unter Therapie

In den ersten vier Behandlungswochen sinkt die Anzahl der Abszesse im Mittel bei allen Therapiegruppen gleichermaßen. Bei Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) steigt sie am 28. und 42. Therapietag leicht an, um dann selbst nach 70 Tagen auf einem höheren Niveau zu bleiben.

Bei der Dauer der Rückbildung der Abszesse besteht zwischen den Gruppen 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 3 (Azithromycin) zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Bei der 6. Untersuchung (am 56. Tag) unterscheiden sich Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 2 schwach signifikant ($p = 0,031$) voneinander. Am 7. Untersuchungstag ist sowohl zwischen Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) ($p = 0,002$) als auch zwischen Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) und 3 (Azithromycin) ($p = 0,004$) ein signifikanter Unterschied festzustellen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Abszessanzahl während der Therapie für die drei Therapiegruppen sind in Abbildung 13 wiedergegeben.



(Ery/Rifa = Erythromycin/Rifampicin; Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

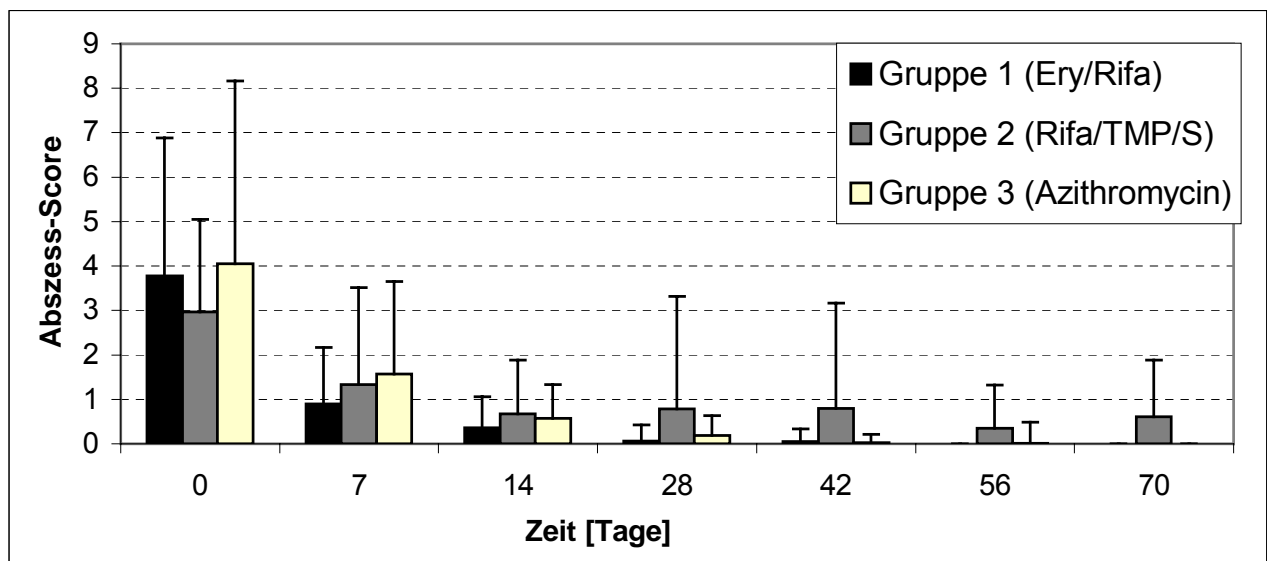
Abb. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der Abszessanzahl während der Therapie

4.4.4 Verlauf der Tiefe der Abszesse (Abszess-Score) unter Therapie

Um die Schwere der Erkrankung besser beurteilen zu können, wurde neben der Anzahl der Abszesse auch deren Tiefe berücksichtigt. Die Werte aller Abszessstiefen eines Tieres an einem Untersuchungstag wurden zum Abszess-Score addiert. In den ersten 14 Tagen nach Therapiebeginn geht der Abszess-Score bei allen drei Gruppen gleichermaßen zurück. Im weiteren Verlauf der Therapie verkleinert sich der Mittelwert des Abszess-Scores in der ersten und dritten Gruppe weiter, um schließlich nach 56 Tagen auf null zurückzugehen. Der Mittelwert der Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) bleibt ab Tag 14 konstant erhöht.

Die Signifikanzen sind ähnlich verteilt wie bei der Abszessanzahl. Schwach signifikante Unterschiede existieren zwischen den Gruppen 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) an Tag 28 (p

= 0,045) und an Tag 56 ($p = 0,031$). An Tag 70 unterscheiden sich sowohl Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) als auch Gruppe 3 (Azithromycin) signifikant von Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) ($p = 0,02$). Zwischen Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und Gruppe 3 (Azithromycin) konnten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede beobachtet werden. Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „Abszess-Score“ während der Therapie sind für die drei Therapiegruppen in Abbildung 14 vergleichend dargestellt.



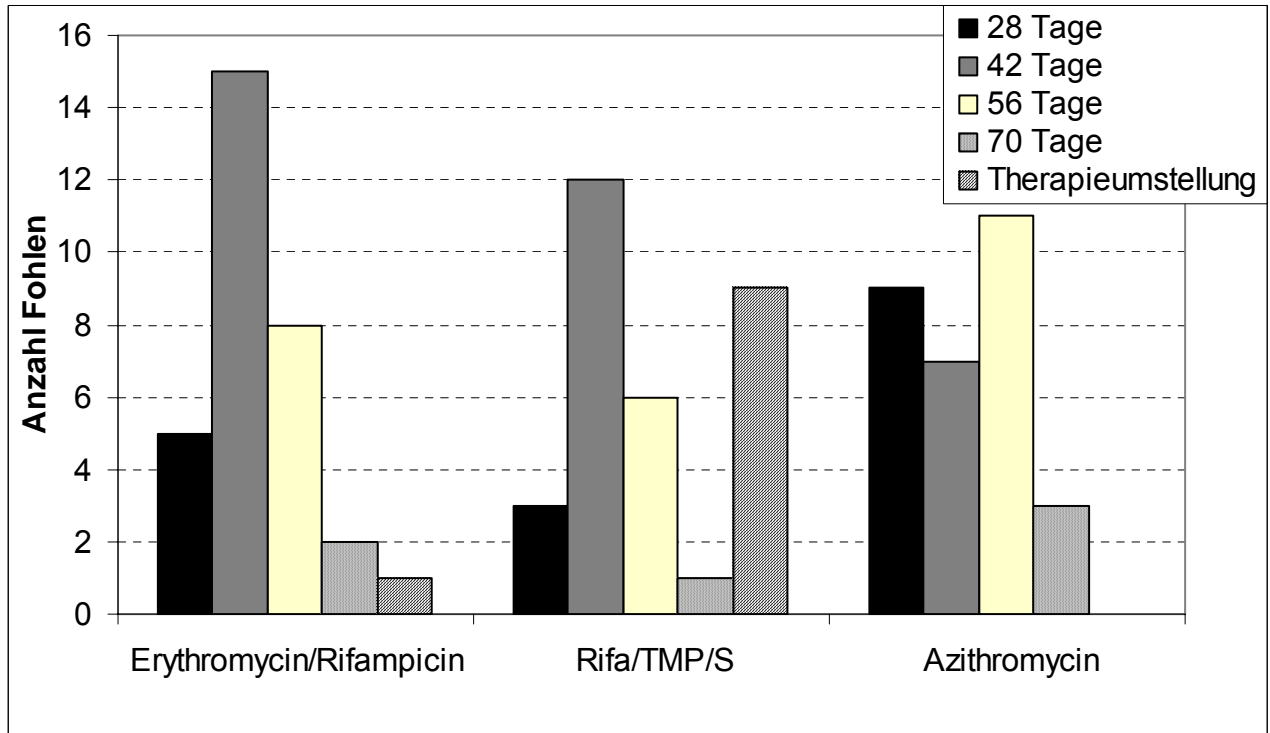
(Ery/Rifa = Erythromycin/Rifampicin; Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

Abb. 14: Mittelwerte und Standardabweichungen des Abszess-Scores während der Therapie

4.5. Dauer der Therapie

4.5.1 Vergleich der Therapiedauer unter den drei Probandengruppen

In jeder Gruppe liegt die kürzeste Behandlungsdauer bei 28, die längste bei 70 Tagen.



(Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/ Sulfadiazin)

Abb. 15: Verteilung der Therapiedauer in den drei Therapiegruppen sowie Anzahl der Fohlen, deren Therapie umgestellt werden musste

Die Therapielängen der Gruppen 1 (Erythromycin/Rifampicin) (Mittelwert 46,9 Tage \pm 11,8) und 3 (Azithromycin) (Mittelwert 45,5 \pm 13,9) können gut miteinander verglichen werden, es liegen hier keine signifikanten Unterschiede vor. Der Vergleich mit den Behandlungszeiten der Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) ist schwierig, da 9 Tiere im Verlauf der Therapie aus der Studie genommen und mit einem anderen Antibiotikum behandelt werden mussten, um ihr Überleben zu gewährleisten (siehe 4.7 Therapieabbruch). Die Therapiedauer der restlichen 22 Fohlen aus Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) beträgt im Mittel 44 \pm 10,3 Tage und weist so ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf. Die Therapiedauer in den drei Therapiegruppen sowie die Anzahl der Fohlen, deren Therapie umgestellt werden musste, ist der Abbildung 15 zu entnehmen.

4.5.2 Korrelation der Therapiedauer mit dem Erkrankungsalter

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Homogenitätstest wurde eine signifikante schwach negative Korrelation (Korrelationskoeffizient $-0,41666$) zwischen dem Erkrankungsalter und der Behandlungsdauer nachgewiesen (Abb. 20).

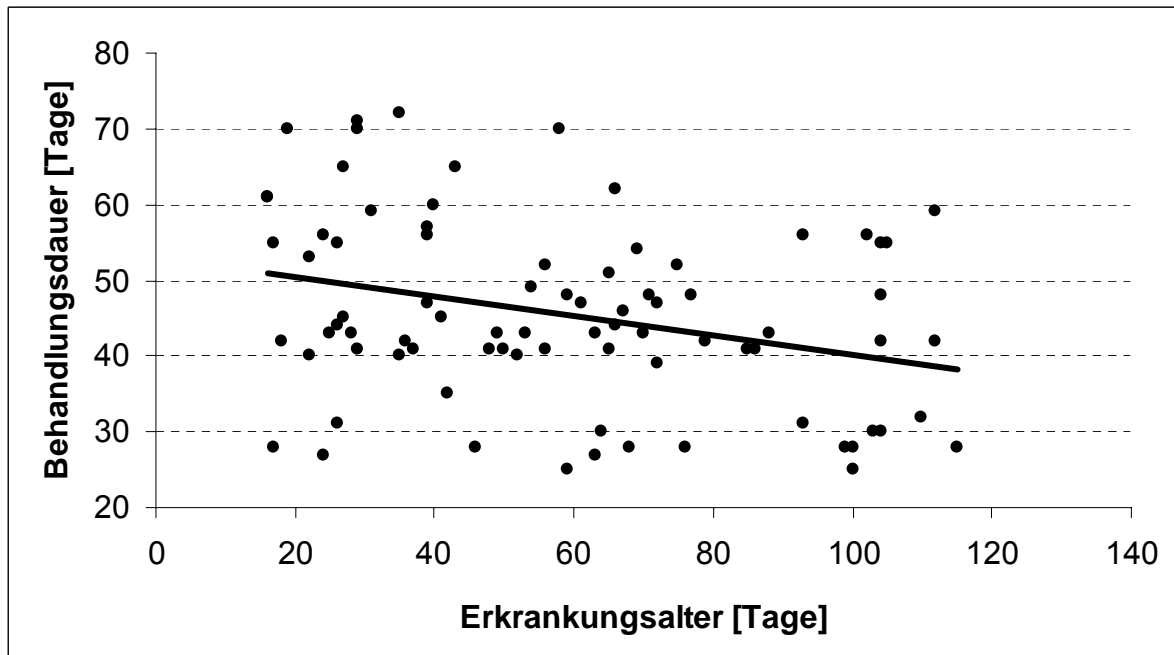


Abb. 16: Korrelation von Erkrankungsalter und Therapiedauer

4.6 Rezidive nach Absetzen der Therapie

Die Fohlen wurden bis zum Alter von vier Monaten bzw. noch mindestens dreimal nach Therapieende wöchentlich untersucht, um mögliche Rezidive früh zu erkennen. In Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) fiel ein Fohlen (Fohlennummer 3) 25 Tage nach Behandlungsende erneut mit klinischen Symptomen einer Lungenerkrankung auf. Sieben Fohlen aus Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) entwickelten ein Rezidiv und mussten erneut therapiert werden (siehe Tab. 7).

Die Zeit, nach der die Fohlen aus Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) erneut auffielen, betrug im Mittel $15,1 \pm 9,7$ Tage.

Tab. 7: Nummer und Gruppenzugehörigkeit der Fohlen mit Rezidiven und Zeitpunkt der erneuten Erkrankung

(Gruppe 1 = Erythromycin/Rifampicin; Gruppe 2 = Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

Fohlennummer	Gruppe	Rezidiv nach x Tagen
3	1	25
34	2	11
41	2	7
42	2	29
48	2	13
49	2	2
53	2	21
57	2	23

Im Gruppenvergleich lässt sich kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate zwischen den Gruppen 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 3 (Azithromycin) nachweisen. Obwohl in die Studie eingegriffen wurde, indem neun Tiere aus Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) auf eine andere Therapie umgestellt werden mussten und damit für das Merkmal „Rezidiv“ aus der Studie ausschieden, unterscheidet sich die Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) sowohl signifikant von Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) ($p = 0,007$) als auch signifikant von Gruppe 3 (Azithromycin) ($p = 0,001$).

4.7 Therapieabbruch

Bei einem Fohlen aus Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und bei neun Fohlen aus Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) verschlechterte sich der Zustand unter der Therapie so dramatisch, dass die jeweilige Therapie abgebrochen werden musste. Die Fohlen wurden mit Azithromycin weiterbehandelt, um ihr Überleben zu sichern.

Die Ursache des Therapieabbruchs bei den einzelnen Fohlen und die Behandlungsdauer mit der ursprünglichen Antibiotika-Kombination, nach der die Therapieumstellung erforderlich war, ist der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tab. 8: Nummer und Gruppenzugehörigkeit der Fohlen mit Therapieumstellung sowie Zeitpunkt und Grund

(Gruppe 1 = Erythromycin/Rifampicin; Gruppe 2 = Rifampicin/Trimethoprim/

Sulfadiazin)

Fohlennummer	Gruppe	Tag der Therapie	Grund
16	1	44	Erneute Abszessbildung unter der Therapie
33	2	53	Erneute Abszessbildung unter der Therapie
37	2	47	Anstieg des klinischen Scores auf 7 Punkte
40	2	62	Anstieg des klinischen Scores auf 5 Punkte und erneute Abszessbildung unter der Therapie
43	2	28	Anstieg des klinischen Scores auf 9 Punkte und keine Rückbildung der Abszesse feststellbar
46	2	40	Anstieg des klinischen Scores auf 8 Punkte und erneute hgr. Abszessbildung unter der Therapie
50	2	40	Erneute Abszessbildung unter der Therapie
58	2	70	Erneute Abszessbildung unter der Therapie
59	2	46	Anstieg des klinischen Scores auf 9 Punkte
60	2	50	Keine Rückbildung der Abszesse feststellbar

Somit lässt sich feststellen, dass im Vergleich zu Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und Gruppe 3 (Azithromycin) in Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) signifikant mehr Therapieumstellungen vorgenommen werden mussten. Zwischen den Gruppen 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 3 (Azithromycin) gibt es dagegen keine signifikanten Unterschiede.

