

Antibacterial therapy based on pharmacokinetic/pharmacodynamic models in small animal medicine-1.

Literature review

P. Mag^{1*}
K. Németh²
Z. Somogyi¹
Á. Jerzsele¹

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Gyógyszertani
és Méregtani Tanszék
H-1078 Budapest, István utca 2.

2. Állatorvostudományi Egyetem,
Élettani és Biokémiai Tanszék,
Élettani Osztály
H-1078 Budapest, István utca 2.

e-mail: Mag.Patrik@univet.hu

Farmakokinetikai/farmakodinámiai modellekre alapozott antibakteriális terápia a kisállatgyógyászatban – 1. rész

Irodalmi összefoglaló

Mag Patrik^{1*}, Németh Krisztián², Somogyi Zoltán¹, Jerzsele Ákos¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) jelenleg a humán egészségügyet érintő egyik legfenyegetőbb probléma. Az akár több antimikrobiális szerre rezisztens baktériumok terjesztésében a haszonállatok mellett a társállatok is jelentős szerepet játszanak. A rezisztens kórokozók elterjedésének visszaszorításában fontos szerepet játszik az antibiotikumok farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) analízise. A szerzők az szakirodalmi adatok alapján bemutatják az emberek és a társállatok szoros kapcsolatából adódó potenciális antimikrobiálisrezisztencia-veszélyeket, összegzik a PK/PD analízis kulcsfontosságú pontjait, majd bemutatják a szakirodalomban elérhető, β -laktám antibiotikumokkal kapcsolatos farmakokinetikai és farmakodinámiai adatokat, a társállatok vonatkozásában.

SUMMARY

The antimicrobial resistance (AMR) is one of the most threatening problems of human health. In both public and animal health, multi-drug resistant (MDR) bacterial strains are increasingly emerging, which results in difficulties in the antimicrobial therapy. Until now, only the importance of farm animals has been emphasized in the context of AMR, but more recently it was shown that companion animals can also play a major role in its spread. The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antibiotics is an efficient tool that can contribute to the reduction of the spread of resistant pathogens. It provides exact data, according to which the optimal dose and dosing interval can be selected to ensure a safe and effective use of antibiotics and reduce the chance of the evolutionary selection of antibiotic-resistant isolates of bacteria. As a result, the negative impact and the pressure on human health can be reduced. The authors outline below the resistance threats posed by the close contact between humans and companion animals, pointing out at the indirect and direct effects of spreading resistance and highlighting the most important multi-drug resistant (MDR) bacterial species that pose a public health risk. Furthermore, they summarise the key points of PK/PD analysis, covering the three main PK/PD indices ($\%T > MIC$, C_{max}/MIC , AUC/MIC), the most important PK parameters (C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, AUC , F , Cl , MRT) and the minimum inhibitory concentration (MIC) used in susceptibility testing. Finally, the pharmacokinetic and pharmacodynamic data on β lactam antibiotics in companion animals, available in the literature are presented, in an attempt to highlight the correlations that may facilitate the prudent antibiotic use. The authors also present the differences in PK parameters of the respective substances between dogs and cats through publications in the literature.

A múlt században a penicillin felfedezése forradalmasította a fertőző betegségek gyógykezelését [1]. Röviddel a humán gyógyászatban történő alkalmazás bevezetését követően az antimikrobiális szereket az állatgyógyászat területén is használni kezdték [2, 3]. Az antimikrobiális szereket ma már világszerte alkalmazzák, sok országban korlátozás nélkül, éppen ezért az antimikrobiális rezisztencia (AMR) egyre gyorsabban terjed, komoly kihívás elé állítva a 21. századi orvostudományt [1].

Az antimikrobiális rezisztencia az orvos- és állatorvostudomány egyik legnagyobb kihívása napjainkban

A rezisztens baktériumtörzsek terjedése főleg az antimikrobiális kezelések túlzott, ill. nem megfelelő használatának tulajdonítható

Társállatoknál az antimikrobiális szerek használatának leggyakoribb okai a bőr- és sebfertőzések, a fertőző eredetű külsőhallójárat-gyulladások, valamint a légúti és a húgyúti fertőzések. A gyomor-bél fertőzések szintén gyakoriak, de az esetek többségében itt az antimikrobiális terápia nem indokolt. A felsorolt kórképekben a leggyakrabban használt antimikrobiális szerek a penicillinek, cefalosporinok, makrolidok, linkózamidok, tetraciklinek, klóramfenikol, potenciált szulfonamidok, aminoglikozidok és fluorokinolonok, valamint a fuzidinsav [4].

A rezisztens baktériumtörzsek terjedését főleg az antimikrobiális kezelések túlzott használatának tulajdonítják [5], de az antimikrobiális szerek nem megfelelő felhasználása önmagában nem elegendő az AMR-rel rendelkező mikroorganizmusok tömeges átviteléhez, az összeköttetést a társállatok és az emberek között pedig nagy valószínűséggel a környezet, ill. az egyre szorosabb állat-ember kontaktus biztosítja [6].

Számos kutatás kimutatta, hogy a haszonállat-gyógyászatban alkalmazott antibiotikum-terápia miatt rezisztens baktériumok szelektálódtak ki, amelyek a közegészségügyben is súlyos problémát jelentenek, főképp a rezisztens baktériumok állati eredetű élelmiszerekkel való átvitele miatt [7, 8]. Az is bizonyított azonban, hogy a közvetlen átvitel mellett a közvetett átvitelnek is nagy jelentősége van. A rezisztens baktériumok a személyek közötti közvetlen kapcsolat mellett a környezet közvetítésével és az állatokkal való kontaktus útján is elérhetik az embereket [4].

Egy kutatásban rámutattak, hogy az élelmiszertermelő állatok szerepe a rezisztencia terjesztésében korántsem annyira hangsúlyos, mint azt vélik, így a nem állati eredetű élelmiszerekből származó AMR problémáját alábecsülik [9].

Az elmúlt évtizedekben a fejlett országokban a társállatok (kutyák, macskák) száma nagymértékben nőtt, amely tendencia minden valószínűség szerint a továbbiakban is hasonló lesz. Emellett a társállatok szerepe is átalakult, a tulajdonosok nagyobb odafigyelést szentelnek irántuk, így ma már sokkal jobban előtérbe kerül az állatok egészségügyi állapota és annak megfelelő fenntartása, és bár a társállatoknál használt antimikrobiális szerek mennyisége elenyésző a haszonállatok körében felhasználható képest, a társállatoknál azonban jóval gyakrabban alkalmazunk olyan hatóanyagokat is, amelyek a humánegészségügy területén is fontos szerepet töltenek be [4, 10–12]. Jóllehet ezek a gyógyszerek hatékonynak bizonyulnak az antimikrobiális terápiák során, de aggályok merülnek fel amiatt, hogy gyakori használatuk az antimikrobiális-rezisztenciával rendelkező baktérium izolátumok kiszelektálódását eredményezhetik, amelyek potenciális humán egészségügyi veszélyt jelenthetnek [13].

A társállatok és az emberek közötti szoros kapcsolat lehetőséget biztosít a baktériumok kétirányú átvitelére mind közvetlen (simogatás, fizikai sérülések), mind pedig közvetett (pl. az étel vagy a bútorok kontaminációja) módon [4, 5, 10]. A gyerekek nagyobb veszélynek vannak kitéve, mivel ők még szorosabb kontaktusba kerülhetnek az állatokkal és a kontaminált környezettel [4].

Az élelmiszertermelő haszonállatokhoz képest a társállatoknál eddig kisebb figyelmet fordítottak a rezisztencia terjedésének csökkentésére, a nemzeti és nemzetközi felügyelő programok is egyelőre csupán a haszonállat-gyógyászatban működnek [4].

Mindazonáltal a rezisztencia terjedése egy olyan kétirányú folyamat, amely során nem csupán az emberekbe kerülhetnek át rezisztens gének az állatokból,

A haszonállatok mellett a társállatok is veszélyt jelentenek a rezisztens baktériumok terjesztésében

hanem humán eredetű baktériumok is átvihetők az állatokba. Ezek a humán eredetű baktériumok képesek az új környezetükben rezisztencia géneket szerezni a társállatok kommenzalista mikrobiomjától. Antibiotikum-terápia során ezek a rezisztens baktériumok kiszektálódhatnak, majd a külvilág felé ürülhetnek (pl. bélsárürítés vagy a kültakaró tisztogatása révén) és így visszajuthatnak az emberi mikrobiomba [4].

A kutyák és a macskák egyaránt potenciális forrásai lehetnek olyan zoonotikus baktériumtörzseknek is, amelyeket továbbíthatnak bélsárürítés vagy fizikai sérülés okozása útján (pl. harapás, karmolás) vagy vektorokkal (pl. kullancs) [9], bár hozzá kell tenni, hogy az emberek társállatoktól eredő zoonotikus kórokozóval való fertőződése meglehetősen ritka [4].

Az USA-ban az évente jelentett *Salmonella*-fertőzések legalább 1%-a [14], míg a *Campylobacter*-fertőzések nagyjából 6%-a származik társállatoktól [15]. Számos tanulmány található meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) törzsek emberek és társállatok közötti terjedéséről [16–18]. Azok az *E. coli* törzsek pedig, amelyek kutyáknál húgyúti fertőzést okoznak, egyes kutatások szerint filogenetikailag rokonságot mutatnak a humán extraintesztinális patogén *E. coli* törzsekkel [19, 20].

A társállatokban számos olyan baktériumvonal található, amelyek az állatgyógyászatban használt antimikrobiális szerek többségével szemben rezisztensek, amely potenciális humánegészségügyi veszélyt jelenthet [11]. Azok a multirezisztens (MDR) baktériumok, amelyek a legnagyobb veszélyt jelentik a társállat- és a humán populációra a következők: meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticillin-rezisztens *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), vankomicin-rezisztens *Enterococcus* (VRE), karbapenemáz-termelő *E. coli* baktériumok (pl. *E. coli*), MDR *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* és *Enterococcus faecium/faecalis* [10, 11]. Az MDR ezen kívül növekvő tendenciát mutat egyes *Salmonella* szerovarokban és *Clostridium difficile*-ben is, amelyek kiemelt jelentőséggel bíró zoonotikus kórokozók [10].