4.8 Auftreten von Nebenwirkungen

4.8.1 Durchfall bei Fohlen

Bei insgesamt acht Fohlen konnte eine Veränderung der Kotkonsistenz festgestellt werden. Dabei zeigten fünf Tiere (vier Fohlen aus Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und ein Fohlen aus Gruppe 3 (Azithromycin)) geringgradigen Durchfall mit weichem Kot ohne Störung des Allgemeinbefindens.

Tab. 9: Nummer und Gruppenzugehörigkeit der Fohlen mit Durchfall sowie Grad und Zeitpunkt des Auftretens nach Beginn der Therapie
(Gruppe 1 = Erythromycin/Rifampicin; Gruppe 3 =Azithromycin)

Fohlennummer	Gruppe	Grad des Durchfalls	Tage nach Behandlungsbeginn
3	1	geringgradig	4
11	1	geringgradig	3
12	1	mittelgradig	5
17	1	mittelgradig	3
18	1	geringgradig	1
26	1	mittelgradig	5
27	1	geringgradig	5
90	3	geringgradig	1

Drei Fohlen aus Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) litten an mittelgradigem Durchfall mit dünnbreiigem bis wässrigem Kot ohne Störung des Allgemeinbefindens. Bei allen Tieren trat der Durchfall in den ersten fünf Behandlungstagen auf (siehe Tab. 9). In Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) wurde bei keinem Fohlen Durchfall während der Therapie beobachtet.

4.8.2 Durchfall bei Mutterstuten, deren Fohlen behandelt wurden

Bei keiner der Mutterstuten, deren Fohlen in dieser Studie mit Antibiotika behandelt wurde, konnten gastrointestinale Störungen in Form von Kolik oder Durchfall festgestellt werden.

4.8.3 Sonstige Nebenwirkungen

Das Fohlen mit der Nummer 86 (Gruppe 3, Azithromycin) zeigte ca. fünf Stunden nach der ersten oralen Azithromycingabe starkes Schwitzen am ganzen Körper bei einer Körpertemperatur von 38,7°C und einer Herzfrequenz von 65 Schlägen in der Minute. Diese Beobachtung wurde als Folge der Azithromycingabe aufgefasst, da sich bei dem Fohlen weder Anzeichen von Aufregung oder starker körperlicher Belastung durch Bewegung noch Anzeichen einer Kolik feststellen ließen.

4.9 Ergebnisse der Kostenberechnung

Grundlage der Kalkulationen sind die in der Roten Liste[®] bzw. Barsoi Liste[®] 2003 angegebenen Kosten der in dieser Studie eingesetzten Antibiotika. Bei allen in dieser Studie verwendeten Präparaten handelt es sich um die kostengünstigsten Alternativen der jeweils angebotenen Medikamente. Die Kosten der Medikamente

zur unterstützenden Therapie wurden nicht berücksichtigt, da sie bei allen drei Therapieprotokollen gleich waren. In Tabelle 10 sind die Kosten der einzelnen antibiotischen Komponenten aufgeführt.

Tab. 10: Kosten der einzelnen Komponenten der antibiotischen Therapie

Medikament	Einheit	Dosis (Wirkstoff/kg)	Kosten pro Einheit
Rifampicin	600 mg Dragée	9 mg/kg	3,26 €/Dragée
Erythromycin	1 kg Packung (= 100 g Erythromycin)	35 mg/kg	34,80 €/Packung
Trimethoprim/ Sulfadiazin	1 kg Packung (=100 g Trimethoprim, 500 g Sulfadiazin)	15 mg/kg	22,31 €/Packung
Azithromycin	250 mg Filmpille	10 mg/kg	4,34 €/Tablette

Die Therapie mit Azithromycin ist fast doppelt so teuer wie die Therapie mit Rifampicin in Kombination mit Trimethoprim/Sulfadiazin und über 100 € teurer als die Standardtherapie mit Erythromycin und Rifampicin (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Kosten der drei verschiedenen antibiotischen Therapien/100kg

(Ery/Rifa = Erythromycin/Rifampicin; Rifa/TMP/S = Rifampicin/Trimethoprim/
Sulfadiazin)

Therapie	Kosten pro Dosis	Kosten pro Tag	Kosten pro 30 Tage
Gruppe 1 (Ery/Rifa)	4,48 €	13,44 €	403,20 €
Gruppe 2 (Rifa/TMP/S)	4,95 €	9,90 €	297,00 €
Gruppe 3 (Azithromycin)	17,36 €	17,36 €	520,80 €

5 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurden 92 an einer abszedierenden, durch *Rhodococcus equi* verursachten Pneumonie erkrankte Fohlen klinisch, sonographisch und labordiagnostisch untersucht und mit drei verschiedenen Antibiotika bzw. Antibiotikakombinationen (Erythromycin/Rifampicin, Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin und Azithromycin) behandelt.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit der Therapie-Protokolle in Hinblick auf Therapieerfolg und Therapiedauer unter Berücksichtigung des Auftretens etwaiger Nebenwirkungen zu beurteilen. Auch wirtschaftliche Aspekte sollten bewertet sowie eventuelle Unterschiede hinsichtlich der Wirkungen auf den klinischen, labordiagnostischen und sonographischen Verlauf der Erkrankung festgestellt und beschrieben werden.

5.1 Patientenmaterial

Zur Prüfung verschiedener Medikamente auf ihre Wirksamkeit *in vivo* ist auf die Vergleichbarkeit des Patientenmaterials zu achten. Mit der in dieser Studie verwendeten Tierzahl von je 31 (Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) bzw. 30 Fohlen (Gruppe 3, Azithromycin) ist eine aussagekräftige Gruppengröße gewählt worden. Die Tiere wurden alle auf einem Betrieb gehalten, auf dem sie im Zeitraum von Januar bis Juni 2003 auch geboren worden sind. Bis auf vier in Strohboxen aufgestallte Fohlen wurden alle erkrankten Fohlen unter vergleichbaren Bedingungen in Laufställen in Gruppen gehalten. Die Fohlen waren zusammen mit ihren Mutterstuten aufgestallt. Lediglich zwei einzeln in Boxen gehaltene Fohlen waren aus Krankheitsgründen der Stuten frühzeitig abgesetzt worden und wurden mit Milchaustauscher gefüttert. Aufgrund der geringen Anzahl anders gehaltener Fohlen wird das Ergebnis durch den Faktor „Haltung“ nicht beeinflusst.

Die Tiere aus den verschiedenen Gruppen wurden alle im Zeitraum von Mitte März bis September 2003 untersucht und behandelt, so dass die jahreszeitlich unterschiedliche Witterung keinen störenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf und somit auf die Ergebnisse dieser Studie nehmen konnte.

In Hinblick auf das mittlere Erkrankungsalter der Fohlen in den drei Gruppen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dies ist insofern für die Vergleichbarkeit von Bedeutung, als dass sich in dieser Studie eine signifikante schwach negative Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter und der Therapiedauer aufzeigen ließ.

Die Schwere der Erkrankung wurde aufgrund der klinischen Symptome, der Leukozytenzahl im Blut sowie der Anzahl und der Tiefe der im Ultraschall darstellbaren Abszesse beurteilt. Die Therapiegruppen in dieser Studie unterschieden sich im Mittel dieser Parameter zum Beginn der Therapie nicht signifikant. Zwar waren die einzelnen Fohlen unterschiedlich schwer erkrankt, die Verteilung in den drei Gruppen wies dagegen keine signifikanten Unterschiede auf.

Aufgrund der homogenen Gruppen und der Ausschaltung eventueller Störfaktoren wie Haltung oder Witterung können die Therapieprotokolle in dieser Arbeit gut miteinander verglichen werden.

5.2 Verabreichung und Dosierung

5.2.1 Rifampicin in Kombination mit Erythromycin

Die Fohlen der ersten Gruppe erhielten dreimal täglich alle acht Stunden (7:00, 15:00, 23:00) Rifampicin (6 mg/kg KM, Rifa[®] 600, Grünenthal, Aachen) in Kombination mit Erythromycin (35 mg/kg KM, Erythrocinthiocyanat 10%, bela-pharm, Vechta). Von PRESCOTT und SWEENEY (1985) wurde eine Rifampicindosierung von 10 mg/kg per os empfohlen, HILLIDGE (1987) und SWEENEY et al. (1987) hielten eine orale Dosis von 5 mg/kg zweimal täglich für ausreichend. Da in der

vorliegenden Studie die Fohlen dreimal täglich mit Erythromycin behandelt wurden und aus Praktikabilitätsgründen beide Medikamente zusammen appliziert wurden, erfolgte die Rifampicingabe ebenfalls dreimal täglich in der niedrigeren Dosierung. Es ist davon auszugehen, dass in dem hier ausgewählten Protokoll eine ausreichend hohe Serum- bzw. Gewebekonzentration von Rifampicin erreicht wurde.

Für Erythromycin werden in der Literatur verschiedene Dosierungsintervalle empfohlen. PRESCOTT und SWEENEY (1985) schlagen eine Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht Erythromycin-Estolat per os alle sechs Stunden vor. HILLIDGE (1987) und ebenso LAKRITZ und WILSON (2002) halten die orale Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht Erythromycin-Estolat oder –Ethylsuccinat alle acht bis zwölf Stunden für ausreichend. Der Versuch einer höheren Dosierung (37,5 mg/kg) mit einem längeren Dosierungsintervall (alle zwölf Stunden) von EWING et al. (1994) zeigte zwar, dass für die Wachstumshemmung von *Rhodococcus equi* ausreichend hohe Serumkonzentrationen erreicht werden können, es liegen aber noch keine Erfahrungen in der Behandlung der Rhodococcose mit diesem Therapieregime vor. Daher ist die zweimal tägliche Erythromycin-Gabe in der vorliegenden Studie nicht angewandt worden.

Ebenfalls keine Untersuchungen liegen über die Bioverfügbarkeit oder Absorptionsrate des hier eingesetzten Erythromycinthiocyanats bei Pferden bzw. Fohlen vor, weshalb eine insgesamt höhere Erythromycindosis von 35 mg/kg zum Einsatz kam.

Aus Gründen der Praktikabilität erfolgte die Verabreichung alle acht Stunden.

Erythrocinthiocyanat 10% (bela-pharm, Vechta) wurde eingesetzt, da es für lebensmittelliefernde Tiere (Rinder, Hühner) zugelassen ist und so aufgrund des Therapienotstandes umgewidmet werden konnte. Darüber hinaus ist dieses Präparat kostengünstiger als die in der Humanmedizin eingesetzten Erythromycinester (Erythromycin-Estolat oder –Ethylsuccinat).

Die Verabreichung der Medikamente gestaltete sich in dieser Gruppe als relativ schwierig und zeitaufwendig, da den Fohlen eine relativ große Menge (55ml für 100kg) mit Hilfe einer Spritze oral eingegeben werden musste. Obwohl Glukose in der Mischung enthalten war, konnte der sehr bittere Geschmack des Erythromycins

nicht überdeckt werden, was bei der Applikation bei den Fohlen z. T. starke Abwehrbewegungen hervorrief. Außerdem wurde von einigen Fohlen ein Teil der Medikamente nur schlecht abgeschluckt, wodurch die Kontamination des Stalls mit Erythromycin und damit die Gefahr der akzidentiellen Erythromycinaufnahme durch die Mutterstuten erhöht wurde. Durch den Einsatz von höher konzentrierten Erythromycinpräparaten könnte die einzugebende Menge reduziert und die Akzeptanz bei den Fohlen gesteigert werden.

5.2.2 Rifampicin in Kombination mit Trimethoprim/Sulfadiazin

Den Fohlen der Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) wurde zweimal täglich (7:00, 19:00) Rifampicin (9 mg/kg KM , Rifa[®] 600, Grünenthal, Aachen) in Kombination mit Trimethoprim/Sulfadiazin (15 mg/kg Körpergewicht, Antastmon[®], bela-pharm, Vechta) oral verabreicht.

Die Auswahl der Rifampicindosierung orientierte sich an der Empfehlung von PRESCOTT und SWEENEY (1985). Die Fohlen der Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) erhielten folglich die gleiche Rifampicinmenge pro Tag (3 Dragées à 600mg/100kg/Tag) verteilt auf zwei (Gruppe 2, Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) bzw. drei Dosen (Gruppe 1, Erythromycin/Rifampicin).

Als zweite antibiotische Komponente in dieser Therapiegruppe wurde Trimethoprim/Sulfadiazin aufgrund der guten oralen Bioverfügbarkeit (VAN DUIJKEREN et al., 1994b; VAN DUIJKEREN et al., 1995) und den wenigen zu erwartenden gastrointestinalen Nebenwirkungen (WHITE u. PRIOR, 1982; ENSINK et al., 1996; GUSTAFFSON et al., 1999) verwendet. Darüber hinaus spielten die niedrigen Kosten eine Rolle bei der Auswahl.

FEY und SCHMID (1995) sowie BARTON und FULTON (1980) fanden zwar viele *Rhodococcus equi* Stämme, die resistent gegenüber Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen waren. Die bei den Fohlen in der vorliegenden Studie isolierten Keime waren im Resistenztest dagegen alle sensibel gegenüber

Trimethoprim/Sulfadiazin, was mit der Beobachtung überwiegend sensibler Stämme von SWEENEY et al. (1987) übereinstimmt.

MORGAN und WHITE (1983) sowie PRESCOTT und SWEENEY (1985) bemerkten, dass mit der Standarddosierung von 15 mg/kg zweimal täglich keine gegen *Rhodococcus equi* wirksame Plasmakonzentration zu erreichen sei, und WILSON (1992b) und VAN DUIJKEREN et al. (1995) forderten den Einsatz hoher Dosen von 30 mg/kg alle zwölf oder sogar acht Stunden bei der Behandlung von *Rhodococcus equi*-Pneumonien in frühen Stadien. Trotzdem wurde die auch vom Hersteller angegebene Dosierung von 15 mg/kg zwei mal täglich gewählt, da gleichzeitig die Verabreichung von Rifampicin erfolgte, das zusammen mit Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen *in vitro* synergistische Effekte zeigt (KERRY et al., 1994). Die niedrigeren Dosierungen von Trimethoprim/Sulfadiazin, die in dieser Studie eingesetzt worden sind, müssen bei der Auswertung berücksichtigt werden, und für weitere Untersuchungen werden Dosen von 30 mg/kg zweimal täglich vorgeschlagen.

Die bei der Applikation der Medikamente in Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) beobachteten Schwierigkeiten konnten in dieser Gruppe nicht festgestellt werden, was auf die geringere Menge (20 ml für 100kg) und den nicht ganz so bitteren Geschmack der Medikamente zurückgeführt wird.

5.2.3 Azithromycin

Über die Wirksamkeit von Azithromycin bei der Behandlung von *Rhodococcus equi*-Pneumonien bei Fohlen liegen bis jetzt noch keine *in vivo* Untersuchungen vor. Es wird aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften und seines Wirkungsspektrums von JACKS et al. (2001), DAVIS et al. (2002), LAKRITZ und WILSON (2002) sowie HOLDSTOCK (2003) für die Therapie vorgeschlagen. Aufgrund der Dosierungsempfehlung dieser Autoren erhielten die Fohlen der Gruppe 3 (Azithromycin) als einzige antibiotische Komponente Azithromycin einmal täglich (15:00) oral (10 mg/kg KM, Zithromax[®], Pfizer, Karlsruhe). Ob ein kombinierter

Einsatz zusammen mit Rifampicin nötig ist, um das Risiko chromosomenvermittelter Resistenzentwicklung zu senken, muss in weiteren Studien untersucht werden. Die in dieser Studie isolierten Keime waren vollständig sensibel für Azithromycin, es ließ sich im Laufe der Untersuchungszeit aber ein Anstieg der MHK-Werte feststellen (siehe MEYER-HAMME, 2004).

Für weitere Studien wird darüber hinaus das Therapiekonzept empfohlen, das anhand der für Azithromycin ermittelten pharmakokinetischen Daten beim Fohlen von JACKS et al. (2001) ausgearbeitet wurde. Hiernach soll an den ersten fünf Tagen eine tägliche Behandlung und anschließend eine Behandlung in Abständen von 48 Stunden durchgeführt werden. Dieses Therapieprotokoll ist sowohl aus zeit- wie auch aus kostentechnischen Gründen sehr interessant.

Die Akzeptanz des zusammen mit Glukose verabreichten Azithromycins war bei den meisten Fohlen sehr hoch, und ein großer Teil der Probandengruppe nahm das Medikament (15 ml für 100 kg) freiwillig.

5.3 Behandlungserfolg

Alle erkrankten Tiere aus Gruppe 3 (Azithromycin) konnten nach einer mittleren Behandlungsdauer von sechseinhalb Wochen (45,5 Tage) als gesund bezeichnet werden. Zwischen der mittleren Behandlungsdauer der Tiere der Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) (46,9 Tage) und der Gruppe 3 (Azithromycin) existiert somit kein signifikanter Unterschied. Ein Tier aus der ersten Gruppe (Erythromycin/Rifampicin) wurde allerdings nach 44 Tagen auf Azithromycin umgestellt und konnte somit bei der Bewertung der Behandlungszeiten nicht berücksichtigt werden, wodurch das Ergebnis aber nicht beeinflusst wird. Bei diesem Tier (Fohlennummer 16) hatten sich unter der Therapie neue Abszesse gebildet.

Ähnliche Verschlechterungen des klinischen und sonographischen Bildes konnten bei neun Tieren der Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) festgestellt werden (siehe Tab. 7). Da es sich bei den Fohlen nicht um Versuchstiere handelte, musste die Therapie umgestellt werden, um das Überleben der Tiere nicht unnötig zu gefährden. Somit ist allerdings die Vergleichbarkeit der Behandlungszeiten mit denen

der Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 3 (Azithromycin) nicht mehr gegeben, da die im Verlauf der Therapie hochgradig erkrankten Tiere, bei denen eine Therapieumstellung vorgenommen werden musste, signifikante Unterschiede hätten liefern können.

Ob die Verschlechterung des klinischen Bildes auf der Resistenzentwicklung des krankheitsverursachenden Rhodokokken-Stammes oder auf einer Superinfektion mit einem weiteren Erreger begründet war, hätte durch Entnahme einer Tracheobronchialsekretprobe und kulturellem Nachweis geprüft werden können. Da das Ergebnis allerdings keinen Einfluss auf die Bewertung der Wirksamkeit gehabt hätte, wurde ein Nachweis bzw. Resistenztest aus Zeit- und Kostengründen in dieser Untersuchung nicht durchgeführt.

Obwohl während der Studie einige Fohlen der Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) auf ein anderes Antibiotikum umgestellt wurden, konnte ein signifikanter Unterschied auch in Hinblick auf die Rezidivrate zwischen der Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin), aus der sieben Fohlen erneut erkrankten, und den Gruppen 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 3 (Azithromycin) festgestellt werden, bei denen lediglich ein Fohlen aus Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) wieder klinische Symptome zeigte. Auch CHAFFIN et al. (1995) berichteten von einem Rezidiv bei einem Fohlen nach vierwöchiger Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Behandlung (15 mg/kg alle 12 Stunden).

Die benötigten Therapiedauern von vier bis zehn Wochen stimmen mit den Angaben von HILLIDGE (1987) überein. Insgesamt ist die mittlere Behandlungsdauer mit sechseinhalb Wochen relativ kurz, verglichen mit den von PRESCOTT und SWEENEY (1985) beschriebenen bis zu fünf Monaten dauernden Behandlungen. Das kann damit erklärt werden, dass die Erkrankungen der Fohlen in der vorliegenden Studie durch die regelmäßigen wöchentlichen klinischen und labordiagnostischen Untersuchungen bereits in frühen Krankheitsstadien erkannt und behandelt wurden. Eine Verkürzung der Behandlungsdauer durch früh einsetzende

Therapie wurde auch von GIGUÈRE und PRESCOTT (1997) sowie COHEN et al. (2000, 2002) beschrieben.

Die signifikante schwach negative Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter und der erforderlichen Therapiedauer, die sich in dieser Studie nachweisen ließ, wird auf die allmähliche Ausbildung des eigenen Immunsystems des Fohlens mit steigendem Alter zurückgeführt. Die von YAGER (1987), TAKAI et al. (1995a) und AINSWORTH (1999) aufgezeigte Tatsache, dass generell nur Fohlen in dem Alter erkranken, in das auch die immunologische Lücke fällt und Pferde ab ca. neun Monaten praktisch resistent gegen eine durch *Rhodococcus equi* hervorgerufene Erkrankung sind (es sei denn, sie sind immunsupprimiert), spricht ebenfalls dafür, dass ältere Fohlen weniger schwer erkranken, was sich wiederum in kürzeren Behandlungszeiten widerspiegelt.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Jahreszeiten (Winter, Frühling, Sommer), in denen die Fohlen geboren wurden bzw. einer jahreszeitlich unterschiedlich hohen Keimexposition und der Erkrankungsdauer festgestellt werden.

In Bezug auf die in dieser Studie beobachteten Nebenwirkungen kann festgestellt werden, dass in der Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) erwartungsgemäß keine Nebenwirkungen nachweisbar waren. Die in der Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) festgestellten Veränderungen in der Kotkonsistenz bei sieben Fohlen in den ersten fünf Therapietagen entsprechen den von GIGUÈRE und PRESCOTT (1997) sowie AINSWORTH (1999) beschriebenen möglichen Veränderungen bei Erythromycingabe an Fohlen. Der Durchfall war selbstlimitierend, und bei keinem Fohlen konnte eine Störung des Allgemeinbefindens diagnostiziert werden, die einen Therapieabbruch nötig gemacht hätte. Eine von TRAUB-DARGATZ et al. (1996), CHAFFIN et al. (1997), STRATTON-PHELPS et al. (2000) sowie LAKRITZ und WILSON (2002) beschriebene Hyperthermie nach Erythromycinapplikation konnte nicht beobachtet werden, wohl aber bei einem Fohlen nach der ersten Behandlung mit Azithromycin. Bei weiteren Studien über die

Azithromycinanwendung beim Fohlen muss dieser Tatsache besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Außer einem Fall von geringgradigem Durchfall traten beim Einsatz von Azithromycin keine weiteren Nebenwirkungen auf. Diese Beobachtung deckt sich mit den Erfahrungen von JACKS et al. (2001) und DAVIS et al. (2002).

Die von GIGUÈRE und PRESCOTT (1997) beschriebene Rotfärbung von Körperflüssigkeiten bei der Anwendung von Rifampicin konnte bei keinem Tier der Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) und 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) nachgewiesen werden.

Ebenfalls konnte bei keiner Stute, deren Fohlen mit Erythromycin behandelt wurde, Durchfall oder Colitis festgestellt werden, wie sie von GUSTAFSSON et al. (1997) und BÅVERUD et al. (1998) bei in schwedischen Tierkliniken eingestellten Mutterstuten beschrieben wurden. Das Ausbleiben dieser lebensbedrohlichen Nebenwirkung kann zum einen mit der Tatsache erklärt werden, dass die Stuten mit ihren Fohlen nicht hospitalisiert waren und somit der Keimdruck von Colitis-
verursachenden Erregern nicht in dem Maße vorhanden war, wie er häufig in Tierkliniken vorhanden ist. Zum anderen spielt eventuell die Haltung in geräumigen Laufställen eine Rolle, da z. B. mit Erythromycin kontaminiertes Stroh oder der Erythromycin enthaltene Fohlenkot großflächiger verteilt und damit eine Aufnahme unwahrscheinlicher wird.

5.4 Untersuchungen

Um die erkrankten Fohlen möglichst frühzeitig zu erkennen, wurde ein Screeningsystem angewandt, das Vorschläge zur Früherkennung der Rhodococcose beim Fohlen von COHEN et al. (2000, 2002) berücksichtigt. Das Screening bestand aus wöchentlicher klinischer Untersuchung und Bestimmung der Leukozytenzahl im Blut. War das untersuchte Fohlen in mindestens einem der Parameter auffällig, wurde eine Sonographie der Lunge durchgeführt. Wenn dadurch Abszesse oder andere hochgradige pneumonische Veränderungen der Lunge dargestellt werden

konnten, wurde eine Tracheobronchialsekret-Probe zum Erregernachweis entnommen.

5.4.1 Klinische und labordiagnostische Untersuchungen

Bei der klinischen Untersuchung der erkrankten Fohlen, wie sie von COHEN et al. (2000, 2002) vorgeschlagen wurde, waren bei allen außer bei drei Fohlen relativ unspezifische klinische Symptome einer respiratorischen Erkrankung wie verschärfte Atemgeräusche, Husten oder Nasenausfluss festzustellen. Dass vor allem die Auskultation der Lunge keine zuverlässigen Hinweise auf eine *Rhodococcus equi*-Pneumonie liefert, stimmt mit den Beobachtungen sowohl von MARTENS et al. (1982) als auch von FALCON et al. (1985) überein.

Zwei Drittel aller Fohlen wiesen am Tag der Diagnosestellung eine Leukozytose mit Werten über $12 \times 10^9/l$ Leukozyten im Blut auf. Auch SMITH und ROBINSON (1981), FALCON et al. (1985) sowie SWEENEY et al. (1987) stellten bei den meisten an *Rhodococcus equi* erkrankten Fohlen eine Erhöhung der Leukozytenzahl im Blut fest. Daneben erwähnten sie das Auftreten einer Hyperfibrinogenämie. Ob die Fibrinogenbestimmung im Blut als Parameter zur Früherkennung von *Rhodococcus equi*-Pneumonien geeignet ist, bleibt weiteren Untersuchungen überlassen (siehe ALTHAUS, 2004).

Da die Problematik der Rhodokokken-Pneumonien bei Fohlen auf dem Betrieb, auf dem die Studie durchgeführt wurde, bekannt war, ließen diese relativ unspezifischen Veränderungen eine erste Verdachtsdiagnose zu, die durch weiterführende Untersuchungen verifiziert werden sollte.

In den Gruppen 1 und 3 ließen sich keine signifikant unterschiedlichen Wirkungen der beiden verschiedenen Antibiotika auf den klinischen Verlauf feststellen. Bei der Gruppe 2 (Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) waren dagegen während des gesamten Untersuchungszeitraumes vermehrt klinische Symptome nachweisbar.

Auf den Verlauf der Leukozytenzahl im Blut haben die drei Therapien keinen erkennbar unterschiedlichen Einfluss.

5.4.2 Sonographische Untersuchungen

Der Einsatz der Sonographie zur Früherkennung wird von COHEN et al. (2000) dem Einsatz der Radiologie vorgezogen, weil sie sensibler sein könnte. Da die sonographische Untersuchung zur Therapiekontrolle ebenso gut wie das Röntgen herangezogen werden kann (GIGUÈRE u. PRESCOTT, 1997), keine Strahlenbelastung verursacht und in der vorliegenden Studie besser durchführbar war, wurde die Sonographie zur weiteren Diagnostik und Verlaufskontrolle verwendet.

Bei 89 von 92 Fohlen der hier vorliegenden Studie konnten pleuranahe Abszesse nachgewiesen werden. Bei den drei Fohlen, bei denen im Ultraschallbild keine Abszesse gefunden werden konnten, hätte eine röntgenologische Thoraxuntersuchung eventuell von Lungengewebe überdeckte Abszesse darstellen können. Ein Vergleich von sonographischen und röntgenologischen Befunden bei *Rhodococcus equi*-Pneumonien könnte in weiteren Untersuchungen vorgenommen werden.

In die sonographische Beurteilung der Schwere der Erkrankung geht neben der Anzahl der Abszesse die Summe der gemessenen Tiefen der Abszesse ein. Somit kann ein Fohlen, bei dem ein einzelner Abszess mit einem großen Durchmesser dargestellt werden konnte, besser mit einem Fohlen mit mehreren kleinen nachweisbaren Abszessen und *vice versa* verglichen werden.

Durch den Einsatz von Azithromycin in Gruppe 3 (Azithromycin) lässt sich keine schnellere Verkleinerung oder Rückbildung der Abszesse erreichen als bei der Anwendung von Erythromycin/Rifampicin in Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin). Lediglich in der zweiten Gruppe, in der Rifampicin mit Trimethoprim/Sulfadiazin kombiniert wurde, scheint sowohl die Verkleinerung als auch die Rückbildung verzögert zu sein. Diese Tatsache lässt sich mit der Aussage von GIGUÈRE und PRESCOTT (1997) erklären, dass Trimethoprim/Sulfonamide nur eine geringe Aktivität in totem Gewebe sowie gegen intrazelluläre Erreger zeigen und dadurch nicht bei Pneumonien mit Abszessbildung zum Einsatz kommen sollten.

5.4.3 Erregernachweis

Bei insgesamt 61 von 92 Fohlen konnte *Rhodococcus equi* aus dem entnommenen Probenmaterial gewonnen werden, das entspricht 66,3% der untersuchten Fohlen. Ähnliche Ergebnisse fanden HILLIDGE (1986) mit 64% und SWEENEY et al. (1987) mit 61% positiven Fohlen. Ein negatives Ergebnis einer kulturellen Anzucht ist bei einem mit *Rhodococcus equi* infizierten Fohlen nicht aussagekräftig. Der Erreger kann eventuell nicht nachgewiesen werden, da er oft intrazellulär zu finden ist (HILLIDGE, 1986; SWEENEY et al., 1987). Ein positives Ergebnis sollte ebenfalls immer im Zusammenhang mit klinischen Erscheinungen bewertet werden, da Fohlen den Keim auch inhalieren und ihn abwehren können, ohne eine Pneumonie zu entwickeln (ARDANS et al., 1986; AINSWORTH, 1999). Die in dieser Studie untersuchten Fohlen wiesen alle neben dem mikrobiologischen Befund einen klinischen, labordiagnostischen und/oder ultrasonographischen Befund auf.