Mióta az első társállat eredetű MRSA-törzs okozta fertőzést leírták [21], az ehhez hasonló fertőző eredetű megbetegedések száma egyre gyakoribbá vált. Társállatoknál MRSA törzseket izoláltak bőr- és sebfertőzések, műtétet követő sebfertőzések, húgyúti fertőzések és bakteriális eredetű tüdőgyulladásokból [22]. Ezeknek az izolátumoknak a többsége azonos a humán kórházakban izolált MRSA baktériumok bizonyos csoportjaival (ST254, ST8 és ST22) [23]. Az MRSA prevalenciájának becslései 0% és 6% között változnak a különböző vizsgálatokban a populációtól, a földrajzi elhelyezkedéstől és az alkalmazott kimutatási módszerektől függően [24, 25].

2006 óta az MRSP is komoly problémát okoz a társállatok körében [26–28]. Ez a kórokozó számos betegséget okozhat, mint bőr-, külső és belső hallójárat-gyulladást, sebészeti beavatkozást követő sebfertőzést, szájüregi gyulladásokat, májgyulladást, húgyúti, légúti, ízületi, hashártya- és vérfertőzéseket [29]. Az MRSP a kutyapopulációkban gyakrabban fordul elő, mint a macskákban [30]. Bár az embereknél az MRSP-törzsek okozta fertőzések vagy azok kolonizációja meglehetősen ritka, de ezek bizonyos rezisztenciagéneket más *Staphylococcus* fajoknak (pl. *S. aureus*) könnyen átadhatnak [11]. Az MRSP-törzsek okozta humán megbetegedések esetszáma kicsi, mindazonáltal egyre több ilyen esetről publikálnak a nemzetközi szakirodalomban [11]. A kisállat-bőrgyógyászok körében az MRSP-izolátumok hordozási aránya 4% [30]. Az MRSP előfordulási prevalenciája különböző kutya populációkban 0 és 7% között van, az alkalmazott kimutatási módszerektől függően, de krónikus bőrgyulladásban szenvedő kutyák esetében gyakrabban mutatják ki [23, 31].

További problémát jelent, hogy számos, az állatgyógyászat számára engedélyezett antimikrobiális készítmény ma már kevésbé hatékony, ezért új engedély-

A társállatokban számos olyan baktériumvonal található, amelyek az állatgyógyászatban használt antimikrobiális szerek többségével szemben rezisztensek

Társállatokban az MRSA- és MRSP-törzsek is gyakran okoznak fertőzést

A legtöbb jóváhagyott új gyógyszerkészítmény a bőr- és lágyszöveti fertőzések helyi terápiájára szolgál

A humán készítmények állategészségügyi felhasználása csupán alapos indokkal valósulhat meg

A farmakokinetika magában foglalja a gyógyszer felszívódását, megoszlását, metabolizmusát és a kiválasztását

A farmakodinámia a gyógyszerek hatékonyságát vizsgálja

lyezett állatgyógyászati készítmények fejlesztése és előállításuk vált szükségessé. Ezek hiányában ugyanis a humángyógyászatban engedélyezett készítmények állatgyógyászatban való használata egyre gyakoribb lesz [13]. Az új készítmények engedélyezésének magas költsége azonban erősen hátráltatja ezt a folyamatot [13]. Ennek következtében, jól látható az a tendencia, hogy a legtöbb jóváhagyott új gyógyszerkészítmény a bőr- és lágyszöveti fertőzések terápiájára szolgál, ugyanis ezeknek a készítményeknek az engedélyeztetése a legkönnyebben kivitelezhető. Ennek az az oka, hogy ezek a bakteriális eredetű megbetegedések gyakoriak, így a klinikai hatékonyság-vizsgálatok is könnyebben és gyorsabban értékelhetők, így a gyógyszergyártók számára ezekben az esetekben a legkisebb az anyagi kockázat [13].

Ebből következik, hogy a humán egészségügyben alkalmazott készítmények állategészségügyi felhasználása csupán alapos indokkal valósulhat meg, ennek hiányában ugyanis fokoznánk a társállatok körében fellelhető rezisztens izolátumok számát [10]. A felelős antimikrobiális terápia kulcsfontosságú, mivel az új hatóanyagok fejlesztése egyre inkább lassuló tendenciát mutat, ill. az új antimikrobiális hatóanyagokat minden esetben a humángyógyászat számára teszik elérhetővé elsőként [32]. Ebből kifolyólag, a jelenlegi antimikrobiális kezelések protokolljait át kell vizsgálni és szükség esetén újra kell értelmezni, lehetőség szerint a fertőzés helyén pontosan meghatározott gyógyszer-koncentrációkra, ill. mindig a legfrissebb érzékenységi adatokra és az ebből eredő farmakodinámiai paraméterekre alapozva, hogy a megfelelő antimikrobiális terápiával csökkentjük az antimikrobiális rezisztenciával rendelkező baktérium izolátumok szelektálódásának esélyét és azok terjedését [10]. Ezen felül szükséges a társadalom oktatása a helyes antibiotikum felhasználásról, a gyógyszergyártók ösztönzése új antimikrobiális szerek fejlesztésére és alternatív megoldások használata [32].

PK/PD ANALÍZIS A TÁRSÁLLATGYÓGYÁSZATBAN

A megfelelő antimikrobiális terápiás protokoll kidolgozásához vizsgálunk kell az antimikrobiális szerek farmakokinetikai (PK) és farmakodinámiai (PD) tulajdonságait. A farmakokinetika (PK) leírja, hogy a szervezet hogyan hat a gyógyszerre, beleértve a felszívódást, a megoszlást, a metabolizmust és a kiválasztást, míg a farmakodinámia (PD) vizsgálja a gyógyszerek *in vitro* hatékonyságát, elsősorban az antibiotikum minimális gátló koncentráció (minimal inhibitory concentration, MIC) értékének meghatározásával [33]. A két paraméter együttes elemzésével pedig elvégezhetjük a farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) analízist.

A PK paraméterek elemzésénél nagyon fontos figyelembe venni, hogy melyik az a szövet, ahol a fertőzést előidéző baktérium elváltozást okozhat [33]. Hagyományosan az elemzéseknél a vérplazmát vesszük alapul, azonban a pontosabb eredményekhez szövetspecifikus mintavételek is szükségesek a PK paraméterek pontos meghatározásához [33]. Ez főleg azokra a szövetekre igaz, amelyeket speciális barrierok vesznek körül, mint pl. a központi idegrendszer, a szem, a tejmirigy vagy a prosztata, de más esetekben, pl. légúti fertőzések esetén is, pontosabb képet kapunk, ha a PELF-et (pulmonary epithelial lining fluid, a légutak nyálkahártyáját borító vékony folyadék réteg) vizsgáljuk. Húgyúti fertőzéseknel természetesen a vizelet, ízületi fertőzéseknel a synovia a megfelelő mátrix az elemzéshez [33].

A szövetspecifikus PK paraméterek meghatározásánál a legegyszerűbb módszer a szövetek homogenizálása [34, 35]. Ugyanakkor, a szövetek intracelluláris (IC) és interstitialis (IS) térre oszlanak, amelyek a homogenizáció során irreverzibilisen összekeverednek és mivel az IC kompartment sokkal nagyobb volumenű, ezért az IS térben jelenlévő gyógyszerek a homogenizá-

ciót követően sokkal kisebb koncentrációban fognak megmutatkozni a teljes volumenben. Ebből az következik, hogy alábecsüljük azoknak a gyógyszereknek a koncentrációját, amelyek túlnyomórészt az IS folyadékban kerülnek egyensúlyi állapotba (pl. β -laktámok) és túlbecsüljük azoknak a gyógyszereknek a koncentrációját, amelyek elsősorban az IC folyadékban kerülnek egyensúlyi állapotba (pl. fluorokinolonok, tetraciklinek és makrolidok) [36]. Ennek a elkerülésére alkalmas lehet a mikrodialízis technika alkalmazása, amely megfelelő módszer a gyógyszer szabad koncentrációjának meghatározásához szinte bármely szövetben, pl. a központi idegrendszerben [37], a légutakban [38] vagy egyéb lágy szövetekben [39].

Az antimikrobiális szerek szakszerű alkalmazásának meghatározásához kiváló stratégia a PK/PD analízis elvégzése

Az antimikrobiális szerek szakszerű alkalmazásának meghatározásához kiváló stratégia a PK/PD analízis elvégzése [40]. A PK/PD modellek leírják a kapcsolatot a gyógyszer hatékonysága, a fertőzést kiváltó kórokozó és a kiváltott válasz között [41]. A PK/PD analízis előnyei: (1) a dózis optimalizálása, (2) az antibiotikumok biztonságos és hatékony használatának biztosítása, (3) az antibiotikumokkal szemben rezisztens baktériumok kiszelektálódásának megelőzése (4) és a közegészségügyre és a környezetre gyakorolt negatív hatás csökkentése [33, 40–42].

Az optimális dózis maximalizálja a gyógyszer hatékonyságát a kórokozókkal szemben, miközben a lehető legkisebb toxicitást fejt ki

Az optimális dózis maximalizálja a gyógyszer hatékonyságát a kórokozókkal szemben, miközben a lehető legkisebb toxicitást fejt ki a szervezetben jelenlévő kommenzalista flórára, ill. magára az állat szervezetére [43].

A kis dózis, a két beadás közötti túl nagy időköz és a nem megfelelően kiválasztott hatóanyag mind növeli a rezisztens baktériumok kiszelektálódásnak esélyét [40]. Ezek közül a legnagyobb veszélyt a szubterápiás dózis alkalmazása jelenti [44]. Emellett fontos a kísérletek során a fehérjéhez nem kötött szabad gyógyszerforma meghatározása is, ugyanis ez lesz a farmakológiailag aktív forma [40].

A PK/PD elemzés során meghatározzák a PK paramétereket (C_{max} , AUC_{0-24} , $t_{1/2}$, stb.) az állatok szervezetében vagy egy szervrendszerben, amely legtöbbször a vérplazma. Mindemellett meg kell határozni a vizsgált baktériumtörzs érzékenységet (MIC-értékét) az adott antimikrobiális szerrel szemben. Ezen információk alapján kell kiválasztani a három lehetséges PK/PD index közül a megfelelőt, ami alapján az elemzést elvégzik [33]. Ez a három index a T>MIC (azt fejezi ki, hogy az adott antimikrobiális szer koncentrációja milyen hosszú időn keresztül haladja meg a fertőzést kiváltó kórokozó minimális gátló koncentrációját), a C_{max}/MIC (a maximális plazma koncentráció és a minimális gátló koncentráció hányadosa), és az AUC/MIC (a koncentráció–idő görbe alatti terület és a minimális gátló koncentráció hányadosa) [40, 41].

Az aminoglikozidok koncentrációfüggő baktericidek, esetükben a C_{max}/MIC indexet alkalmazzák, amely értéknek 8–10 felett kell lennie [40]. A fluorokinolonok szintén koncentrációfüggő baktericidek, esetükben mind az AUC_{0-24}/MIC , mind a C_{max}/MIC index alkalmazható, előbbi esetén az értéknek nagyobbnak kell lennie, mint 125–250, utóbbinál pedig nagyobbnak, mint 8–10 [42, 45]. A β -laktám antibiotikumok pedig (penicillinek, cefalosporinok) időfüggő baktericidek, így esetükben a T>MIC indexet kell figyelembe vennünk [40, 42]. Itt baktériumfajonként változik, hogy a két beadás közötti idő hány százalékában kell a gyógyszer koncentrációjának meghaladnia a MIC-értéket, de az általános elv az, hogy ennek az értéknek Gram-pozitív baktériumok esetében legalább 40–50%-nak, míg Gram-negatív baktériumok esetében 60–80%-nak kell lennie [46]. A fenikoloknál és makrolidoknál – amelyek bakteriosztatikus vegyületek – leggyakrabban szintén a T>MIC indexet vagy az AUC_{0-24}/MIC indexet szokták alkalmazni [42]. Bár a tetraciklinek szintén bakteriosztatikus vegyületek, esetükben az AUC_{0-24}/MIC index a megfelelőbb, amelynek 25-szörös értéket kell elérni [47, 48] (1. táblázat).

1. TÁBLÁZAT. PK/PD indexek csoportosítása az egyes antibiotikumhatóanyag-csoportok alapján

TABLE 1. PK/PD indices by antibiotic compound groups

| Antibiotikumcsoport | PK/PD index | Célérték | Forrás |
|--------------------------------|------------------|-------------------------|----------|
| Aminoglikozidok | C_{max}/MIC | > 8–10 | [40] |
| Fluorokinolonok | C_{max}/MIC | > 8–10 | [42, 45] |
| | AUC_{0-24}/MIC | > 125–250 óra | [42, 45] |
| β -laktám antibiotikumok | %T > MIC | > 40–50% (Gram-pozitív) | [46] |
| | | > 60–80% (Gram-negatív) | [46] |
| Makrolidok | %T > MIC | > 40–50% (Gram-pozitív) | [42] |
| | | > 60–80% (Gram-negatív) | [42] |
| | AUC_{0-24}/MIC | > 125–250 óra | [42] |
| Fenikolok | %T > MIC | > 40–50% (Gram-pozitív) | [42] |
| | | > 60–80% (Gram-negatív) | [42] |
| | AUC_{0-24}/MIC | > 125–250 óra | [42] |
| Tetraciklinek | AUC_{0-24}/MIC | > 25 óra | [47, 48] |

Ezen indexek alapján határozza meg a CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) az adott állatfajokban, adott baktériumfajokkal szemben a különböző antibiotikumok határértékeit [49], amelyek a gyakorlatban dolgozó állatorvosok számára nyújtanak közvetlenül segítséget az antibiotikumérzékenységi vizsgálatok elbírálása során [40, 49]. A társállatok számára ezek a határértékek ma már elérhetőek az amoxicillin, amoxicillin-klavulánsav, piperacillin, cefazolin, cefovecin, ceftazidim, gentamicin, doxiciklin, minociklin, klindamicin, orbifloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, pradofloxacin, levofloxacin, és difloxacin hatóanyagok vonatkozásában [49]. Amíg az állatorvosi szempontból specifikus határértékeket nem határozzák meg a többi hatóanyagra, addig a humángyógyászatban alkalmazott határértékek az irányadóak, pl. a klóramfenikol, az eritromicin, a szulfonamidok vagy a potenciált szulfonamidok vonatkozásában [40].

A PK/PD modellek kivitelezésének további három formáját különítjük el – *in vitro*, *in vivo* és *ex vivo* [42]. Az *in vitro* modellek esetén az antimikrobiális hatóanyag koncentrációjában bekövetkező változások és a baktériumok száma közötti kapcsolatot vizsgáljuk [42]. A modell alapja, hogy különböző koncentrációjú antimikrobiális hatóanyag tartalom mellett inkubáljuk az adott koncentrációval beoltott baktériumszuspenziót egy mesterségesen előállított táptalajon és meghatározzuk a baktériumok számának változását a különböző gyógyszer-koncentrációk mellett, megadott inkubációs időközönként [50]. Ennek a modellnek az az előnye, hogy tanulmányozni tudjuk a kapcsolatot az antimikrobiális szer és a baktérium között különböző koncentrációkban és időközökben anélkül, hogy kísérleti állatokat alkalmaznánk [42]. A legnagyobb hátránya az *in vitro* modellnek, hogy a baktériumok növekedési tulajdonságai és szaporodási rátája *in vitro* körülmények között nem minden esetben egyezik meg az *in vivo* tapasztalattal [51].

Az *in vivo* modelleknél a gyógyszer-koncentráció és a baktériumok közötti kapcsolatot vizsgáljuk fertőzéses modellek felállításával [42]. Ezeknek a model-

**Számos régóta
alkalmazott
antibiotikum esetében
felül kellene vizsgálni
az alkalmazott
dózisokat PK/PD
analízis alapján**

leknek a legnagyobb előnye, hogy pontosan leírják a gyógyszer-koncentráció és a baktériumok számában bekövetkező változásokat, vagyis a gyógyszer-mikroorganizmus kapcsolatot az állati szervezetben [42]. A legtöbb esetben az *in vivo* PK/PD modelleknél a gyógyszerek PK tulajdonságait a vérplazmában vizsgálták, de egyre több olyan publikáció érhető el, ahol a vizsgálatokat a fertőzés helyén végzik el, pl. az agy-gerincvelő folyadékban vagy a PELF-ben [52, 53] vagy éppen az ízületi folyadékban [54].

Az *ex vivo* modelleknél a gyógyszer és a baktérium közötti kapcsolatot vizsgáljuk *in vivo* PK és *in vitro* PD adatok összevetésével [42]. Az *ex vivo* rendszerek nagy előnye, hogy nem csupán a valós *in vivo* PK tulajdonságokra mutatnak rá, hanem hogy állatvédelmi szempontból is kedvezőbbek, hiszen a kísérletben használt állatok számának jelentős csökkentése lehetséges [55]. Jelenleg ezek a leggyakrabban alkalmazott modellek az állatorvosi gyakorlatban [56].

A megfelelő kezelési protokoll meghatározásához és az ezekhez tartozó antibiotikumérzékenységi határértékek felállításához szükségesek a farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) modellek, a farmakokinetikai információk, valamint a megbízható és pontos antimikrobiális vizsgálati sztenderdek (pl. CLSI), amelyek révén az antibiotikumérzékenységi vizsgálatokat elvégzik [13]. Manapság számos olyan antimikrobiális szert alkalmazunk, amelyek még akkor kerültek forgalomba, mikor a PK/PD modellekről csak keveset tudtunk, így ezek a hatóanyagok feltehetően nem is felelnek meg minden esetben a PK/PD kritériumoknak [13]. Ezen hatóanyagok PK/PD analízisének elvégzése hiánypótló lenne az állatorvosi gyakorlatban a dózisok optimalizálása céljából [13].

PENICILLINSZÁRMAZÉKOK

A penicillinek időfüggő baktericid hatásmóddal rendelkező, a bakteriális sejtfal szintézist gátló antibiotikumok [57]. A penicillinek csoportjába tartozik az *amoxicillin*, amely jelenleg világviszonylatban a leggyakrabban alkalmazott antibiotikum, ill. klavulánsavval történő kombinációját a társállatok körében alkalmazzák a leggyakrabban [58–60]. A klavulánsav-komponens gátolja a β -laktamáz enzim mediálta inaktivációt, ezzel segíti az amoxicillin baktericid hatásának kialakulását [61].

Az amoxicillin egy széles spektrumú antibiotikum, amely Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen is hatékony, de a β -laktamázt termelő baktériumok (pl. *Staphylococcus* spp., Gram-negatív enterális baktériumok) gyakran rezisztensek vele szemben [62]. Korábbi tanulmányok szerint az amoxicillin-klavulánsav kombináció bizonyos esetekben az igen gyakran rezisztensnek bizonyuló *Bordetella bronchiseptica* törzsekkel szemben is hatékonynak bizonyult [63, 64], azonban a napjainkra jellemző nagy MIC-értékek mellett ez már egyre kevésbé igaz [65]. Ezt a kombinációt leggyakrabban bőr- és légszöveti fertőzések, felső- és alsó légúti fertőzések, húgyúti fertőzések (UTI, urinary tract infection) és gyomor-bélrendszeri fertőzések esetén alkalmazzák [62]. Az amoxicillin jó farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkezik, biológiai hasznosulása kutyáknál és macskáknál 60–70% [57, 66].