5.5 Ökonomische Beurteilung der drei Therapieprotokolle

Erwartungsgemäß ist die Therapie mit Azithromycin (17,36 € /100 kg /Tag) fast doppelt so teuer wie die Therapie mit Rifampicin in Kombination mit Trimethoprim/Sulfadiazin (9,90 € /100 kg/ Tag) und über 100 € teurer als die Standardtherapie mit Erythromycin und Rifampicin (13,44 € /100 kg /Tag). Zu ähnlichen Kostenverhältnissen kommen auch LAKRITZ und WILSON (2002) bei ihrem Vergleich verschiedener Erythromycinformulierungen mit Azithromycin.

Die kostengünstigste Therapie mit Rifampicin in Kombination mit Trimethoprim/Sulfadiazin ist wegen mangelnder Wirksamkeit nicht zu empfehlen.

Bei der Bewertung der Wirtschaftlichkeit muss neben den Arzneimittelkosten auch der Aufwand der Medikamentenapplikation berücksichtigt werden. In diesem Punkt ist die einmalige Gabe von Azithromycin gegenüber der dreimal täglich erforderlichen Verabreichung von Erythromycin deutlich zu bevorzugen.

Falls sich das von JACKS et al. (2001) vorgeschlagene Therapieregime (fünf Tage Azithromycinapplikation alle 24 Stunden, danach alle 48 Stunden) in weiteren Studien als wirksam erweist, könnte der Behandlungsaufwand noch weiter gesenkt werden. Darüber hinaus belaufen sich die Kosten einer derartigen Therapie für 31 Tage auf 312,48 € /100kg (d. h. 10,08 € /100 kg /Tag) und wäre somit auch finanziell der Therapie mit Erythromycin und Rifampicin deutlich vorzuziehen.

5.6 Schlussfolgerung

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass zur Therapie der Rhodococcose Trimethoprim/Sulfonamide auch in Kombination mit Rifampicin nicht zu empfehlen sind.

Dagegen stellt die Behandlung mit Azithromycin eine sinnvolle Alternative gegenüber der bisher üblichen Standardtherapie mit Erythromycin und Rifampicin dar. Die mit Azithromycin behandelten Fohlen konnten ebenso gut wie die mit Erythromycin und Rifampicin therapierten Fohlen klinisch, labordiagnostisch und ultrasonographisch geheilt werden.

Azithromycin verursacht weniger und nicht so gravierende Nebenwirkungen. Die Anwendung ist wesentlich leichter, da es nur einmal täglich verabreicht werden muss und die Akzeptanz bei den Fohlen im Vergleich mit Erythromycin/Rifampicin erheblich größer ist.

Unter ökonomischen Gesichtspunkten muss allerdings aufgeführt werden, dass die Therapie mit Azithromycin noch kostenintensiver als die ohnehin schon teure Therapie mit Erythromycin und Rifampicin ist. Bei einer Kostenreduktion durch Anwendung des von JACKS et al. (2001) vorgeschlagenen Therapiekonzeptes würde die Therapie mit Azithromycin hingegen wesentlich günstiger bewertet werden.

6 Zusammenfassung

Piltz, Katharina: Vergleichende Behandlung von *Rhodococcus equi*-Pneumonien bei Fohlen mit Azithromycin und Rifampicin in Kombination mit Erythromycin bzw. Trimethoprim/Sulfadiazin

Ziel der vorgelegten Untersuchungen an Fohlen waren Aussagen zur Wirksamkeit der Therapie von *Rhodococcus equi*-Pneumonien mit Azithromycin im Vergleich mit Rifampicin in Kombination mit Erythromycin bzw. Trimethoprim/Sulfadiazin in Hinblick auf Therapieerfolg und Therapiedauer. Dabei interessierten insbesondere eventuelle Unterschiede hinsichtlich der Wirkungen auf den klinischen, labordiagnostischen und sonographischen Verlauf der Erkrankung. Nicht zuletzt waren das Auftreten etwaiger Nebenwirkungen und wirtschaftliche Aspekte von Bedeutung.

Die Untersuchungen wurden an 92 Fohlen auf einem privaten Gestüt in Norddeutschland durchgeführt.

Nach der Diagnosestellung, für die klinische, labordiagnostische, ultrasonographische sowie mikrobiologische Befunde herangezogen wurden, wurden die Fohlen in drei Gruppen unterteilt. Bei den 31 Fohlen der Gruppe 1 (Erythromycin/Rifampicin) erfolgte eine Behandlung mit Rifampicin in Kombination mit Erythromycin. Der zweiten Gruppe gehörten 31 Fohlen an, denen Rifampicin in Kombination mit Trimethoprim/Sulfadiazin verabreicht wurde, die dritte Gruppe umfasste 30 Fohlen, die mit Azithromycin therapiert wurden.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit der drei Therapien wurden die Fohlen jede Woche klinisch untersucht sowie die Leukozytenzahl im Blut ermittelt.

Eine Ultraschalluntersuchung der Lunge wurde an den Tagen 7 und 14 nach Beginn der Therapie durchgeführt. Anschließend wurden die Tiere regelmäßig im Abstand von 14 Tagen bis zum Therapieende sonographisch untersucht. Nach Therapieende erfolgten weitere wöchentliche klinische Untersuchungen, um eventuelle Rezidive aufzudecken.

Im Rahmen dieser Studie ließ sich eine signifikante schwach negative Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter und der Behandlungsdauer aufzeigen.

Das kostengünstigste der drei Therapieprotokolle (Therapie mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) ist aus mehreren Gründen nicht für die Behandlung von *Rhodococcus equi*-Pneumonien zu empfehlen. Der Rückgang der klinischen Symptome und sowohl Rückgang als auch Verkleinerung der Abszesse ist bei der Anwendung dieser Antibiotikakombination im Vergleich zu den anderen Therapien verzögert. Darüber hinaus sind bei der Behandlung mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin signifikant mehr Rezidive aufgetreten und es mussten signifikant mehr Therapieumstellungen vorgenommen werden.

Die Therapie mit Azithromycin stellt dagegen eine gleichwertige Alternative zur Behandlung mit Erythromycin/Rifampicin dar. Es konnten weder signifikante Unterschiede in Bezug auf die Behandlungsdauer, die Rezidivrate und die Anzahl der notwendigen Therapieumstellungen noch auf den Rückgang der klinischen Symptome und der Abszesse festgestellt werden. Bei der Therapie mit Erythromycin/Rifampicin traten signifikant mehr Nebenwirkungen auf als bei der Therapie mit Azithromycin. Die Verwendung von Azithromycin ist zwar kostenintensiver als die Anwendung von Erythromycin/Rifampicin, ist aber durch die nur einmal tägliche Applikation weniger arbeitsaufwendig. Darüber hinaus wird das Azithromycin von den Fohlen wesentlich besser angenommen als Erythromycin/Rifampicin.

7 Summary

Piltz, Katharina: Comparative treatment of pneumonia due to *Rhodococcus equi* in foals with azithromycin, and rifampicin combined with erythromycin or trimethoprim/sulfadiazin.

It is the goal of this study to make a statement on the effectiveness of the use of azithromycin, compared to that of rifampicin combined with either erythromycin or trimethoprim/sulfadiazin, in the treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia, as judged by length and success of therapy. A special interest was given to the possible existence of differences in the effect on the development of the clinical signs, clinical pathology and ultrasonographic examination during the course of infection. Last but not least, the occurrence of side effects and economical aspects were taken into consideration.

The study was conducted on 92 foals in a private stud farm in northern Germany. The diagnosis was made following clinical examination using clinical pathology, ultrasound and microbial culture. The foals were then separated into three groups. The 31 foals of group 1 were treated using rifampicin, in combination with erythromycin. The second group contained 31 foals that were treated with rifampicin combined with trimethoprim/sulfadiazin, and the third was comprised of 30 foals treated with azithromycin.

To judge the effectiveness of the three therapies, foals were clinically examined once a week and their leukocyte count was determined. Ultrasonographic imaging of the lungs was performed on days 7 and 14 after the beginning of treatment. After this, an ultrasound follow-up was performed in 14-day intervals until the end of treatment. Following the end of therapy, weekly clinical examinations were performed to detect recurrence.

In the course of the study, a significant, slightly negative correlation was noted between the age of infection and the length of therapy.

SUMMARY

The most economical of the therapy protocols (rifampicin/trimethoprim/sulfadiazin) was shown not to be recommendable for the treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia for multiple reasons. The alleviation of clinical symptoms as well as the alleviation and decrease in size of the abscesses are slower using this combination of antibiotics as compared to the other therapies. Furthermore, significantly more recurrences were observed and many more adjustments of the therapy had to be performed.

The treatment of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia with azithromycin proved itself to be a therapy of similar value to that with erythromycin/rifampicin. No significant differences were found in the length of therapy, the recurrence rate and the necessary therapy adjustments. This is also true concerning the decrease of clinical symptoms and abscesses. The treatment with erythromycin/rifampicin showed significantly more side effects than the therapy using azithromycin. Although the use of azithromycin is more costly than that of erythromycin/rifampicin, it is less labour-intensive as it only requires administration once daily. Furthermore, the azithromycin was tolerated much better by the foals than erythromycin/rifampicin.

8 Literaturverzeichnis

AINSWORTH, D. (1999):

Rhodococcus infections in foals.

Equine Vet. Educ. 11, 191-198

AINSWORTH, D., K.A. BECK, C.E. BOATWRIGHT, K.A. SNEDDEN u. W.C. REBHUN (1993a):

Lack of residual lung damage in horses in which *Rhodococcus equi*-induced pneumonia had been diagnosed.

Am. J. Vet. Res. 54, 2115-2120

AINSWORTH, D., A.D. WELDON, K.A. BECK u. P.H. ROLAND (1993b):

Recognition of *Pneumocystis carinii* in foals with respiratory distress.

Equine Vet. J. 25, 103-108

AINSWORTH, D., S.W. EICKER, A.E. YEAGER, C.R. SWEENEY, L. VIEL, D. TESAROWSKI, J.P. LAVOIE, A. HOFFMAN, M.R. PARADIS, S.M. REED, H.N. ERB, E. DAVIDOW u. M. NALEVANKO (1998):

Association 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.P. (2004):

Sonographie: eine Hilfe zur Früherkennung der *Rhodococcus equi*-Pneumonie bei Fohlen.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

ANZAI, T., R. WADA, A. NAKANISHI, M. KAMADA, S. TAKAI, Y. SHINDO u. S. TSUBAKI (1997):

Comparison of tracheal aspiration with other tests for diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals.

Vet. Microbiol. 56, 335-345

ARDANS, A.A., S.K. HIETALA, M.S. SPENSLEY u. A. SANSOME (1986):

Studies of naturally occurring and experimental *Rhodococcus equi* (*Corynebacterium equi*) pneumonia in foals.

In: Proceedings, 32 Ann. Meet. Am. Ass. Equine Pract., 129-144

ARLOTTI, M., G. ZOBOLI, G.L. MOSCATELLI, G. MAGNANI, R. MASERATI, V. BORGHI, M. ANDREONI, M. LIBANORE, L. BONAZZI, A. PISCINA u. R. CIAMMARUGHI (1996):

Rhodococcus equi infection in HIV-positive subjects: a retrospective analysis of 24 cases.

Scand. J. Infect. Dis. 28, 463-467

BAIN, M.A. (1963):

Corynebacterium equi infections in the equine.

Austr. Vet. J. 39, 116-121

BALDWIN, D.R., R. WISE, J.M. ANDREWS, J.P. ASHBY u. D. HONEYBOURNE (1990):

Azithromycin concentration at the sites of pulmonary infections.

Eur. Respir. J. 3, 886-890

BARONTI, A., u. N. LUKINOVICH (1968):

A pilot trial of rifampicin in tuberculosis.

Tubercle 49, 180-186

BARTON, M.D., u. J.C. FULTON (1980):

Antibiotic sensitivity of *Corynebacterium equi*.

Austr. Vet. J. 56, 339-342

BARTON, M.D., u. K.L. HUGHES (1980):

Corynebacterium equi: A review.

Vet. Bull. 50, 65-80

BARTON, M.D., u. K.L. HUGHES (1984):

Ecology of *Rhodococcus equi*.

Vet. Microbiol. 9, 65-76

BAUMS, C. (2003):

Untersuchungen zur Pathogenese der Typhlocolitis des Pferdes.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

BÅVERUD, V., A. FRANKLIN, A. GUNNARSSON, A. GUSTAFSSON u. A.

HELLANDER-ERDMANN (1998):

Clostridium difficile associated with acute colitis in mares when their foals are treated with erythromycin and rifampicin for *Rhodococcus equi* pneumonia.

Equine Vet. J. 30, 482-488

BECHTOL, L.D., C.T. BESSENT u. M.B. PERKAL (1979):

The influence of food on the absorption of erythromycin esters and enteric-coated erythromycin in single-dose studies.

Curr. Therap. Res. 25, 618-625

BEECH, J., u. C.R. SWEENEY (1991):

Infections caused by bacteria, mycoplasma, parasites, and fungi.

In: J. Beech (Hrsg): Equine Respiratory Disorders.

Verlag Lea and Febiger, S. 181-207

BERNARD, B., J. DUGAN, S. PIERCE u. I. GARDINER (1991):

The influence of foal pneumonia on future racing performance.

In: Proceedings, 37 Ann. Meet. Am. Ass. Eq. Pract., 17-18

BISPING, W. (1970):

In-vitro Untersuchungen zur Potenzierung der Sulfonamidwirkung durch Trimethoprim.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 77, 489-529

BLOGG, J.R., M.D. BARTON, R. GRAYDON u. R.E. CUST (1983):

Blindness caused by *Rhodococcus equi* infection in a foal.

Equine Vet. J. 2, Suppl., 25-26

BURROWS, G.E. (1980):

Pharmacotherapeutics of macrolides, lincomycins and spectomycin.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1072-1077

BUSHBY, S.R.M. (1980):

Sulfonamide and trimethoprim combinations.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1049-1053

CHAFFIN, M.K., N.D. COHEN u. R.J. MARTENS (2003):

Evaluation of equine breeding farm management and preventative health practices as risk factors for development of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 222, 476-485

CHAFFIN, M.K., N.D. COHEN, R.J. MARTENS, R.F. EDWARDS u. M. NEVILL (2003):

Foal-related risk factors associated with development of *Rhodococcus equi* pneumonia on farms with endemic infection.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 223, 1791-1799

CHAFFIN, M.K., C.M. HONNAS, M.R. CRABILL, H.L. SCHNEITER, G.W.

BRUMBAUGH u. R.P. BRINER (1995):

Cauda equina syndrome, diskospondylitis, and a paravertebral abscess caused by *Rhodococcus equi* in a foal.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 206, 215-220

CHAFFIN, M.K., R.J. MARTENS u. J.G. MARTENS (1991):

Therapeutic effects of immune plasma in foals with *Rhodococcus equi* pneumonia.

Equine Vet. J. 12, Suppl., 23-29

CHAFFIN, M.K., u. R.J. MARTENS (1997):

Extra pulmonary disorders associated with *Rhodococcus equi* pneumonia in foals: retrospective study of 61 cases (1988-1996).

In: Proceedings, 43 Ann. Meet. Am. Ass. Eq. Pract., 79-80

CHIRINO-TREJO, J.M., J.F. PRESCOTT u. J.A. YAGER (1987):

Protection of foals against experimental *Rhodococcus equi* pneumonia by oral immunisation.

Can. J. Vet. Res. 51, 444-447

CHRISTLEY, R.M., u. D.R. HODGSON (1994):

Rhodococcus equi pneumonia in foals and the effect on subsequent race performance.

Austr. Equine Vet. 12, 76-79

CIMPRICH, R.E., u. J.R. ROONEY (1977):

Corynebacterium equi enteritis in foals.

Vet. Pathol. 14, 95-102

COHEN, N.D., M.K. CHAFFIN u. R.J. MARTENS (2000):

Control and prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals.

Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 22, 1062-1070

COHEN, N.D., M.K. CHAFFIN u. R.J. MARTENS (2002):

How to prevent and control pneumonia caused by *Rhodococcus equi* at affected farms.

In: Proceedings, 48 Ann. Meet. Am. Ass. Eq. Pract., 295-299

COLLATOS, CH., E.S. CLARK, V.B. REEF u. D.D. MORRIS (1990):

Septicemia, atrial fibrillation, cardiomegaly, left atrial mass, and *Rhodococcus equi* septic osteoarthritis in a foal.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 197, 1039-1042

DAVIS, J.L., S.Y. GARDNER, S.L. JONES, B.A. SCHWABENTON u. M.G. PAPICH (2002):

Pharmacokinetics of azithromycin in foals after i.v. and oral dose and disposition into phagocytes.

J. Vet. Pharm. Therap. 25, 99-104

DEBEY, M.C, u. W.E. BAILEY (1987):

Rhodococcus equi in fecal and environmental samples from Kansas horse farms.

Vet. Microbiol. 14, 251-257

DESJARDINS, M.R., u. A.M. VACHON (1990):

Surgical management of *Rhodococcus equi* metaphysitis in a foal.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 197, 608-612

DIMOCK, W.W. (1941):

Horse and mule production.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 98, 369-380

DONOWITZ, G.R. (1994):

Tissue-directed antibiotics and intracellular parasites: complex interactions of phagocytes, pathogens, and drugs.

Clin. Infect. Dis. 19, 926-930

ELLENBERGER, M.A., u. R.M. GENETZKY (1986):

Rhodococcus equi infections: literature review.

Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 8, 414-423

ELISSADE, G.S., H.W. RENSHAW u. J.A. WAHLBERG (1980):

Corynebacterium equi: an interhost review with emphasis on the foal.

Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 3, 433-445

ENSINK, J.M., W.R. KLEIN, A. BARNEVALD, A.S. VAN MIERT u. A.G. VULTO (1996):

Side effects of oral antimicrobial agents in the horse: a comparison of pivampicillin and trimethoprim/sulfadiazin.

Vet. Rec. 138, 253-256

EWING, P.J., G. BURROWS, C. MACALLISTER u. C. CLARKE (1994):

Comparison of oral erythromycin formulations in the horse using pharmacokinetic profiles.

J. Vet. Pharm. Therap. 17, 17-23

FALCON, J., B.P. SMITH, T.R. O'BRIAN, G.P. CARLSON u. E. BIBERSTEIN (1985):

Clinical and radiographic findings in *Corynebacterium equi* pneumonia of foals.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 186, 593-599

FARR, B., u. G.L. MANDELL (1982):

Rifampin.

Med. Clin. North. Am. 66, 157-168

FEY, K., u. P. SCHMID (1995):

Empfindlichkeit bakterieller Krankheitserreger aus dem Respirationstrakt von Pferden gegenüber Trimethoprim, Sulfadoxin, Sulfadimethoxin und Kombination dieser Wirkstoffe.

Tierärztl. Prax. 23, 148-154

FREESTONE, J.F., S. HIETALA, J. MOULTON u. S. VIVRETTE (1987):

Acquired immunodeficiency in a seven-year-old horse.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 190, 689-691

FREY, H.H., u. W. LÖSCHER (1996):

Chemotherapie bakterieller Infektionen.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Verlag Enke Stuttgart, S. 454-508

FURESZ, S. (1970):

Chemical and biological properties of rifampin.

Antibiot. Chemother. 16, 316-351

GIGUÈRE, S., J. HERNANDEZ, J. GASKIN, C. MILLER u. J.L. BOWMAN (2003)

Evaluation of white blood cell concentration, plasma fibrinogen concentration, and an agar gel immunodiffusion test for early identification of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 222, 775-781

GIGUÈRE, S., u. J.P. LAVOIE (1994):

Rhodococcus equi vertebral osteomyelitis in 3 Quarter Horse colts.

Equine Vet. J. 26, 74-77

GIGUÈRE, S., u. J.F. PRESCOTT (1997):

Clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of *Rhodococcus equi* infections in foals.

Vet. Microbiol. 14, 313-334

GIRARD, A.E., C.R. CIMOCHOWSKI u. J.A. FAIELLA (1996):

Correlation of increased azithromycin concentration with phagocyte infiltration into sites of localized infection.

J. Antimicrob. Chemother. 37, 9-19

GIRARD, A.E., D. GIRARD, A.R. ENGLISH, T.D. GOOTZ, C.R. CIMOCHOWSKI, J.A. FAIELLA, S.L. HASKELL u. J.A. RETSEMA (1987):

Pharmacokinetic and in vitro studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution.

Antimicrob. Agents Chemother. 31, 1948-1954

GOODFELLOW, M. (1973):

Characterisation of *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Corynebacterium*, and related taxa.

Ann. Soc. Belges. Med. Trop. Parasitol. Mycol. 53: 287-298

GOODFELLOW, M., u. D.E. MINNIKIN (1977):

Nocardioform bacteria.

Ann. Rev. Microbiol. 31: 159-180

GUSTAFSSON, A., V. BÅVERUD, A. FRANKLIN, A. GUNNARSSON, G. ÖGREN u. C. INGVAST-LARSSON (1999):

Repeated administration of trimethoprim/sulfadiazine in the horse- pharmacokinetics, plasma protein binding and influence on the intestinal microflora.

J. Vet. Pharm. Therap. 22, 20-26

GUSTAFSSON, A., V. BÅVERUD, A. GUNNARSSON, M. HORN AF RANTZIEN, A. LINDHOLM u. A. FRANKLIN (1997):

The association of erythromycin ethylsuccinate with acute colitis induction in horses in Sweden.

Equine Vet. J. 4, 314-318

HAIGHT, T.H., u. M. FINLAND (1952):

Observations on mode of action of erythromycin.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 81, 188-193

HIGUCHI, T., T. ARAKAWA, S. HASHIKURA, T. INUI, H. SENBA u. S. TAKAI (1999):

Effect of prophylactic administration of hyperimmune plasma to prevent *Rhodococcus equi* infection in foals from endemically affected farms.

J. Vet. Microbiol. 46, 641-648

HILLIDGE, C.J. (1986):

Review of *Corynebacterium (Rhodococcus) equi* lung abscesses in foals: pathogenesis, diagnosis and treatment.

Vet. Rec. 119, 261-264

HILLIDGE, C.J. (1987):

Use of Erythromycin-Rifampin combination in treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia.

Vet. Microbiol. 14, 337-342

HOLDSTOCK, N. (2003):

Rhodococcus equi.

In: Proceedings, 35 Ann. Cong. Equine Pract. Group, 110-113

HONDALUS, M.K. (1997):

Pathogenesis and virulence of *Rhodococcus equi*.

Vet. Microbiol. 56, 257-268

HONDALUS, M.K., u. D.M. MOSSER (1994):

Survival and replication of *Rhodococcus equi* in macrophages.

Infect. Immun. 62, 4167-4175

HUGHES, K.L., u. I. SULAIMAN (1987):

The ecology of *Rhodococcus equi* and physicochemical influence on growth.

Vet. Microbiol. 14, 241-250

HURLEY, J.R., u. A.P. BEGG (1995):

Failure of hyperimmunoplasma to prevent pneumonia caused by *Rhodococcus equi* in foals.

Austr. Vet. J. 72, 418-420

ITOH, Z., T. SUZUKI, M. NAKAYA, M. INOUE u. S. MITSUHASHI (1984):

Gastrointestinal motorstimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut.

Antimicrob. Agents Chemother. 26, 863-869

JACKS, S., S. GIGUÈRE, R.R. GRONWALL, M.P. BROWN, A. KELLY u. B.S. MERRITT (2001):

Pharmacokinetics of azithromycin and concentration in body fluids and bronchoalveolar cells in foals.

Am. J. Vet. Res. 62, 1870-1875

JACKS, S., S. GIGUÈRE u. A. NGUYEN (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

JACKS, S., S. GIGUÈRE, R.R. GRONWALL, M.P. BROWN, u. K.A. MERRITT (2002):

Disposition of oral clarithromycin in foals.

J. Vet. Pharmacol. Ther. 25; 359-362

KENNEY, D.G., S.C. ROBBINS, J.F. PRESCOTT, A. KAUSHIK u. J.D. BAIRD (1994):

Development of reactive arthritis and resistance to erythromycin and rifampin in a foal during treatment for *Rhodococcus equi* pneumonia.

Equine Vet. J. 25, 246-248

KERRY, D.W., J.M.T. HAMILTON-MILLER u. W. BRUMFITT (1975):

Trimethoprim and rifampicin: in vitro activities separately and in combination.

J. Antimicrob. Chemother. 1, 417-427

LAKRITZ, J., u. W.D. WILSON (1997):

Erythromycin: Pharmacokinetics, bioavailability, nonantimicrobial activity, and possible mechanisms associated with adverse reactions.

In: Proceedings, 43 Ann. Meet. Am. Ass. Eq. Pract., 83-86

LAKRITZ, J., u. W.D. WILSON (2002):

Erythromycin and other macrolide antibiotics for treating *Rhodococcus equi* pneumonia in foals.

Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 24, 256-261

LAKRITZ, J., W.D. WILSON, C.R. BERRY, M.D SCHRENZEL, G.P. CARLSON u. J.E. MADIGAN (1993):

Bronchointerstitial pneumonia and respiratory distress in young horses: clinical, clinicopathologic, radiographic, and pathological findings in 23 cases (1984-1989).
J. Vet. Int. Med. 7, 277-288

LAKRITZ, J., W.D. WILSON u. J.E. MIHALYI (1999):

Comparison of microbiologic and high-performance liquid chromatography assays to determine plasma concentrations, pharmacokinetics, and bioavailability of erythromycin base in plasma of foals after intravenous or intragastric administration.
Am. J. Vet. Res. 60, 414-419

LAKRITZ, J., W.D. WILSON, J.L. WATSON, D.M. HYDE, J.E. MIHALYI u. C.G. PLOPPER (1997):

Effect of treatment with erythromycin on bronchoalveolar lavage fluid cell populations in foals.
Am. J. Vet. Res. 58, 56-61

LALAK, N.J., u. D.L. MORRIS (1993):

Azithromycin clinical pharmacokinetics.
Clin. Pharmacokin. 25, 370-374

LARSON, V.L. (1980):

Antibacterial therapy for pulmonary infections.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1091-1094

LASKY, J.A., N. PULKINGHAM, M.A. POWERS u. D.T. DURACK (1991):

Rhodococcus equi causing human pulmonary infection: review of 29 cases.
South. Med. J. 84, 1217-1220

LAVOIE, J.P. I. Fiset u. S. LAVERTY (1994):

Review of 40 cases of lung abscesses in foals and adult horses.

Equine Vet. J. 26, 348-352

LODE, H., K. BORNER, P. KOEPPE u. T. SCHARNBERG (1996):

Azithromycin- Review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features.

J. Antimicrob. Chemother. 37, 1-8

MAGNUSSON, H. (1923):

Spezifische infektiöse Pneumonie beim Fohlen. Ein neuer Eitererreger beim Pferd.

Arch. Wiss. Prakt. Tierheilk. 50, 22-38

MAGNUSSON, H. (1938):

Pyæmia in foals caused by *Corynebacterium*.

Vet. Rec. 50, 1459-1468

MADIGAN, J.E., S. HIETALA u. N. MULLER (1991):

Protection against naturally acquired *Rhodococcus equi* pneumonia in foals by administration of hyperimmune plasma.

J. Reprod. Fert. 44, Suppl., 571-578

MADISON, J.B., u. K.W. SCARRAT (1988):

Immune-mediated polysynovitis in four foals.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 192, 1581-1584

MANDELL, G.L. (1973):

Interactions of intraleucocytic bacteria and antibiotics.

J. Clin. Invest. 52, 1673

MANDELL, G.L. (1983):

The antimicrobial activity of rifampin: emphasis on the relation to phagocytes.

Rev. Infect. Dis. 5, Suppl., 463-467

MASCELLINO, M.T., E. IONA, R. PONZO, C.M. MASTROIANNI u. S. DELIA (1994):

Infections due to *Rhodococcus equi* in three HIV-infected patients: microbiological findings and antibiotic susceptibility.

Int. J. Clin. Pharm. Res. 14, 157-163

MARTENS, R.J., R.A. FISKE u. H.W. RENSHAW (1982):

Experimental subacute foal pneumonia induced by aerosol administration of *Corynebacterium equi*.

Equine Vet. J. 14, 111-116

MARTENS, R.J., J.G. MARTENS, R.A. FISKE u. S. HIETALA (1989a):

Rhodococcus equi foal pneumonia: Protective effects of immune plasma in experimentally infected foals.

Equine Vet. J. 21, 249-255

MARTENS, R.J., J.G. MARTENS u. R.A. FISKE (1989b):

Failure of passive immunisation by colostrum from immunised mares to protect foals against *Rhodococcus equi* pneumonia.

Equine Vet. J., Suppl., 12, 19-22

MAYHEW, I.G. (1989): Tetraparesis, Paraparesis and Ataxia of the Limbs, and Episodic Weakness – Vertebral Osteomyelitis and Discospondylitis

In: Large Animal Neurology.

Verlag Lea and Febiger, S. 277-279

MCDONALD, P.J., u. H. PRUUL (1992):

Macrolides and the immune system.

Scand. J. Inf. Dis. 83, 34-40

MEYER-HAMME, M.B. (2004):

Rhodococcus equi und *Streptococcus equi subspecies zooepidemicus* aus

Nasentupfern und Tracheobronchialsekret von lungenkranken Fohlen

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

MORGAN, D.W.T., u. G. WHITE (1983):

Studies in horses dosed with trimethoprim and sulfadiazine.

Vlaams Diergeneeskd Tijdschr. 52, 88-94

MUELLER, N.S., u. J.E. MADIGAN (1992):

Methods of implementation of an immunoprophylaxis program for the prevention of

Rhodococcus equi pneumonia: Results of a 5-year field study.

In: Proceedings, 38 Ann. Meet. Am. Ass. Eq. Pract., 193-201

NELSON, S., W.R. SUMMER, P.B. TERRY, G.A. WARR u. G.J. JAKAB (1987):

Erythromycin-induced suppression of pulmonary antibacterial defenses.

Am. Rev. Respir. Dis. 136, 1207-1212

NEU, H.C. (1991):

Clinical microbiology of azithromycin.

Am. J. Med. 91, 12S-18S

NORDMANN, P., J.J. KERESTEDJIAN u. E. RONCO (1992):

Therapy of *Rhodococcus equi* disseminated infections in nude mice.