A PK/PD indexek közül amoxicillin esetén a $\%T > MIC$ indexet vesszük figyelembe [67], ahol 35–40%-os célérték elérése az ajánlott, ez ugyanis még a legtöbb, β -laktamázt termelő baktérium ellen is hatékony [68]. YANG és mtsai kutatásuk során macskáknál 10 mg/ttkg dózisban alkalmazott amoxicillin egyszeri intravénás vagy *per os* beadása után végeztek PK/PD analízist [66]. A tanulmány során azt vették alapul, hogy a macskák légútjaiból és bőrből izolált baktériumtörzsek (*Staphylococcus pseudintermedius*, *Pasteurella multocida*) MIC₅₀-értéke 0,12–0,25 μ g/ml között változik [69]. Ezt az értéket az amoxicillin koncentrációja a vérplazmában 6 órán keresztül haladta meg, vagyis 12 órás adagolási intervallummal számolva $\%T > MIC$ 50%, tehát az alkalmazott dózis hatékonynak mondható ezen fertőzések

kel szemben. CHICOINE és mtsai macskák sebfertőzését vizsgálták [62]. Itt a 158 vizsgált baktériumtörzs (*Pasteurella multocida* és anaerob baktériumok: *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.) közül 128 törzs (81%) 0,5 µg/ml-es koncentrációt vagy az alatti értéket mutatott az amoxicillinre nézve, 11 mg/ttkg dózis beadását követően, amely koncentrációt a hatóanyag 7,9 ± 0,6 órán keresztül haladta meg a vérplazmában (%T>MIC 66 ± 5%), vagyis az ilyen fertőzéseknél az amoxicillin még hatékonyabb.

Bár kutyáknál jelenleg még nincsenek ilyen részletes PK/PD elemzések az amoxicillinnel kapcsolatban, arra következtethetünk, hogy hasonló fertőzések esetén ennél az állatfajnál is hasonlóan jó eredményeket érhetünk el. A korábban elvégzett farmakokinetikai vizsgálatok alapján látszik, hogy macskákhoz hasonlóan kutyáknál is jelentős plazmakoncentrációt érhetünk el 625 mg amoxicillin-klavulánsav *per os* történő beadását követően (C_{max} 8 µg/ml), amely viszonylag rövid eliminációs felezési idővel párosul ($t_{1/2}$ 2,41 óra) [70].

A CLSI az amoxicillin-klavulánsavval kapcsolatos határértékeket 11 mg/ttkg *per os* dózis mellett határozta meg, 12 órás adagolási időintervallum mellett [49]. Ez alapján kutyák bőr- és légyszöveti fertőzést okozó *E. coli* és *Staphylococcus* spp. törzsek határértékei az alábbiak szerint alakulnak: ≤ 0,25 µg/ml érzékeny, 0,5 µg/ml mérsékelten érzékeny és ≥ 1 µg/ml rezisztens, míg ugyanezek a törzsek UTI esetén ≤ 8 µg/ml érzékenyek. Macskáknál ugyanezeket a határértékeket állapították meg, viszont náluk 12,5 mg/ttkg dózist alkalmaztak. (2. táblázat).

Bár az amoxicillin az egyik leggyakrabban használt antimikrobiális szer [58] ebben a témában csak kisszámú publikáció érhető el és azok is csupán a vérplazmából nyert adatokra alapozottak, bár ezt a hatóanyagot számos esetben használjuk pl. bőr- és légyszöveti fertőzések esetén [62].

Szintén a penicillinek csoportjába tartozik a *tikarcillin*, ami egy széles spektrumú karboxipenicillin, amely az amoxicillinnel ellentétben kiváló hatékonyságot mutat *E. coli* és *Pseudomonas* spp. ellen [57]. A tikarcillinből nincs engedélyezett állatgyógyászati készítmény, de parenteralis alkalmazása javasolható kutyák és macskák légyszöveti vagy szisztémás *Pseudomonas* spp. fertőzésekor [71], ezen felül *Pseudomonas* spp. okozta krónikus *otitis externa* estén is alkalmazható helyileg [72].

BENNETT és mtsai (2013) 83 kutya és 65 macska eredetű *E. coli* törzs, valamint 61 kutyából származó *Pseudomonas aeruginosa* törzs érzékenységet vizsgálták tikarcillinnel szemben [71]. Korongdiffúziós módszerrel mindkét törzs 90%-os érzékenységet mutatott a hatóanyaggal szemben és azt is kimutatták, hogy ha a tikarcillint klavulánsavval kombinálják, akkor a hatékonysága fokozottabb volt *E. coli*-val szemben, de elhanyagolható hatékonyságbéli különbséget tapasztaltak *Pseudomonas aeruginosa*-val szemben. A vizsgált *P. aeruginosa* törzsek MIC₅₀-értéke 24 µg/ml, míg MIC₉₀-értéke 256 µg/ml volt. Az *E. coli* törzsekénél különbség volt a MIC-eloszlásában attól függően, hogy a törzseket a húgyutakból, vagy más szervekből izolálták, ill. faji különbséget is találtak. A legérzékenyebb *E. coli* törzsek a húgyutakból származtak, és a legkisebb MIC₉₀-érték macskáknál volt (6 µg/ml). Ez magyarázható azzal, hogy macskáknál ritkábbak az *E. coli* törzsek okozta elsődleges húgyúti fertőzések, mint kutyáknál, ezért nem alkalmaznak annyi antimikrobiális szert, vagyis kisebb a szelekciós nyomás a húgyutakat kolonizálni képes *E. coli* törzseken [73].

A tikarcillin farmakokinetikáját kutyák esetében vizsgálták iv. és im. beadási módot követően, 50 mg/ttkg dózisban [74]. A tanulmányból kiderül, hogy intravénás beadást követően a tikarcillin jóval nagyobb koncentrációt ért el (C_{p0} 308,92 ± 38,30 µg/ml), mint intramuszkuláris beadást követően (C_{max} 91,24 ± 3,31 µg/ml). Im. beadást követően a tikarcillin biológiai hasznosulása (F) 91,37% volt.

A legszélesebb spektrummal rendelkező penicillin-származék a *piperacillin*, amely kiváló hatékonyságú *P. aeruginosa* és számos *Enterobacteriaceae* családba

Az amoxicillin az egyik leggyakrabban használt antimikrobiális szer

tartozó baktériumfajjal, valamint számos anaerob baktériumfajjal szemben [57]. Ezt a hatóanyagot azonban az állatgyógyászat területén csak igen ritkán alkalmazzák és az állatgyógyászatban vele kapcsolatos tanulmányok még nem érhetőek el.

2. TÁBLÁZAT. Az amoxicillin-klavulánsav kombináció érzékenységi határértékei *E. coli* és *Staphylococcus spp.* vonatkozásában, a CLSI ajánlása alapján [49], állatfajok szerint

TABLE 2. Susceptibility breakpoints for the combination amoxicillin clavulanic acid for *E. coli* and *Staphylococcus spp.*, based on CLSI recommendations [49], by animal species

| Antibiotikum | Dózis | Állatfaj | Szervrendszer | Baktérium | MIC-érték (µg/ml) | | |
|---------------------------|----------------------|----------|--------------------|--|-------------------|-----|-----|
| | | | | | S | I | R |
| Amoxicillin + klavulánsav | 11 mg/ttkg po. BID | kutya | bőr- és légyszövet | <i>E. coli</i> <i>Staphylococcus spp.</i> | ≤ 0,25 | 0,5 | ≥ 1 |
| | | | húgyutak | <i>E. coli</i> <i>Staphylococcus spp.</i> | ≤ 8 | - | - |
| | 12,5 mg/ttkg po. BID | macska | bőr- és légyszövet | <i>E. coli</i> <i>Staphylococcus spp.</i> | ≤ 0,25 | 0,5 | ≥ 1 |
| | | | húgyutak | <i>E. coli</i> <i>Staphylococcus spp.</i> | ≤ 8 | - | - |

BID = napi kétszer, S = érzékeny, I = mérsékelten érzékeny, R = rezisztens baktériumokat jelöl

BID = twice a day, S = sensitive, I = intermediate sensitive, R = resistant bacteria

ELSŐ GENERÁCIÓS CEFALOSPORINOK

A cefalosporinok szintén a β-laktám antibiotikumok közé tartoznak, időfüggő baktericid hatásmóddal rendelkeznek

A cefalosporinok szintén a β-laktám antibiotikumok közé tartoznak, időfüggő baktericid hatásmóddal rendelkeznek és a bakteriális sejtfalszintézis gátlása révén fejtik ki a hatásukat [75]. A cefalosporinok PK/PD elemzésénél szintén a %T>MIC indexet kell alkalmaznunk, ahol a bakteriosztatikus hatás eléréséhez a penicillinekhez hasonlóan 35-40%-os értéket kell elérnünk, míg a baktericid hatás eléréséhez már a 60-70%-os értéket kell figyelembe vennünk [45, 68].

A cefalexin alkalmazása elsősorban Gram-pozitív coccusok (pl. *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) esetében történik, de hatékony néhány Gram-negatív, az *Enterobacteriaceae* családba tartozó baktériumfajjal (pl.: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*) és anaerob baktériumfajokkal szemben is [75, 76]. A cefalexin leggyakoribb alkalmazási területei a bőrfertőzések, tályogok, sebek és egyéb légyszöveti fertőzések, valamint húgyúti fertőzések antimikrobiális terápiája [75, 77, 78].

A cefalexin biológiai hasznosulása kutyákban mind im., mind po. alkalmazás esetén átlagosan 60% [76], ami kisebb mértékű, mint macskák esetében (im. beadás mellett F = 83%) [79]. 20 mg/ttkg per os dózis esetén a kutyák vérplazmájában a cefalexin kevesebb idő alatt nagyobb gyógyszer-koncentrációt ér el ($C_{max} = 20,3 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$, $t_{max} = 90$ perc), mint macskák esetében ($C_{max} = 18,96 \pm 1,51 \mu\text{g/ml}$, $t_{max} = 102$ perc). Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) kutyáknál 2,49 óra volt. Az $AUC_{0-\infty}$ kutyáknál 81,86 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt, macskáknál pedig 127,22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ értéket mértek [76, 80].