Antimicrob. Agents Chemother. 36, 1244-1248

NORDMANN, P., u. E. RONCO (1992):

In-vitro antimicrobial susceptibility of *Rhodococcus equi*.

J. Antimicrob. Chemother. 29, 383-393

O'BRIEN, R.T., u. D.S. BILLER (1997):

Field imaging of the respiratory tract.

Vet. Clin. N. Am. Equine Pract. 13, 487-499

OLCHOWY, T.W.J. (1994):

Vertebral body osteomyelitis due to *Rhodococcus equi* in two Arabian foals.

Equine Vet. J. 26, 79-82

OTTERSON, M.F., u. S.K. SARNA (1990):

Gastrointestinal motor effects of erythromycin.

Am. J. Physiol. 259, G355-G363

PEETERS, T., G. MATTHIJS, I. DEPOORTERE, T. CACHET, J. HOOGMARTENS u.
G. VANTRAPPEN (1989):

Erythromycin is a motilin receptor agonist.

Am. J. Physiol. 257, G470-G474

PERDRIZET, J.A., u. D.W. SCOTT (1987):

Cellulitis and subcutaneous abscesses caused by *Rhodococcus equi* infection in a foal.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 190, 1559-1561

PETERS, D.H., H.A. FRIEDEL u. D. MCTAVISH (1992):

Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties, and clinical efficacy.

Drugs 44, 750-799

PRESCOTT, J.F. (1981):

The susceptibility of isolates of *Corynebacterium equi* to antimicrobial drugs.

J. Vet. Pharm. Therap. 4, 27-31

PRESCOTT, J.F., u. A.M. HOFFMANN (1993):

Rhodococcus equi.

Vet. Clin. N. Am.: Equine Pract. 9, 375-383

PRESCOTT, J.F., R. MACHANG`U, J. KWIECIEN u. K. DELANEY (1989):

Prevention of foal mortality due to *Rhodococcus equi* pneumonia on an endemically affected farm.

Can. Vet. J. 30, 871-875

PRESCOTT, J.F., u. V.M. NICHOLSON (1984):

The effects of combination of selected antibiotics on the growth of *Corynebacterium equi*.

J. Vet. Pharm. Therap. 7, 61-64

PRESCOTT, J.F. u. C.R. SWEENEY (1985):

Treatment of *Corynebacterium equi* pneumonia of foals: A review.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 187, 725-728

PRESCOTT, J.F., u. J.A. YAGER (1992):

The control of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals.

Equine Infect. Dis. 6, 21-25

PROKESCH, R.C., u. W.L. HAND (1982):

Antibiotic entry into human polymorphonuclear leukocytes.

Antimicrob. Agents Chemother. 21, 373-380

REEF, V.B. (1991):

Ultrasonographic evaluation.

In: J. Beech (Hrsg): Equine Respiratory Disorders.

Verlag Lea and Febiger, S. 69-88

REEF, V.B., P.A. JONES, J. BEECH, C.F. HAUGH u. S. THIAN (1993):

Test your diagnostic skills.

Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 15, 92-95

ROBERTS, M.C. (1990):

Acute equine colitis: experimental and clinical perspectives.

Vet. Ann. 30, 1-11

ROBERTS, M.C., D.R. HODGSON u. W.R. KELLY (1980):

Corynebacterium equi infection in an adult horse.

Austr. Vet. J. 56, 96

ROBINSON R.C. (1982):

Epidemiological and bacteriological studies of *Corynebacterium (Rhodococcus) equi*.

Isolates from California farms.

J. Reprod. Fertil. 32, Suppl., 477-480

ROONEY, J.R. (1966):

Corynebacterial infections in foals.

Mod. Vet. Pract. 47, 43-45

SELLON, D.C., K. WALKER, M. SUYEMOTO u. C. ALTIER (1997):

Nucleid acid amplification for rapid detection of *Rhodococcus equi* in equine blood and tracheal wash fluids.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 58, 1232-1237

SHEPARD, R.M., u. F.C. FALKNER (1990):

Pharmacokinetics of azithromycin in rats and dogs.

J. Antimicrob. Chemother. 25, Suppl. A, 49-60

SIPPEL, W.L., E.E. KEAHEY u. T.L. BULLARD (1968):

Corynebacterium infections in foals: Etiology, pathogenesis, and laboratory diagnosis.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 153, 1610-1613

SMITH, J.E. (1966):

Corynebacterium species as animal pathogens.

J. Appl. Bacteriol. 29, 119-130

SMITH, B.P., u. R.C. ROBINSON (1981):

Studies of an outbreak of *Corynebacterium equi* pneumonia in foals.

Equine Vet. J. 13, 223-228

STAHLMANN, R., u. H. LODE (2001):

Antibiotika und Chemotherapeutika.

In: W. FORTH, D. HENSCHLER u. W. RUMMEL (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Verlag Urban und Fischer, München-Jena, S 791-871

STRATTON-PHELPS, M., W.D. WILSON u. I.A. GARDNER (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

SWEENEY, C.R., R.W. SWEENEY u. T.J. DIVERS (1987):

Rhodococcus equi Pneumonia in 48 Foals: Response to Antimicrobial Therapy.

Vet. Microbiol. 14, 329-336

TAKAI, S. (1997):

Epidemiology of *Rhodococcus equi* infections: A review.

Vet. Microbiol. 56, 167-176

TAKAI, S., u. S. TSUBAKI (1985):

The incidence of *Rhodococcus (Corynebacterium) equi* in domestic animals and soil.

Jap. J. Vet. Sci. 47, 493-496

TAKAI, S., T. FUJIMORI, K. KATSUZAKI u. S. TSUBAKI (1987):

Ecology of *Rhodococcus equi* in horses and their environment on horse-breeding farms.

Vet. Microbiol. 14, 233-239

TAKAI, S., T. IKEDA, Y. SASAKI, Y. WATANABE, T. OZAWA, S. TSUBAKI, u. T.

SEKIZAKI (1995b):

Identification of virulent *Rhodococcus equi* by amplification of gene coding for 15- to 17-kilodaltons antigen.

J. Clin. Microbiol. 33, 1622-1627

TAKAI, S., Y. SASAKI u. S. TSUBAKI, S. (1995a):

Rhodococcus equi infections in foal. Current concepts and implication for future research.

J. Equine Vet. Sci. 6, 105-119

TRAUB-DARGATZ, J., W.D. WILSON, H.S. CONBOY, T. DOUGLAS BYARS, M. MASRI, D. HODGSON u. J. CARTER (1996):

Hyperthermia in foals treated with erythromycin alone or in combination with rifampin for respiratory disease during hot environmental conditions.

In: Proceedings, 42 Ann. Meet. Am. Ass. Eq. Pract., 243-244

VAN DUIJKEREN, E., A.G. VULTO u. A.M. VAN MIERT (1994a):

Trimethoprim/sulfonamide combinations in the horse:a review.

J. Vet. Pharm. Therap. 17, 64-73

VAN DUIJKEREN, E., A.G. VULTO, M.M. SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, D.J. MEVIUS, B.G.F. KESSELS, H.J. BREUKING u. A.M. VAN MIERT (1994b):

A comparative study of the pharmacokinetics of intravenous and oral trimethoprim/sulfadiazine formulations in the horse.

J. Vet. Pharm. Therap. 17, 440-446

VAN DUIJKEREN, E., A.G. VULTO, M.M. SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, B.G.F. KESSELS, A.M. VAN MIERT u. H.J. BREUKING (1995):

Pharmacokinetics of trimethoprim/sulfachlorpyridazine in horses after oral, nasogastric and intravenous administration.

J. Vet. Pharm. Therap. 18, 47-53

VIVRETTE,S. (1992):

The diagnosis, treatment, and prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals.

Vet. Med. 2, 144-150

WHITE, G., u. S.D. PRIOR (1982):

Comparative effects of oral administration of trimethoprim/sulfadiazine or oxytetracycline of the faecal flora of horses.

Vet. Rec. 111, 316-318

WHITLOCK, R.H. (1986):

Colitis: differential diagnosis and treatment.

Equine Vet. J. 18, 278-283

WHITMAN, M.S. u. A.R. TUNKEL (1992):

Azithromycin and clarithromycin: overview and comparison with erythromycin.

Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 13, 357-368

WILSON, M.M. (1955):

A study of *Corynebacterium equi* infection in a study of Thoroughbred horses in Victoria.

Austr. Vet. J. 31, 175-181

WILSON, W.D. (1992a):

Foal pneumonia: An overview.

In: Proceedings, 38 Ann. Meet. Am. Ass. Eq. Pract., 203-229

WILSON, W.D. (1992b):

Foal pneumonia.

In: N.E. ROBINSON (Hrsg): Current therapy in equine medicine, 3. Aufl.

Verlag W.B. Saunders, Philadelphia, S.466-473

WILSON, W.D., M.S. SPENSLEY, J.D. BAGGOT u. S.K. HIETALA (1988):

Pharmakokinetics, bioavailability, and in vitro antibacterial activity of rifampin in the horse.

Am. J. Vet. Res. 49, 2041-2046

WION, L., G. PERKINS, D.M. AINSWORTH, N.L. DYKES u. T.J. DIVERS (2001):

Use of computerised tomography to diagnose *Rhodococcus equi* mediastinal abscess causing severe respiratory distress in a foal.

Equine Vet. J. 33, 523-526

WOOLCOCK, J.B., A.M.T. FARMER u. M.D. MUTIMER (1979):

Selective medium for *Corynebacterium equi* isolation.

J. Clin. Microbiol. 9, 640-642

WOOLCOCK, J.B., A.M.T. FARMER u. M.D. MUTIMER (1980):

Epidemiology of *Corynebacterium equi* in horses.

Res. Vet. Sci. 28, 87-90

WOOLCOCK, J.B., u. M.D. MUTIMER (1978):

The capsules of *Corynebacterium equi* and *Streptococcus equi*.

J. Gen. Microbiol. 109, 127-130

WOOLCOCK, J.B., u. M.D. MUTIMER (1980):

Corynebacterium equi: in vitro susceptibility to twenty-six antimicrobial agents.

Antimicrob. Agents Chemother. 18, 976-977

WOOLCOCK, J.B., u. H.B. RUDDICK (1973):

Corynebacterium in cattle.

Austr. Vet. J. 49, 319

YAGER, J.A. (1987):

The pathogenesis of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals.

Vet. Microbiol. 14, 225-232

ZERTUCHE, J.M.L., u. C.J. HILLIDGE (1987):

Therapeutic considerations for *Rhodococcus equi* pneumonia in foals.

Vet. Clin. North. Am. 9, 965-971

ZINK, M.C., J.A. YAGER u. N.L. SMART (1986):

Corynebacterium equi infections in horses. 1958-1984: A review of 131 cases.

Can. J. Vet. Res. 27, 213-217

9 Anhang

Tab. 12: Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 1 bis 10 aus der Gruppe 1 (Therapie mit Erythromycin/Rifampicin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt

Nummer des Fohlens	Merkmal	Tage nach Therapiebeginn						
		0	7	14	28	42	56	70
1	klinischer Score	6	3	1	2	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	20,1	12,7	11,4	8,4	8,5	8,5	8,9
	Anzahl Abszesse	2	1	2	2	0	0	0
	Abszess-Score	5,1	1,1	2,9	2	0	0	0
2	klinischer Score	3	2	1	2	1	0	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	21,7	17,4	15,3	8,5	9	8,4	8,7
	Anzahl Abszesse	13	2	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	15,9	2,7	1	0	0	0	0
3	klinischer Score	1	1	3	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	9,5	11	7,8	6,9	8,6	11,5	12
	Anzahl Abszesse	1	0	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,4	0	1,2	0	0	0	0
4	klinischer Score	7	2	2	1	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	22	14,5	10,4	9,4	9,7	10	9,8
	Anzahl Abszesse	1	1	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,7	1	1,2	0	0	0	0
5	klinischer Score	7	2	2	1	1	0	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	15,7	19,4	17,1	11,4	10,3	16	15,8
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,1	0	0	0	0	0	0
6	klinischer Score	4	2	2	2	1	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12,1	9,5	7,1	8	7,2	9,8	7,6
	Anzahl Abszesse	2	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	4,4	0	0	0	0	0	0
7	klinischer Score	7	2	1	1	2	2	2
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12,7	11	10,1	9,7	8	11,7	9,2
	Anzahl Abszesse	3	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	4,4	0	0	0	0	0	0
8	klinischer Score	1	0	1	1	1	0	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	11,9	9	11	9,5	8,6	8,7	8,4
	Anzahl Abszesse	3	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	4,2	0	0	0	0	0	0
9	klinischer Score	4	2	2	1	0	0	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	9,5	9	9,8	7,2	8,5	7,6	9
	Anzahl Abszesse	0	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	0	0	0	0	0	0	0
10	klinischer Score	2	1	2	1	1	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	13,5	12	9,7	8,8	11	9,9	7,8
	Anzahl Abszesse	1	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,2	1,9	0	0	0	0	0

Tab. 13: Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 11 bis 21 aus der Gruppe 1 (Therapie mit Erythromycin/Rifampicin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt

Nummer des Fohlens	Merkmal	Tage nach Therapiebeginn						
		0	7	14	28	42	56	70
11	klinischer Score	5	4	2	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	16,4	19,2	14,5	12,6	12	11,8	11,9
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,2	0	0	0	0	0	0
12	klinischer Score	7	2	2	4	1	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	10,9	15,5	10,2	7,9	8,8	6,5	9,1
	Anzahl Abszesse	3	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	4,3	0	0	0	0	0	0
13	klinischer Score	3	2	2	1	2	1	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,1	11,1	8,7	8,2	12	6,1	7,6
	Anzahl Abszesse	3	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,1	0	0	0	0	0	0
14	klinischer Score	5	2	1	1	2	0	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,7	11,1	9,6	10,4	7,3	13,2	10,4
	Anzahl Abszesse	2	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,7	0	0	0	0	0	0
15	klinischer Score	4	5	2	2	1	0	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	18,1	29	17,9	12,9	11	11,2	7,9
	Anzahl Abszesse	1	2	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	3,1	3,9	1	0	0	0	0
16	klinischer Score	5	4	2	4	2		
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,2	16,2	13,3	9,8	9,7		
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	1		
	Abszess-Score	3,7	0	0	0	1,6		
17	klinischer Score	2	2	2	2	2	0	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	9,6	14,7	11,8	9,2	10,5	9,9	7,3
	Anzahl Abszesse	3	2	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	4,4	2,4	0	0	0	0	0
18	klinischer Score	7	2	1	2	1	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	8,6	14,7	10,4	9,1	9,3	12,7	6,3
	Anzahl Abszesse	3	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	5,8	0	0	0	0	0	0
19	klinischer Score	2	2	2	2	1	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	15,6	15,7	13,1	11,6	14,4	15,9	11,1
	Anzahl Abszesse	2	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,9	0	0	0	0	0	0
20	klinischer Score	2	2	1	2	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	20,5	17,6	11	12	12,6	10,6	10
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	3,1	0	0	0	0	0	0
21	klinischer Score	3	2	2	2	2	1	2
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	21,5	11,3	11,2	10,2	8,2	14,2	13,7
	Anzahl Abszesse	2	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	3,4	1,5	0	0	0	0	0

Tab. 14: Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 22 bis 31 aus der Gruppe 1 (Therapie mit Erythromycin/Rifampicin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt

Nummer des Fohlens	Merkmal	Tage nach Therapiebeginn						
		0	7	14	28	42	56	70
22	klinischer Score	4	2	2	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	24,3	13,6	12,6	8,7	9,4	10,9	10,1
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,2	0	0	0	0	0	0
23	klinischer Score	2	4	3	2	1	2	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	18,3	15,6	14	10,1	8,7	9,3	5,4
	Anzahl Abszesse	3	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	4,7	0	0	0	0	0	0
24	klinischer Score	2	2	1	2	1	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	10,5	9,9	9,7	8,9	8,7	8,3	8,8
	Anzahl Abszesse	4	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	5	0	0	0	0	0	0
25	klinischer Score	2	2	2	1	1	0	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12	13,2	11	8,2	8,2	7,9	8,6
	Anzahl Abszesse	1	1	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,1	3	1,6	0	0	0	0
26	klinischer Score	6	2	2	2	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	21,5	20,7	23,5	14,2	12,8	12	11,7
	Anzahl Abszesse	8	2	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	10,5	3	0	0	0	0	0
27	klinischer Score	2	5	2	4	7	2	2
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	11,4	9,5	11,8	15,7	12,3	9,2	9,7
	Anzahl Abszesse	1	2	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,6	2	0	0	0	0	0
28	klinischer Score	10	5	2	2	1	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	11,2	10,1	9,3	9,5	8	8,6	10,2
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,9	0	0	0	0	0	0
29	klinischer Score	11	7	7	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,2	15,8	13,6	12,6	10	9,2	9,5
	Anzahl Abszesse	4	2	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	8,1	3	1	0	0	0	0
30	klinischer Score	2	2	1	1	1	0	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	9,1	10,5	8,3	7,8	10,1	13,2	10,1
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,3	0	0	0	0	0	0
31	klinischer Score	8	2	2	2	1	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	8,7	13,5	13,2	13,6	12,1	8,1	8,6
	Anzahl Abszesse	2	1	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,6	2,5	1,4	0	0	0	0

Tab. 15: Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 32 bis 42 aus der Gruppe 2 (Therapie mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt

Nummer des Fohlens	Merkmal	Tage nach Therapiebeginn						
		0	7	14	28	42	56	70
32	klinischer Score	7	2	6	2	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	15,1	18,9	15,6	16,4	13,7	12,2	11,9
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,5	0	0	0	0	0	0
33	klinischer Score	2	1	1	1	2	3	
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	7,4	15,9	10,1	12,5	10,1	10,6	
	Anzahl Abszesse	1	2	1	1	0	1	
	Abszess-Score	1	4,7	1,9	2,1	0	1,3	
34	klinischer Score	4	4	4	5	2	2	
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	9,1	12	9,6	8,8	11,3	18,5	
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	
	Abszess-Score	2,5	0	0	0	0	0	
35	klinischer Score	2	2	2	2	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	7,1	11	10,9	8,9	9	7,6	8,7
	Anzahl Abszesse	1	1	0	1	0	0	0
	Abszess-Score	1,9	1	0	1	0	0	0
36	klinischer Score	7	4	2	2	1	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	13,9	13,4	18	9,6	12,4	10,7	9,9
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,4	0	0	0	0	0	0
37	klinischer Score	9	3	5	2	1	7	
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12,5	15,4	12	9,8	10,6	8	
	Anzahl Abszesse	2	0	0	0	0	0	
	Abszess-Score	2,2	0	0	0	0	0	
38	klinischer Score	7	2	2	1	2	1	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	13,3	10,1	7,8	10	9,1	11,7	8,5
	Anzahl Abszesse	1	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,6	1,4	0	0	0	0	0
39	klinischer Score	5	3	2	2	2	3	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12,6	8,2	7,6	10	7,3	7,4	7,1
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,8	0	0	0	0	0	0
40	klinischer Score	4	4	2	2	2	2	5
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	11,9	11,4	11,2	12,1	11,1	12	11,2
	Anzahl Abszesse	2	0	0	0	0	0	1
	Abszess-Score	3,6	0	0	0	0	0	1,8
41	klinischer Score	2	2	2	2	7		
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,6	13,1	13,3	9	15		
	Anzahl Abszesse	3	1	0	0	3		
	Abszess-Score	4,3	1	0	0	7,6		
42	klinischer Score	2	2	2	1	2	2	2
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	18,3	11,4	12,2	10,9	14,6	12	19,3
	Anzahl Abszesse	0	0	0	0	0	0	2
	Abszess-Score	0	0	0	0	0	0	3,8

Tab. 16: Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 43 bis 53 aus der Gruppe 2 (Therapie mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt

Nummer des Fohlens	Merkmal	Tage nach Therapiebeginn						
		0	7	14	28	42	56	70
43	klinischer Score	4	5	4	9			
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	13,8	13,9	11,4	7			
	Anzahl Abszesse	6	1	2	2			
	Abszess-Score	8,5	1,5	2,5	3,4			
44	klinischer Score	1	1	2	1	1	2	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	16,4	9,8	12,7	9,5	8,9	8,8	9,1
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,1	0	0	0	0	0	0
45	klinischer Score	2	2	2	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	13,8	13,6	14	10,5	10,9	10,5	10,2
	Anzahl Abszesse	3	2	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	4	2,5	2,6	0	0	0	0
46	klinischer Score	4	2	2	2	8		
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	15,6	15,3	12,2	11,9	8,8		
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	7		
	Abszess-Score	1	0	0	0	10,3		
47	klinischer Score	5	4	7	2	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	15,9	16,2	13,4	9,5	9,6	9,9	8,7
	Anzahl Abszesse	3	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	4,9	0	0	0	0	0	0
48	klinischer Score	3	1	1	2	2	7	
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	9,6	15,3	14,8	11,7	10,9	16,7	
	Anzahl Abszesse	1	1	1	0	0	2	
	Abszess-Score	2,1	1,3	1	0	0	2,8	
49	klinischer Score	7	6	2	2	2	5	
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	15,3	11,7	10,2	10,8	9,9	10,4	
	Anzahl Abszesse	0	0	0	0	0	0	
	Abszess-Score	0	0	0	0	0	0	
50	klinischer Score	8	5	2	5	1		
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,3	17,8	15,8	11,3	6,9		
	Anzahl Abszesse	1	1	0	0	2		
	Abszess-Score	1,5	1,4	0	0	3		
51	klinischer Score	10	5	4	3	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	9,9	10	9,6	8,8	8,6	9,6	9,6
	Anzahl Abszesse	2	1	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	3,4	1	1	0	0	0	0
52	klinischer Score	4	2	2	2	1	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	18,3	14,7	12,6	12	11,6	8,7	8,9
	Anzahl Abszesse	1	0	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	3,5	0	1,5	0	0	0	0
53	klinischer Score	2	2	2	2	2	2	7
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,7	9,8	11,9	9,9	9,3	9,3	14,8
	Anzahl Abszesse	2	0	0	0	0	3	1
	Abszess-Score	7	0	0	0	0	4,1	1

Tab. 17: Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 54 bis 62 aus der Gruppe 2 (Therapie mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt

Nummer des Fohlens	Merkmal	Tage nach Therapiebeginn						
		0	7	14	28	42	56	70
54	klinischer Score	3	2	2	2	2	1	2
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	10,9	12,6	12,4	10	9,5	9	10,2
	Anzahl Abszesse	1	0	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,6	1	0	0	0	0	0
55	klinischer Score	0	1	1	1	2	1	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,7	10,3	7,3	9,3	12,3	10,1	10,1
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2	0	0	0	0	0	0
56	klinischer Score	2	2	1	2	1	0	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	7,7	10	8,2	7,6	7,2	6,8	7,8
	Anzahl Abszesse	1	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,8	1,4	0	0	0	0	0
57	klinischer Score	6	2	2	1	1	2	9
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	9,2	9,9	6,1	6,3	9,4	8,7	17
	Anzahl Abszesse	2	0	0	0	0	0	2
	Abszess-Score	2,7	0	0	0	0	0	4,5
58	klinischer Score	5	2	4	4	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12,4	14,5	17,5	12,8	12,1	10,7	8,9
	Anzahl Abszesse	1	1	1	1	1	0	1
	Abszess-Score	2,9	2,7	2,7	1,9	1	0	1,4
59	klinischer Score	5	2	4	0	6	9	7
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	15,3	16,4	11,5	9,7	7,6	9,9	7,5
	Anzahl Abszesse	2	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	5,3	3,3	0	0	0	0	0
60	klinischer Score	2	2	2	2	2	2	2
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12,3	14,3	10,8	9,2	9	8,4	9,2
	Anzahl Abszesse	2	2	2	2	3	1	1
	Abszess-Score	3	2,6	3	2,2	4	1,3	1
61	klinischer Score	9	9	4	2	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	42	33,2	17,2	11,8	8,3	8,4	8,5
	Anzahl Abszesse	3	4	2	9	0	0	0
	Abszess-Score	8,2	10,7	4,5	13,7	0	0	0
62	klinischer Score	4	2	1	2	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	8,4	10	8,9	11,5	10	7,7	9,1
	Anzahl Abszesse	3	2	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	3,7	4,1	0	0	0	0	0

Tab. 18: Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 63 bis 73 aus der Gruppe 3 (Therapie mit Azithromycin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt

Nummer des Fohlens	Merkmal	Tage nach Therapiebeginn						
		0	7	14	28	42	56	70
63	klinischer Score	2	2	2	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	8,2	11,7	11,9	11,9	10,8	11,1	10,6
	Anzahl Abszesse	1	1	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,5	1,2	1,2	0	0	0	0
64	klinischer Score	5	2	2	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	11,1	15,6	11,9	11,8	11,3	11,9	12,6
	Anzahl Abszesse	3	0	1	1	1	0	0
	Abszess-Score	3,1	0	1,1	1	1	0	0
65	klinischer Score	7	2	2	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	17,8	17	14,5	11,7	12,8	10,7	10,1
	Anzahl Abszesse	4	1	1	1	0	0	0
	Abszess-Score	6,3	3,7	1,6	1	0	0	0
66	klinischer Score	5	3	2	3	4	2	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12,7	7,1	6,5	7,4	7,9	9,4	7
	Anzahl Abszesse	1	0	1	1	0	0	0
	Abszess-Score	1,4	0	1	1	0	0	0
67	klinischer Score	3	1	2	1	1	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	13,1	13,9	13,5	13	11,7	13,8	10,9
	Anzahl Abszesse	2	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,4	2,5	0	0	0	0	0
68	klinischer Score	4	2	2	2	1	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	10,2	14,9	12,8	12,2	12	12,7	13,2
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,8	0	0	0	0	0	0
69	klinischer Score	2	2	2	2	2	0	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12,8	13,6	14,9	11,8	11,2	10	9,8
	Anzahl Abszesse	1	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,2	1,2	0	0	0	0	0
70	klinischer Score	2	2	2	2	1	1	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	15,7	14,3	16,8	12,3	12,1	10	10,2
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,8	0	0	0	0	0	0
71	klinischer Score	4	2	1	2	1	1	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,4	17,3	17,4	12,4	13,2	11,8	13,8
	Anzahl Abszesse	2	2	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	7,5	3,1	0	0	0	0	0
72	klinischer Score	7	4	4	2	1	1	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12,3	15,2	13,3	12,1	11	10,1	8,6
	Anzahl Abszesse	2	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	3,4	1,2	0	0	0	0	0
73	klinischer Score	7	2	1	2	3	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	27,4	19,6	13,6	9,1	10,6	9,3	8,6
	Anzahl Abszesse	2	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	6,3	0	0	0	0	0	0

Tab. 19: Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 74 bis 84 aus der Gruppe 3 (Therapie mit Azithromycin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt

Nummer des Fohlens	Merkmal	Tage nach Therapiebeginn						
		0	7	14	28	42	56	70
74	klinischer Score	5	2	2	2	4	2	2
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	23,9	17,9	16,9	13,8	13,4	12,5	12,5
	Anzahl Abszesse	7	6	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	12,8	9,7	1,4	0	0	0	0
75	klinischer Score	4	2	0	1	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	10,9	14,9	12,9	9	10,4	10,3	9,1
	Anzahl Abszesse	4	2	2	0	0	0	0
	Abszess-Score	4,2	2,8	2	0	0	0	0
76	klinischer Score	3	1	1	2	2	2	2
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	11,7	11,3	11	11,7	11,6	9	7,9
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2	0	0	0	0	0	0
77	klinischer Score	2	1	1	2	2	1	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	10,8	13,9	14,9	9,9	8,7	8,8	8,5
	Anzahl Abszesse	3	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	6,2	0	0	0	0	0	0
78	klinischer Score	2	5	2	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12	16,6	14,5	11,2	11,2	10,6	7,4
	Anzahl Abszesse	1	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,6	1,1	0	0	0	0	0
79	klinischer Score	5	4	2	2	2	2	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,9	19	9,3	11,5	9,9	8,9	8,7
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,9	0	0	0	0	0	0
80	klinischer Score	1	5	2	2	2	0	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	17,5	14,3	13,1	13,5	13,3	10	11,3
	Anzahl Abszesse	1	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,2	1,9	0	0	0	0	0
81	klinischer Score	3	1	1	1	1	2	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,5	15,2	13	13,6	12,7	12	12,1
	Anzahl Abszesse	1	1	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,1	1,7	1,5	0	0	0	0
82	klinischer Score	6	2	1	2	1	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	17,6	15,1	11,9	10,2	9,3	9	7,9
	Anzahl Abszesse	4	3	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	5,3	2	1	0	0	0	0
83	klinischer Score	6	2	2	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	22,1	26,7	17,2	14,7	12,3	11,8	10,3
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1	0	0	0	0	0	0
84	klinischer Score	5	2	1	1	0	0	2
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	13,2	10,8	10,7	8,5	5,5	7,6	7,3
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,3	0	0	0	0	0	0

Tab. 20: Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 85 bis 92 aus der Gruppe 3 (Therapie mit Azithromycin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt

Nummer des Fohlens	Merkmal	Tage nach Therapiebeginn						
		0	7	14	28	42	56	70
85	klinischer Score	4	7	2	0	0	0	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,7	16,5	14,4	9,2	10	9,4	9,2
	Anzahl Abszesse	2	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	4	1,3	0	0	0	0	0
86	klinischer Score	2	1	2	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	22,9	20,5	15,9	14,8	11,7	11	9,8
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	4	0	0	0	0	0	0
87	klinischer Score	5	1	2	2	0	1	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	4,4	8,9	7,9	8,2	8,2	8,3	6,4
	Anzahl Abszesse	1	3	1	1	0	0	0
	Abszess-Score	3,2	5,4	1,1	1	0	0	0
88	klinischer Score	5	2	1	1	1	1	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,8	13,1	14,6	14,3	11,3	9,7	10,5
	Anzahl Abszesse	1	1	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	1,8	1,5	1	0	0	0	0
89	klinischer Score	5	2	1	1	1	1	0
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	17,3	12,5	11,7	10,9	9,2	10,8	9,3
	Anzahl Abszesse	2	1	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,3	1,3	0	0	0	0	0
90	klinischer Score	9	4	2	2	1	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	29,9	21,3	17,5	15,9	11,9	13	15,2
	Anzahl Abszesse	1	0	0	0	0	0	0
	Abszess-Score	3,5	0	0	0	0	0	0
91	klinischer Score	2	1	1	2	2	1	1
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	14,1	13,6	9,4	14	11,8	11,7	9,6
	Anzahl Abszesse	2	1	1	0	0	0	0
	Abszess-Score	2,9	1,7	1,7	0	0	0	0
92	klinischer Score	6	2	1	1	1	2	2
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	8,8	16,4	12,8	16,7	13,7	10,9	10,4
	Anzahl Abszesse	12	3	1	1	0	2	0
	Abszess-Score	21,5	3,8	2,4	1,6	0	2,6	0