A cefalexin iránt érzékeny baktériumok MIC-értéke 0,25-8 $\mu\text{g/ml}$ között változik [75]. Kutyák *Staphylococcus intermedius* törzseinél $\leq 3,13 \mu\text{g/ml}$ -es MIC-értéket találtak [81], ami szintén beleillik a PRESCOTT és mtsai (2013) által leírt tartományba [75]. A CLSI vizsgálatai szerint [82] kutyák bőrből származó *Staphylococcus pseudintermedius* törzseinél a MIC_{50} -érték 0,12 $\mu\text{g/ml}$, a MIC_{90} -érték pedig 2 $\mu\text{g/ml}$ volt. Macskákból származó izolátumok MIC_{90} -értéke nagyobb volt (8 $\mu\text{g/ml}$). A kutyák

A cefalexint elsősorban Gram-pozitív coccusok ellen alkalmazzák

vizeletéből származó *Proteus* spp. érzékenyebbnek bizonyult ($MIC_{50} = 4 \mu\text{g/ml}$, $MIC_{90} = 8 \mu\text{g/ml}$), mint az *E. coli* esetében ($MIC_{50} = 16 \mu\text{g/ml}$, $MIC_{90} > 32 \mu\text{g/ml}$). Kuttyák bakteriális eredetű bőrgyulladásából izolált *Staphylococcus aureus* törzseinek MIC_{50} -értéke $0,5 \mu\text{g/ml}$, míg a MIC_{90} -értéke már $32 \mu\text{g/ml}$ volt (3. táblázat).

A CLSI ajánlása alapján [82] ahhoz, hogy a cefalexin meghaladja a két beadás közötti időintervallum 50%-át a vérplazmában 25 mg/ttkg dózisban, 12 óránként, po. beadási mód mellett, a baktériumok MIC-értéke legfeljebb $2 \mu\text{g/ml}$ vagy az alatti lehet, így 90%-os valószínűséggel hatékony lesz a kezelés, míg $8 \mu\text{g/ml}$ -es vagy afeletti MIC-érték esetén már 50%-nál kisebb eséllyel lesz hatékony ebben az alkalmazási módban a cefalexin terápia.

GIACOMINO és mtsai (2012) kutatása alapján, ha az *E. coli* törzsek $16 \mu\text{g/ml}$ -es MIC-értékét a kuttyák vérplazmájában a cefalexin gyógyszer-koncentrációja 3 órán keresztül képes meghaladni, ami 12 órás adagolási időintervallummal számolva a két beadás közötti idő 25%-a, akkor ebben az esetben a cefalexin nem képes baktericid hatást kifejteni [83].

THORNTON és MARTIN (1997) tanulmányukban macskáknál vizsgálták a cefalexin PK/PD tulajdonságait, ahol a $15\text{--}20 \text{ mg/ttkg}$ dózisban, po. alkalmazott cefalexin, a referenciaként meghatározott $1,4 \mu\text{g/ml}$ -es MIC-értéket [84] legalább 12 órán keresztül meghaladta a macskák vérplazmájában, vagyis ebben az esetben a 12 órás adagolási intervallumot növelni lehet [80]. Macskáknál bőrbioptátumban is vizsgálták a cefalexin koncentrációját [85], ebben az esetben 25 mg/ttkg po. dózis esetén a beadást követő második órában $2,3 \mu\text{g/ml}$ értéket mértek, ami a vérplazmában mért gyógyszer-koncentráció 8–22%-a volt, míg a tizenkettedik óra után ez a koncentráció már $0,7 \mu\text{g/ml}$ alá csökkent. 50 mg/ttkg po. dózis mellett a második órában jóval nagyobb volt a bőrbioptátum koncentrációja ($6 \mu\text{g/ml}$) és a tizenkettedik óra után is $1,8 \mu\text{g/ml}$ -es gyógyszer-koncentrációt mértek, ami arra utal, hogy ez az emelt dózis jóval hatékonyabb lehet bőrfertőzések esetén.

A cefazolin szintén egy első generációs cefalosporin, amely jó hatékonyságú Gram-pozitív coccusok (*Staphylococcus* spp., beleértve a β -laktamáz termelő törzseket is és *Streptococcus* spp.), az *Enterobacteriaceae* család (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*), a *Pasteurella* spp. és anaerob baktériumfajokkal szemben [75]. A viszonylag széles spektruma, a minimális mellékhatása és a kedvező költsége miatt a leggyakrabban alkalmazott profilaktorikus antibiotikum kuttyák műtétei során [86–88].

A CLSI ajánlása szerint [49] a cefazolin érzékenységi határértéke legfeljebb $2 \mu\text{g/ml}$ vagy az alatti MIC-érték lehet a különböző baktériumfajok esetében. Kuttyák bőr- és légyszöveti fertőzését okozó *E. coli* törzsek $2 \mu\text{g/ml}$ vagy az alatti MIC-érték esetén érzékenyek, $4 \mu\text{g/ml}$ esetén mérsékelten érzékenyek és $8 \mu\text{g/ml}$ vagy afeletti érték esetén rezisztensek. Húgyúti fertőzés esetén *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* és *Proteus mirabilis* vonatkozásában $16 \mu\text{g/ml}$ vagy az alatt érzékenyek, $32 \mu\text{g/ml}$ vagy a feletti érték esetén rezisztensnek számítanak az izolátumok. Kuttyák légúti fertőzését, bőr- és légyszöveti fertőzését és húgyúti fertőzését okozó *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius* és β -hemolizáló *Streptococcus* spp. esetén a határértékek az alábbiak szerint vannak meghatározva: $2 \mu\text{g/ml}$ vagy az alatt érzékeny, $4 \mu\text{g/ml}$ mérsékelten érzékeny és $8 \mu\text{g/ml}$ vagy a felett rezisztensnek számítanak. Ezeket a határértékeket 25 mg/ttkg iv. alkalmazott cefazolin esetén határozták meg, 6 órás gyógyszerbeadási időintervallum mellett. Macskák vonatkozásában nincsenek elérhető határértékek (3. táblázat).

Kimutatták, hogy a cefazolin koncentrációja az IS folyadékban és a vérplazmában nagyon hasonló, mivel a hatóanyag nagyon gyorsan megoszlik a vérplazma és a szövetek között a műtéti seb területén [89]. GONZALEZ és mtsai kuttyáknál vizsgálták a cefazolin hatékonyságát a műtéti profilaxis során [90]. Az egyik csoport 22 mg/ttkg dózisban kapott cefazolint intravénásan, míg a másik csoport az iv. beadási mód mellett im. beadási móddal is kapott cefazolint 22 mg/ttkg

A cefazolin a leggyakrabban alkalmazott profilaktorikus antibiotikum kuttyák műtétei során

dózisban. A 4 µg/ml-es koncentrációt a cefazolin iv. beadást követően 4 órán, iv. és im. beadást követően pedig 5 órán keresztül haladta meg az IS folyadékban. A beadást követően az első 2 órában az iv. és az iv.-im. beadást követő gyógyszer-koncentráció között az IS folyadékban még nem volt szignifikáns különbség, míg a 2–5. óra között az iv. csoportban már szignifikánsan kisebb koncentráció volt az IS folyadékban ($p < 0,05$). A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a C_{max} (iv. = 37,3 µg/ml, iv.-im. = 51,5 µg/ml) a $t_{1/2}$ (IV = 0,96 óra, iv.-im. = 1,11 óra) és a t_{max} (iv. = 1,28 óra, iv.-im. = 1,65 óra) tekintetében, míg az AUC-érték szignifikánsan különbözött (IV = 74,99 µg*h/ml, iv.-im. = 154,16 µg*h/ml).

Macskáknál 20 mg/ttkg dózisban intravénásan alkalmazott cefazolin 4 órán keresztül csak a 2 µg/ml-es gyógyszer-koncentrációt haladta meg [91], viszont ez is a határértékként meghatározott MIC-érték felett van [49]. Egy vizsgálat során macskák különböző szerveiben határozták meg a cefalexin koncentrációját, ahol azt mutatták ki, hogy a legnagyobb cefalexin koncentráció a petefészekben volt ($26,44 \pm 9,75$ µg/ml), míg a legkisebb gyógyszer-koncentrációt a bőralatti kötőszövetben mérték ($9,24 \pm 3,74$ µg/ml). Hat óra alatt a teljes gyógyszer koncentráció 84,2%-a kiürült a vizelettel, ami megegyezik kutyáknál vizsgált adatokkal (80%, 8 óra alatt) [92].

3. TÁBLÁZAT. Az első generációs cefalosporinok érzékenységi határértékei különböző baktériumok esetén, állatfajok szerint csoportosítva, a CLSI ajánlása alapján [49]

TABLE 3. Sensitivity breakpoints to first-generation cephalosporins in some bacteria, by animal species, based on CLSI recommendations [49]

| Antibiotikum | Dózis | Állatfaj | Szervrendszer | Baktérium | MIC-érték (µg/ml) | | | |
|---|---|----------|-----------------------|--|--|------|------|------|
| | | | | | S | I | R | |
| Cefalexin | 25 mg/ttkg po. BID | kutya | bőr- és lágyszövet | <i>E. coli</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 | |
| | | | | <i>S. aureus</i> <i>S. pseudintermedius</i> | ≤ 2 | - | ≥ 4 | |
| | | | | β-hemolizáló <i>Streptococcus spp.</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 | |
| Cefazolin | 25 mg/ttkg iv. QID | | húgyutak | <i>E. coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> | ≤ 16 | - | ≥ 32 | |
| | | | | bőr- és lágyszövet | <i>E. coli</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 |
| | | | | | <i>E. coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> | ≤ 16 | - | ≥ 32 |
| légzőszerv bőr- és lágyszövet húgyutak | <i>S. aureus</i> <i>S. pseudintermedius</i> β-hemolizáló <i>Streptococcus spp.</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 | | | | |

BID = napi kétszer, QID = napi egyszer, S = érzékeny, I = mérsékelten érzékeny, R = rezisztens baktériumokat jelöl

BID = twice a day, QID = once a day, S = sensitive, I = intermediate sensitive, R = resistant bacteria

HARMADIK GENERÁCIÓS CEFALOSPORINOK

A harmadik generációs cefalosporinok jobban ellenállnak a β -laktamáz enzimeknek és kifejezetten hatékonyak az *Enterobacteriaceae* család tagjaival szemben

A cefovecinnek kiemelkedőek a farmakokinetikai tulajdonságai

A ceftazidim hatékony fakultatív aerob vagy aerob Gram-negatív baktériumok és Gram-pozitív baktériumfajokkal, ill. *P. aeruginosa*-val szemben is

A harmadik generációs cefalosporinok jobban ellenállnak a β -laktamáz enzimeknek és kifejezetten hatékonyak az *Enterobacteriaceae* család tagjaival szemben. A *Streptococcus* fajok nagyon érzékenyek, a *Staphylococcus* fajok mérsékelten érzékenyek, az *Enterococcus* fajok pedig rezisztensek. Néhány *Pseudomonas aeruginosa* törzs szintén rezisztensnek bizonyul [75].

Ebbe a generációba tartozik a cefovecin is, amelyet 2006 óta alkalmaznak az Európai Unióban és 2008 óta az Amerikai Egyesült Államokban, kutyák és macskák kezelésére [93, 94]. A cefovecin farmakokinetikai tulajdonságai kiemelkedőek, mivel egyszeri sc. beadási módban történő alkalmazást követően hosszú ideig (akár 2–3 hétig) fennálló gyógyszer-koncentrációt biztosít [95, 96].

Az engedélyezett állatgyógyászati készítmények esetén 8 mg/ttkg az ajánlott dózis, amelyet sc. kell alkalmazni [96]. STEGEMANN és mtsai [93, 96] kutyáknál és macskáknál vizsgálták a cefovecin farmakokinetikai paramétereit, az ajánlott beadási módot és dózist követve. A biológiai hasznosulás mindkét faj esetén közel 100%. A maximális plazmakoncentráció macskáknál nagyobb ($C_{\max} = 141 \pm 12 \mu\text{g/ml}$), mint kutyák esetében ($C_{\max} = 121 \pm 51 \mu\text{g/ml}$) és ezt az értéket rövidebb alatt éri el ($t_{\max} = 2$ óra kutyákban, $t_{\max} = 6,2$ óra macskákban). Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) macskák esetében hosszabb (6,9 nap), mint kutyáknál (5,5 nap), ez a különbség a plazmafehérjékhez való kötődésből eredeztethető (macskákban > 99,5%, kutyákban > 96%). Az utolsó időpontig mért görbe alatti terület (AUC_{last}) mértéke macskákban $22\,900 \pm 2970 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt, míg kutyákban a görbe alatti terület esetén $14\,100 \pm 1500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ értéket mértek. Macskáknál a 14. nap végén a cefovecin koncentrációja a vizeletben $5,5 \mu\text{g/ml}$, ami több mint ötször nagyobb, mint az *E. coli* MIC_{90} -értéke ($1 \mu\text{g/ml}$) [95]. A két tanulmányban az sc. beadási mód mellett az intravénás alkalmazást is megvizsgálták. Ebben az esetben macskáknál a megoszlási térfogat ($V_{(d)ss}$) és a hatóanyag átlagos tartózkodási ideje (MRT) nagyobb, mint kutyáknál (macska: $0,09 \text{ l/kg}$ és 256 óra, kutya: $0,122 \text{ l/kg}$ és 165 óra) míg a clearance értéke kutyákban nagyobb (Cl_B $0,76 \text{ ml/h/kg}$), mint macskáknál ($0,35 \text{ ml/h/kg}$).

A cefovecin esetében a CLSI a következő határértékek határozta meg [49]. Kutyák és macskák húgyúti fertőzést okozó *E. coli* és *P. mirabilis* vonatkozásában a cefovecinnel szemben az izolátumok érzékenyek számítanak $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ -es MIC-érték esetén, $4 \mu\text{g/ml}$ esetén mérsékelten érzékenyek és $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ esetén rezisztensek. Kutyák bőr- és lágszöveti fertőzést okozó *Staphylococcus pseudintermedius* esetén a határértékek a következők szerint alakulnak: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ érzékeny, $1 \mu\text{g/ml}$ mérsékelten érzékeny és $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ esetén rezisztens. Ennél kisebb értékek vannak meghatározva a β -hemolizáló *Streptococcus* fajok esetén, vagyis $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$ érzékeny, $0,25 \mu\text{g/ml}$ mérsékelten érzékeny és $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ esetén rezisztens (4. táblázat). Ebből számunkra az derül ki, hogy a cefovecin alkalmazása során a célunk az, hogy a cefovecin gyógyszer-koncentrációját a fertőzés helyén minél hosszabb ideig $2 \mu\text{g/ml}$ -es gyógyszer-koncentráció felett legyen, ami az eddigi tanulmányok alapján lehetséges [93, 96].

Szintén a harmadik generációba tartozik a ceftazidim, amely hatékony fakultatív aerob vagy aerob Gram-negatív baktériumok ellen (pl. *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. és *Salmonella* spp.), valamint Gram-pozitív baktériumfajokkal szemben is (pl.: *Staphylococcus* spp. és *Streptococcus* spp.) és kiemelkedően hatékony a *Pseudomonas aeruginosa* törzsekkel szemben [96].

A CLSI a ceftazidim határértékeit kutyák esetében 25 mg/ttkg dózis esetén, iv., im. és sc. beadást követően, 8 órás adagolási intervallum alapján határozta meg [49]. A bőr- és lágszöveti fertőzést okozó *Enterobacteriales* rendbe tartozó baktériumfajokkal szemben $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ érzékenyek, $8 \mu\text{g/ml}$ mérsékelten érzékenyek és $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ esetén rezisztensnek számít. *Pseudomonas aeruginosa*

esetén $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ érzékeny, $16 \mu\text{g/ml}$ mérsékelten érzékeny és $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ esetén rezisztens. A MIC-érték *Staphylococcus aureus* esetén $4\text{--}16 \mu\text{g/ml}$, *E. coli* esetén pedig $0,06\text{--}0,5 \mu\text{g/ml}$ között változik. (4. táblázat).

MONFRINOTTI és mtsai kutyáknál vizsgálták a ceftazidim hatékonyságát, 20 mg/ttkg intravénás és $25 \text{ mg/ttkg im. és sc.}$ dózis vonatkozásában [97]. Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) és a gyógyszer átlagos tartózkodási ideje (MRT) sc. beadási mód esetén ($1,68 \pm 0,79$ óra és $2,95 \pm 1,18$ óra), valamint a görbe alatti terület ($\text{AUC}_{0-\infty}$) im. beadás esetén ($210 \pm 24,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) szignifikánsan nagyobb volt, mint iv. beadás esetén ($1,02 \pm 0,27$ óra, $1,31 \pm 0,31$ óra és $126 \pm 9,04 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). A biológiai hasznosulás im. beadás után szignifikánsan nagyobb volt, mint sc. beadás esetén (IM = $134 \pm 18,1\%$, SC = $70,3 \pm 10,6\%$). A CLSI által meghatározott $4 \mu\text{g/ml}$ -es koncentrációt a ceftazidim a 8 órás adagolási intervallum több mint 60% -ban csak im. ($\%T>\text{MIC}$ $71,8 \pm 5,1\%$) és sc. ($\%T>\text{MIC}$ $83,1 \pm 27,6\%$) beadási mód mellett érte el, ami már baktericid hatást tud biztosítani [45, 68], míg 12 órás adagolási intervallumnál mindhárom beadási mód esetén $\%T>\text{MIC}$ kevesebb, mint 60% volt, de ezek az értékek is meghaladták a bakteriosztatikus hatáshoz szükséges $35\text{--}40\%$ -ot. Az eredményekből az látszik, hogy a legjobb hatást 25 mg/ttkg dózisú ceftazidimmel érhetjük el, sc. beadási mód mellett, 8 órás adagolási intervallummal.

MOORE és mtsai kutyák *Pseudomonas aeruginosa* törzseit vizsgálták [98]. A 101 izolátum MIC-értéke nem haladta meg a $8 \mu\text{g/ml}$ -t (MIC_{100}), és a MIC_{90} -érték $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ volt. A 30 mg/ttkg dózisban, sc. alkalmazott ceftazidim dózis a $8 \mu\text{g/ml}$ -es koncentrációt a plazmában csupán $4,3 \pm 0,7$ órán keresztül haladta meg ($T>\text{MIC}$), vagyis ilyen érzékenységgel rendelkező törzsek mellett a ceftazidim adagolása 4 óránként javasolt.

Macskáknál szintén vizsgálták a ceftazidim PK/PD értékeit, 30 mg/ttkg dózis mellett, iv. és im. beadási módot alkalmazva [99]. Iv. alkalmazás során a ceftazidim egyensúlyi megoszlási térfogata ($V_{(d)ss}$) $0,18 \pm 0,04 \text{ l/kg}$ volt, a teljes test clearance (Cl_B) $0,19 \pm 0,08 \text{ l/h/kg}$ értéket ért el, a felezési idő ($t_{1/2}$) $0,77 \pm 0,06$ óra volt, míg a gyógyszer átlagos tartózkodási ideje (MRT) $1,04 \pm 0,34$ óra értéket mutatott. Im. beadás esetén az MRT és a $t_{1/2}$ is szignifikánsan rövidebb volt, mint iv. beadás esetén ($1,79 \pm 0,62$ óra és $1,06 \pm 0,12$ óra). A gyógyszer felszívódása közel teljes volt (F $82,47 \pm 14,37\%$, C_{max} $89,42 \pm 12,15 \mu\text{g/ml}$). Nagyon érzékeny baktériumok esetén (MIC $0,25 \mu\text{g/ml}$) mind IV mind IM beadás után a $\%T>\text{MIC}$ meghaladta a bakteriosztatikus hatáshoz szükséges $35\text{--}40\%$ -ot és a baktericid hatáshoz szükséges $60\text{--}70\%$ -ot is (iv. = $60\text{--}90\%$, im. = $83\text{--}124\%$, 8-12 órás intervallummal számolva). Viszont mérsékelten érzékeny mikroorganizmusoknál (MIC $4\text{--}8 \mu\text{g/ml}$) az im. beadás javasolt, 8 órás intervallummal ($\%T>\text{MIC}$ $4 \mu\text{g/ml}$ -nél 71% , $8 \mu\text{g/ml}$ esetén pedig 58%). *Pseudomonas aeruginosa* esetén a hatásos kezeléshez négyszeres MIC-érték elérése szükséges [100], ezt azonban csak gyakoribb adagolási intervallummal (2-4 óra), vagy iv. infúzióval tudnánk elérni.