Tab. 21: Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 1 bis 16 aus der Gruppe 1 (Behandlung mit Erythromycin/Rifampicin)

Nummer des Fohlens	Nachweis von R.equi	Nachweis von Strep. equi	Erkrankungsalter in Tagen	Therapiedauer in Tagen	Therapie-Umstellung	Rezidiv
1	negativ	positiv	16	61	nein	nein
2	negativ	positiv	19	70	nein	nein
3	negativ	negativ	17	55	nein	ja, nach 25 d
4	negativ	positiv	16	61	nein	nein
5	mittelgradig	negativ	100	28	nein	nein
6	negativ	negativ	86	41	nein	nein
7	negativ	negativ	79	42	nein	nein
8	hochgradig	positiv	103	30	nein	nein
9	hochgradig	positiv	56	41	nein	nein
10	mittelgradig	positiv	64	30	nein	nein
11	negativ	negativ	99	28	nein	nein
12	mittelgradig	positiv	104	42	nein	nein
13	hochgradig	positiv	26	55	nein	nein
14	hochgradig	negativ	66	44	nein	nein
15	hochgradig	positiv	65	41	nein	nein
16	mittelgradig	positiv	59		ja, nach 44 d	nein

Tab. 22: Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 17 bis 31 aus der Gruppe 1 (Behandlung mit Erythromycin/Rifampicin)

Nummer des Fohlens	Nachweis von R.equi	Nachweis von Strep. equi	Erkrankungsalter in Tagen	Therapiedauer in Tagen	Therapie-Umstellung	Rezidiv	
17	negativ	negativ	26	44	nein		nein
18	negativ	negativ	112	42	nein		nein
19	negativ	positiv	29	71	nein		nein
20	hochgradig	positiv	41	45	nein		nein
21	hochgradig	positiv	25	43	nein		nein
22	mittelgradig	positiv	28	43	nein		nein
23	hochgradig	negativ	39	47	nein		nein
24	negativ	positiv	93	31	nein		nein
25	hochgradig	negativ	53	43	nein		nein
26	hochgradig	positiv	105	55	nein		nein
27	negativ	negativ	40	60	nein		nein
28	negativ	negativ	75	52	nein		nein
29	hochgradig	positiv	59	48	nein		nein
30	mittelgradig	positiv	22	40	nein		nein
31	hochgradig	negativ	43	65	nein		nein

Tab. 23: Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 32 bis 47 aus der Gruppe 2 (Behandlung mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

Nummer des Fohlens	Nachweis von R.equi	Nachweis von Strep. equi	Erkrankungsalter in Tagen	Therapiedauer in Tagen	Therapie-Umstellung	Rezidiv
32	negativ	negativ	102	56	nein	nein
33	hochgradig	positiv	44		ja, nach 53 d	
34	hochgradig	positiv	42	35	nein	ja, nach 25 d
35	negativ	positiv	63	43	nein	nein
36	negativ	negativ	85	41	nein	nein
37	negativ	negativ	81		ja, nach 47 d	
38	hochgradig	positiv	35	40	nein	nein
39	hochgradig	positiv	56	52	nein	nein
40	hochgradig	positiv	55		ja, nach 62 d	
41	hochgradig	positiv	63	27	nein	ja, nach 7 d
42	hochgradig	positiv	71	48	nein	ja, nach 29 d
43	negativ	negativ	109		ja, nach 28 d	
44	mittelgradig	negativ	115	28	nein	nein
45	hochgradig	negativ	29	41	nein	nein
46	negativ	negativ	60		ja, nach 40 d	
47	hochgradig	positiv	52	40	nein	nein

Tab. 24: Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 48 bis 62 aus der Gruppe 2 (Behandlung mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)

Nummer des Fohlens	Nachweis von R.equi	Nachweis von Strep. equi	Erkrankungsalter in Tagen	Therapiedauer in Tagen	Therapie-Umstellung	Rezidiv	
48	hochgradig	negativ	49	43	nein		ja, nach 13 d
49	hochgradig	negativ	54	49	nein		ja, nach 2 d
50	negativ	negativ	54		ja, nach 40 d		
51	negativ	negativ	88	43	nein		nein
52	hochgradig	negativ	76	28	nein		nein
53	hochgradig	positiv	50	41	nein		ja, nach 21 d
54	geringgradig	positiv	61	47	nein		nein
55	negativ	positiv	39	57	nein		nein
56	hochgradig	positiv	70	43	nein		nein
57	negativ	negativ	37	41	nein		ja, nach 23 d
58	hochgradig	negativ	44		ja, nach 70 d		
59	hochgradig	positiv	45		ja, nach 46 d		
60	mittelgradig	positiv	61		ja, nach 50 d		
61	negativ	positiv	22	53	nein		nein
62	hochgradig	negativ	35	72	nein		nein

Tab. 25: Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 63 bis 77 aus der Gruppe 3 (Behandlung mit Azithromycin)

Nummer des Fohlens	Nachweis von R.equi	Nachweis von Strep. equi	Erkrankungsalter in Tagen	Therapiedauer in Tagen	Therapie-Umstellung	Rezidiv	
63	negativ	positiv	27	65	nein		nein
64	negativ	positiv	66	62	nein		nein
65	negativ	negativ	39	56	nein		nein
66	negativ	positiv	31	59	nein		nein
67	mittelgradig	negativ	65	51	nein		nein
68	negativ	negativ	27	45	nein		nein
69	negativ	negativ	24	27	nein		nein
70	hochgradig	positiv	24	56	nein		nein
71	hochgradig	positiv	104	30	nein		nein
72	mittelgradig	positiv	93	56	nein		nein
73	negativ	negativ	58	70	nein		nein
74	mittelgradig	positiv	69	54	nein		nein
75	hochgradig	positiv	26	31	nein		nein
76	hochgradig	negativ	68	28	nein		nein
77	hochgradig	positiv	112	59	nein		nein

Tab. 26: Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 78 bis 92 aus der Gruppe 3 (Behandlung mit Azithromycin)

Nummer des Fohlens	Nachweis von R.equi	Nachweis von Strep. equi	Erkrankungsalter in Tagen	Therapiedauer in Tagen	Therapie-Umstellung	Rezidiv	
78	negativ	positiv	46	28	nein		nein
79	geringgradig	positiv	18	42	nein		nein
80	mittelgradig	positiv	104	55	nein		nein
81	hochgradig	positiv	100	25	nein		nein
82	hochgradig	positiv	67	46	nein		nein
83	hochgradig	positiv	77	48	nein		nein
84	negativ	positiv	17	28	nein		nein
85	hochgradig	positiv	59	25	nein		nein
86	hochgradig	positiv	72	39	nein		nein
87	hochgradig	positiv	48	41	nein		nein
88	hochgradig	positiv	104	48	nein		nein
89	negativ	positiv	110	32	nein		nein
90	hochgradig	positiv	72	47	nein		nein
91	mittelgradig	positiv	36	42	nein		nein
92	hochgradig	positiv	29	70	nein		nein

Ultraschalluntersuchung der Lunge

Stutennummer, Stall	Datum	Gruppe	Untersuchung Nr.:
---------------------	-------	--------	-------------------

	12.	11.	10.	9.	8.	7.	6.	5.	4.
A									
B									
C									
rechts									
	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
A									
B									
C									
links									
behandelt ab					mit				
Nachkontrolle am:.....					Untersucher:				
Sonstiges:					Gerät:				

Abb. 17: Befundbogen für die sonographische Untersuchung der Lunge

Verzeichnis der Tabellen

Nr.	Titel	Seite
Tab. 1	Minimale Hemmstoffkonzentrationen (MHK; µg/ml) für ausgesuchte Antibiotika gegen <i>Rhodococcus equi</i> (PRESCOTT, 1981)	20
Tab. 2	Klinischer Score zur Beurteilung des Schweregrads der klinischen Symptome nach (OHNESORGE et al., 1998)	45
Tab. 3	p-Werte zur Darstellung der Signifikanzen	55
Tab. 4	Anzahl, Geschlecht und durchschnittliches Alter der Patienten zum Erkrankungszeitpunkt	56
Tab. 5	Mittelwert der klinischen Scores und der Leukozyten der drei Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	57
Tab. 6	Mittelwert und Standardabweichung der Abszessanzahl und des Abszess-Scores der drei Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	59
Tab. 7	Nummer und Gruppenzugehörigkeit der Fohlen mit Rezidiven und Zeitpunkt der erneuten Erkrankung	71
Tab. 8	Nummer und Gruppenzugehörigkeit der Fohlen mit Therapieumstellung sowie Zeitpunkt und Grund	72
Tab. 9	Nummer und Gruppenzugehörigkeit der Fohlen mit Durchfall sowie Grad und Zeitpunkt des Auftretens nach Beginn der Therapie	73
Tab. 10	Kosten der einzelnen Komponenten der antibiotischen Therapie	75
Tab. 11	Kosten der drei verschiedenen antibiotischen Therapien/100kg	75

Verzeichnis der Tabellen im Anhang

Tab. 12	Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 1 bis 10 aus der Gruppe 1 (Therapie mit Erythromycin/Rifampicin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt	117
---------	---	-----

Tab. 13	Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 11 bis 21 aus der Gruppe 1 (Therapie mit Erythromycin/Rifampicin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt	118
Tab. 14	Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 22 bis 31 aus der Gruppe 1 (Therapie mit Erythromycin/Rifampicin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt	119
Tab. 15	Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 32 bis 42 aus der Gruppe 2 (Therapie mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt	120
Tab. 16	Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 43 bis 53 aus der Gruppe 2 (Therapie mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt	121
Tab. 17	Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 54 bis 62 aus der Gruppe 2 (Therapie mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt	122
Tab. 18	Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 63 bis 73 aus der Gruppe 3 (Therapie mit Azithromycin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt	123
Tab. 19	Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 74 bis 84 aus der Gruppe 3 (Therapie mit Azithromycin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt	124

Tab. 20	Klinischer Score, Anzahl der im Blut gemessenen Leukozyten, Anzahl der Abszesse und Abszess-Score der Fohlen 85 bis 92 aus der Gruppe 3 (Therapie mit Azithromycin) zu jedem Untersuchungszeitpunkt	125
Tab. 21	Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 1 bis 16 aus der Gruppe 1 (Behandlung mit Erythromycin/Rifampicin)	126
Tab. 22	Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 17 bis 31 aus der Gruppe 1 (Behandlung mit Erythromycin/Rifampicin)	127
Tab. 23	Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 32 bis 47 aus der Gruppe 2 (Behandlung mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)	128
Tab. 24	Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 48 bis 62 aus der Gruppe 2 (Behandlung mit Rifampicin/Trimethoprim/Sulfadiazin)	129
Tab. 25	Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 63 bis 77 aus der Gruppe 3 (Behandlung mit Azithromycin)	130

Tab. 26	Ergebnisse des Erregernachweises, Erkrankungsalter, Behandlungsdauer sowie Zeitpunkt der eventuell notwendigen Therapieumstellung (nach Behandlungsbeginn) und des eventuell aufgetretenen Rezidivs (nach Therapieende) der Fohlen 78 bis 92 aus der Gruppe 3 (Behandlung mit Azithromycin)	131
---------	---	-----

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1	Strukturformel von Rifampicin (nach STAHLMANN u. LODE, 2001)	22
Abb. 2	Strukturformel von Erythromycin (nach STAHLMANN u. LODE, 2001)	23
Abb. 3	Strukturformel von Trimethoprim und Sulfadiazin (nach STAHLMANN u. LODE, 2001)	29
Abb. 4	Strukturformel von Azithromycin (nach STAHLMANN u. LODE, 2001)	31
Abb. 5	Verteilung der klinisch unterschiedlich schwer erkrankten Fohlen in den drei Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	58
Abb. 6	Verteilung der Abszessanzahl in den drei Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	60
Abb. 7	Verteilung der Abszesstiefe, ausgedrückt als Abszess-Score in den drei Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	60
Abb. 8	Verteilung der Fohlen mit positivem bzw. negativem kulturellen Nachweis von <i>Rhodococcus equi</i> in den drei Therapiegruppen	61
Abb. 9	Verteilung der Fohlen mit positivem bzw. negativem kulturellen Nachweis von <i>Streptococcus equi ssp. zooepidemicus</i> in den drei Therapiegruppen	62
Abb. 10	Verteilung des Keimgehaltes von <i>Rhodococcus equi</i> in den drei Therapiegruppen	63
Abb. 11	Mittelwerte und Standardabweichungen des klinischen Scores während der Therapie	64

Abb. 12	Mittelwerte und Standardabweichungen der Leukozytenzahl während der Therapie bei den drei Therapiegruppen	65
Abb. 13	Mittelwerte und Standardabweichungen der Abszessanzahl während der Therapie	67
Abb. 14	Mittelwerte und Standardabweichungen des Abszess-Scores während der Therapie	68
Abb. 15	Verteilung der Therapiedauer in den drei Therapiegruppen sowie Anzahl der Fohlen, deren Therapie umgestellt werden musste	69
Abb. 16	Korrelation von Erkrankungsalter und Therapiedauer	70
Abb. 17	Befundbogen für die sonographische Untersuchung der Lunge	132

Danksagung

Herrn Prof. Dr. E. Klug möchte ich für die Überlassung des sehr interessanten Dissertationsthemas danken.

Frau Dr. M. Venner danke ich sehr herzlich für die zu jeder Tages- und Nachtzeit gewährte fachliche (und moralische) Unterstützung, ihr Engagement und ihre konstruktive Kritik, durch die die zügige Durchführung der Arbeit ermöglicht wurde.

Herrn P. Schockemöhle danke ich herzlich für die finanzielle Unterstützung und die kooperative Zusammenarbeit.

Den Mitarbeitern des Gestüts Lewitz, vor allem Herrn W. Dieckmann und Herrn F. Pieper, gilt mein Dank für die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Bei Frau Dr. I. Leendertse möchte ich mich für den fachlichen Rat sowie für ihre Unterstützung bedanken.

Anna danke ich dafür, dass die vielen Tage und Nächte dieses Sommers mit den Fohlen und auch ohne diese nicht nur anstrengend, sondern vor allem auch lustig gewesen sind.

Barbara danke ich für die Auswertung der Mibi- Proben und ihre Hilfe bei der Literaturrecherche.

Ein großes Danke geht besonders an Gitti, meine Schwester Barbara und an Ulrich für ihr allzeit offenes Ohr und die moralische Unterstützung.

Ganz besonders herzlich möchte ich meinen Eltern danken, die mir mein Studium und die Dissertation überhaupt erst möglich gemacht und immer an mich geglaubt haben. Ihre Hilfe und ihr Verständnis stand mir jederzeit uneingeschränkt zur Verfügung.