A harmadik generációs cefalosporinok egy másik tagja a ceftriaxon, amelynek kiváló hatékonysága van Gram-pozitív (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) és Gram-negatív (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Pasteurella* spp.) baktériumokkal szemben is [101, 102].

Macskáknál 25 mg/ttkg iv., im. és sc. dózis mellett vizsgálták a ceftriaxon PK/PD értékeit [100]. A felszívódáshoz köthető paraméterek között nem volt szignifikáns különbség a két extravasculáris beadási mód tekintetében, kivéve a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}), ami im. alkalmazás esetén $54,40 \pm 12,92 \mu\text{g/ml}$, sc. alkalmazás esetén pedig $42,35 \pm 17,62 \mu\text{g/ml}$ volt. A felezési idő sc. beadási módnál rövidebb volt ($1,59 \pm 0,10$ óra), mint im. beadás esetén ($1,87 \pm 0,17$ óra), de a különbség nem volt szignifikáns. A biológiai hasznosulás (F) sc. alkalmazásnál szintén nagyobb volt ($118,28 \pm 39,17\%$), mint im. alkalmazásnál ($85,72 \pm 14,74\%$). Iv. alkalmazásnál a teljes test clearance (Cl_B) $0,37 \pm 0,13 \text{ l/h}\cdot\text{kg}$, az $\text{AUC}_{0-\infty}$ $77,75 \pm 30,61 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, az MRT pedig $1,51 \pm 0,29$ óra volt. A kapott farmakokinetikai eredményeket összevetették

A ceftriaxon kiváló hatékonyságú Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal szemben is

az *E. coli* (0,2 µg/ml) és *Staphylococcus* spp. (4 µg/ml) MIC₉₀-értékeivel. Az adagolási intervallum 12 óra volt. Az *E. coli* MIC₉₀-értékét a ceftriaxon iv. és im. beadás esetén 10 órán keresztül (%T>MIC 83,31%), sc. beadás esetén pedig 11 órán keresztül (%T>MIC 91,66%) haladta meg. A *Staphylococcus* spp. MIC₉₀-értékét iv. és im. beadás esetén 4 órán keresztül (%T>MIC 33,33%), SC beadás esetén pedig 5 órán keresztül (%T>MIC 41,66%) haladta meg, ami már mérsékelt hatékonyságot jelez.

Kutyáknál csupán a ceftriaxon farmakokinetikai paramétereit vizsgálták, 50 mg/ttkg dózis mellett [102], amely értékek arányaiban megegyeztek a macskáknál leírt értékekkel [101].

4. TÁBLÁZAT. A harmadik generációs cefalosporinok érzékenységi határértékei különböző baktériumok esetén, állatfajok szerint csoportosítva, a CLSI ajánlása alapján [49]

TABLE 4. Sensitivity breakpoints to third generation cephalosporins in different some bacteria species, grouped by animal species, based on CLSI recommendations [49]

| Antibiotikum | Dózis | Állatfaj | Szervrendszer | Baktérium | MIC-érték (µg/ml) | | |
|--------------|------------------------------------|----------|-----------------------|---|-------------------|------|-------|
| | | | | | S | I | R |
| Cefovecin | 8 mg/ttkg sc. 2 hetente | macska | húgyutak | <i>E. coli</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 |
| | | | bőr- és lágyszövet | <i>Pasteurella multocida</i> | ≤ 0,12 | 0,25 | ≥ 0,5 |
| | | kutya | bőr- és lágyszövet | <i>S. pseudintermedius</i> | ≤ 0,5 | 1 | ≥ 2 |
| | | | | β-hemolizáló <i>Streptococcus</i> spp. | ≤ 0,12 | 0,25 | ≥ 0,5 |
| Ceftazidim | 25 mg/ttkg im., iv., sc. TID | kutya | bőr- és lágyszövet | <i>Enterobacteriales</i> rend | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| | | | | <i>P. aeruginosa</i> | ≤ 8 | 16 | ≥ 32 |

TID = napi háromszor, S = érzékeny, I = mérsékelt érzékeny, R = rezisztens baktériumokat jelöl

TID = three times a day, S = sensitive, I = intermediate sensitive, R = resistant bacteria

KARBAPENEMEK

A karbapenemek az antimikrobiális hatóanyagok közül a legszélesebb spektrumú vegyületek

Az imipenemet cilasztatinnal kombinálják

A karbapenemek az antimikrobiális hatóanyagok közül a legszélesebb spektrummal rendelkező vegyületek [103]. A PK/PD analízis során a %T>MIC indexet vesszük figyelembe náluk, de mivel nekik szélesebb spektrumú antibakteriális hatásuk és hosszabb poszt-antibakteriális (PAE) hatásuk van, mint más β-laktám vegyületeknek, ezért náluk a %T>MIC értéke elég, ha a 20-40%-ot eléri [104, 105], viszont a rezisztencia elkerülése miatt ennél nagyobb érték elérése javasolt [106].

Az imipenem rendkívül hatékony aerob és anaerob Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen is – pl. *Staphylococcus* spp. (kivéve MRSA, MRSP), *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae* család és *Pseudomonas aeruginosa* – és számos β-laktamáznak ellenáll [103]. A vesében nephrotoxikus metabolittá alakul, éppen ezért cilasztatinnal kombináljuk 1 : 1 arányban, amely meggátolja az imipenem átalakulását a vesében, emiatt viszont fokozódik az imipenem koncentrációja a vizeletben [103]. Az állatgyógyászatban az imipenemet csak akkor használják, ha az adott kórokozó – pl. *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* – már minden más antimikrobiális szerre rezisztens [107, 108].

Macskáknál az imipenem tulajdonságait MDR *Staphylococcus* spp. és MDR *E. coli* törzsek esetén vizsgálták, amely törzseket macskák kötőhártyájából és húgyútaiból izolálták [109]. Az állatoknak 5 mg/ttkg imipenemet adtak iv., im. és sc. beadási mód mellett. A beadást követően nagyon gyors megoszlást ($V_{(d)ss}$ 0,37 l/kg) és kiváló biológiai hasznosulást (im. = 93,18%, sc. = 107,90%) tapasztaltak. Bár im. beadást követően nagyobb plazmakoncentrációt tapasztaltak (C_{max} 6,47 µg/ml), mint sc. beadást követően (C_{max} 3,83 µg/ml), de az elnyújtottabb felszívódás miatt (sc. = $t_{1/2a}$ 1,63 óra, im. = 0,13 óra) a sc. beadást követően az imipenem hosszabb ideig volt detektálható a plazmában. A vizsgált törzsek közül az összes érzékeny volt az imipenemre, az MDR *Staphylococcus* spp. MIC-értéke 0,03 µg/ml, az MDR *E. coli* törzs MIC-értéke pedig 0,5 µg/ml volt. A 0,5 µg/ml-es koncentrációt az imipenem iv. és im. beadás után 4 órán keresztül, sc. beadás után pedig 9 órán keresztül haladta meg. Végül arra a következtetésre jutottak, hogy ha a MIC-érték \leq 0,5 µg/ml, akkor a sc. beadási mód javasolt a hosszabb $\%T>MIC$ -érték elérése végett, viszont nagyobb MIC-érték esetén már a nagyobb koncentrációt elérő iv. vagy im. beadási mód javasolt, 6–8 óránként.

Kutyáknál két darab MDR *E. coli* törzs imipenemmel szembeni érzékenységét vizsgálták, szintén 5 mg/ttkg iv., im. és sc. beadási mód mellett [110]. A minták itt sebfertőzésből származtak. A macskákhoz hasonlóan gyors megoszlással ($V_{(d)ss}$ 0,32 l/kg) és még jobb biológiai hasznosulással (im. = 146%, sc. = 159%) találkozunk. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}) im. ($13,2 \pm 4,06$ µg/ml) és SC ($8,8 \pm 1,7$ µg/ml) beadást követően is nagyobb volt, mint macskáknál. A vizsgált *E. coli* törzsek MIC-értéke 0,06–0,25 µg/ml között változott, amely koncentrációt az imipenem 4 órán keresztül haladta meg a plazmában, mindhárom beadási mód esetén.

A meropenem kimagasló hatékonyságú aerob és anaerob Gram-pozitív (kivéve MRSA, MRSP és *Enterococcus* spp.) és Gram-negatív (*Enterobacteriaceae* család, *Pseudomonas aeruginosa*, beleértve a szélesített spektrumú β -laktamáz [ESBL] törzseket is) baktériumok ellen és többnyire ellenáll a β -laktamáz termelő baktériumoknak is [106]. A meropenem néhány dologban különbözik az imipenemtől – a meropenem sokkal hatékonyabb Gram-negatív pálcák ellen, főleg *P. aeruginosa* ellen, és nincs nephrotoxikus hatása, ezért nem kell mellé cilasztatint adni [111].

A meropenem tulajdonságait macskáknál 10 mg/ttkg iv., im. és sc. alkalmazott dózis mellett vizsgálták, napi kétszeri beadás mellett [111]. Az iv. beadást követően gyors megoszlás látható ($V_{(d)ss}$ $0,21 \pm 0,05$ l/kg), amelyhez kis clearance-érték (Cl_B $0,11 \pm 0,25$ l/h/kg) és viszonylag nagy $AUC_{0-\infty}$ érték ($90,31 \pm 10,79$ µg/h/ml) tartozik. Im. beadást követően gyorsabb felszívódást látunk ($t_{1/2a}$ $0,11 \pm 0,04$ óra), mint sc. beadást követően ($t_{1/2a}$ $0,80 \pm 0,43$ óra). A plazmabeli koncentráció hamarabb (t_{max} $0,49 \pm 0,15$ óra) és nagyobb értéket (C_{max} $27,21 \pm 7,67$ µg/ml) vesz fel im. beadást követően, mint sc. beadás után (t_{max} $1,68 \pm 0,45$ óra, C_{max} $15,57 \pm 3,16$ µg/ml), viszont az eliminációs felezési idő tekintetében nem volt szignifikáns különbség ($t_{1/2}$ kb. 2,2 óra). Az $AUC_{0-\infty}$ értéke im. és sc. beadást követően kicsit kisebb volt, mint intravénás beadás után, de a különbség nem volt szignifikáns. A nagyon érzékeny baktériumok esetén (MIC \leq 0,125 µg/ml) a meropenem koncentrációja a MIC-érték felett maradt a mérés végén is, mindhárom beadási mód esetén ($\%T>MIC$ 100%). A kevésbé érzékeny baktériumoknál (MIC \leq 1 µg/ml) a $T>MIC$ értéke 6, 8 és 10 óra volt iv., im. és sc. beadást követően, éppen ezért a kutatók a sc. beadást javasolják, mivel ez biztosítja a legelnyújtottabb $T>MIC$ értéket.

Kutyáknál már 20 mg/ttkg napi kétszeri dózis mellett vizsgálták a meropenem tulajdonságait, iv. és sc. beadási módok mellett a plazmában és az szövetközi folyadékban [112]. A plazmafehérjéhez való kötődés 11,87% volt, amelyhez gyors megoszlás társult ($V_{(d)ss}$ $0,337 \pm 0,052$ l/kg), éppen ezért a szövetközi folyadékban intravénás beadást követően hasonló koncentrációt mértek, mint a plazmában sc. beadást követően (24 µg/ml). Végül arra a következtetésre jutottak, hogy napi kétszeri, 8 mg/ttkg sc. dózis elegendő gyógyszer-koncentrációt érhet el az ISF-ban azon baktériumok ellen, amelyek MIC-értéke \leq 0,12 µg/ml. Nagyobb MIC-értékkel

A meropenemnek nincs vesekárosító hatása

rendelkező baktériumok esetén, pl. *Pseudomonas aeruginosa* fertőzésnél, ahol a MIC-érték 1 µg/ml, ott napi háromszori, 12 mg/ttkg dózist javasoltak.

A β-laktám antibiotikumok szakirodalomban előforduló PK/PD paramétereit, külön táblázatban foglaltuk össze, a könnyebb áttekinthetőség végett (5. táblázat).

5. TÁBLÁZAT. Béta-laktám antibiotikumok PK/PD értékei macskák esetén, szérumban (kutyák vonatkozásában nem elérhetőek irodalmi adatok).

TABLE 5. PK/PD values of beta-lactam antibiotics in cat serum (no literature data available for dogs)

| Antibiotikum | Dózis | Baktérium | MIC-érték (µg/ml) | %T > MIC | Forrás |
|--------------|--------------------------|--|-------------------|----------|----------|
| Amoxicillin | 10 mg/ttkg iv., po., BID | <i>S. pseudintermedius</i> <i>Pasteurella multocida</i> | 0,12-0,25 | 50% | [66, 69] |
| | 11 mg/ttkg po., BID | <i>Pasteurella multocida</i> anaerob baktériumok | < 0,5 | 66% | [62] |
| Cefalexin | 15–20 mg/ttkg po., BID | kijelölt érték | 1,4 | >100% | [80] |
| Cefazolin | 20 mg/ttkg iv., BID | kijelölt érték | 2 | 33% | [91] |
| Ceftazidim | 20 mg/ttkg im., TID | kijelölt érték | 4 | 72% | [97] |
| | 25mg/ttkg sc., TID | | | 83% | [97] |
| | 30 mg/ttkg sc., TID | <i>P. aeruginosa</i> | 8 | 53% | [98] |
| | 30 mg/ttkg iv., TID | <i>E. coli</i> <i>Staphylococcus spp.</i> | 0,25 | 90% | [99] |
| | 30 mg/ttkg im., TID | | 0,25 | 124% | [99] |
| | 30 mg/ttkg im., TID | | 4 | 71% | [99] |
| | 30 mg/ttkg im., TID | | 8 | 58% | [99] |
| Ceftriaxon | 25 mg/ttkg iv., BID | <i>E. coli</i> | 0,2 | 83% | [101] |
| | 25 mg/ttkg sc., BID | <i>E. coli</i> | 0,2 | 92% | [101] |
| | 25 mg/ttkg iv., BID | <i>Staphylococcus spp.</i> | 4 | 33% | [101] |
| | 25 mg/ttkg sc., BID | <i>Staphylococcus spp.</i> | 4 | 42% | [101] |

BID = napi kétszer, TID = napi háromszor

BID = twice a day, TID = three times a day

MEGVITATÁS

**A tikarcillin,
a piperacillin, az
imipenem és a
meropenem
használatát
a 2019/6 EU rendelet
2022. január
8-a óta tiltja az
állatgyógyászatban**

Látható, hogy a társállatok körében használatos antibiotikumok kapcsán számos szakirodalom foglalkozott a hatóanyag farmakokinetikájának a vizsgálatával, azonban a PK/PD analízist is elvégző kutatások ennél jóval ritkábbak, ezen belül is elenyészőek azok a tanulmányok, ahol a PK paramétereket nemcsak a vérplazmában, hanem a célhatás helyén is vizsgálták.

Az elérhető szakirodalom alapján megállapítható, hogy a β -laktám antibiotikumok jelentős részét légúti és húgyúti fertőzések kezelésére használhatjuk nagy biztonsággal (amoxicillin, amoxicillin-klavulánsav, cefalexin és cefovecin). A cefazolint műtétek előtt, profilaxis céljából szokták alkalmazni, azonban kiemelendő, hogy az antibakteriális profilaxist a legújabb ajánlások szerint kerülni érdemes, amennyiben ez megoldható. A tikarcillin és a piperacillin, valamint a karbapenemek közé tartozó imipenem és meropenem használatát pedig a 2019/6 EU rendelet 2022. január 8-a óta tiltja az állatgyógyászatban [113].

IRODALOM

- Silva K, Knöbl T, Moreno A (2013) Antimicrobial resistance in veterinary medicine: Mechanisms and bacterial agents with the greatest impact on human health. *Braz J Vet Res Anim Sci*
- Teuber M (1999) Spread of antibiotic resistance with food-borne pathogens. *Cell Mol Life Sci CMLS* 56:755–763. <https://doi.org/10.1007/s000180050022>
- Teuber M (2001) Veterinary use and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 4:493–499. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(00\)00241-1](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(00)00241-1)
- Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH (2004) Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria: Review. *J Antimicrob Chemother* 54:321–332. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh332>
- Palma E, Tilocca B, Roncada P (2020) Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine: An Overview. *Int J Mol Sci* 21:1914. <https://doi.org/10.3390/ijms21061914>
- Loeffler A, Lloyd DH (2010) Companion animals: a reservoir for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community? *Epidemiol Infect* 138:595–605. <https://doi.org/10.1017/S0950268809991476>
- O'Neill J (2016) Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Rev Antimicrob Resist Tackling Drug-Resist Infect Glob Final Rep Recomm*
- Wegener HC, Aarestrup FM, Gerner-Smidt P, Bager F (1999) Transfer of antibiotic resistant bacteria from animals to man. *Acta Vet Scand Suppl* 92:51–57
- Barber DA, Miller GY, McNamara PE (2003) Models of Antimicrobial Resistance and Foodborne Illness: Examining Assumptions and Practical Applications. *J Food Prot* 66:700–709. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-66.4.700>
- Rendle D I., Page S W. (2018) Antimicrobial resistance in companion animals. *Equine Vet J* 50:147–152. <https://doi.org/10.1111/evj.12785>
- Pomba C, Rantala M, Greko C, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, Mateus A, Moreno MA, Pyörälä S, Ružauskas M, Sanders P, Teale C, Threlfall EJ, Kunsagi Z, Torren-Edo J, Jukes H, Törneke K (2017) Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J Antimicrob Chemother* 72:957–968. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw481>
- Rowan A, Kartal T (2018) Dog Population & Dog Sheltering Trends in the United States of America. *Animals* 8:68. <https://doi.org/10.3390/ani8050068>
- Papich MG (2021) Antimicrobial agent use in small animals what are the prescribing practices, use of PK-PD principles, and extra-label use in the United States? *J Vet Pharmacol Ther* 44:238–249. <https://doi.org/10.1111/jvp.12921>
- Stehr-Green JK, Schantz PM (1987) The Impact of Zoonotic Diseases Transmitted by Pets on Human Health and the Economy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 17:1–15. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(87\)50601-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(87)50601-5)
- Saeed AM, Harris NV, DiGiacomo RF (1993) The Role of Exposure to Animals in the Etiology of *Campylobacter jejuni/coli* Enteritis. *Am J Epidemiol* 137:108–114. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116592>
- Cefai C, Ashurst S, Owens C (1994) Human carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* linked with pet dog. *The Lancet* 344:539–540. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91926-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91926-7)
- Transmission of *Staphylococcus aureus* Between Humans and Domestic Animals in a Household. <https://www.proquest.com/openview/d88f2d6163ef1c9f33bd5ccc68d6aff4/1?pq-origsite=scholar&cbl=54107>. Accessed 13 Feb 2022
- Manian FA (2003) Asymptomatic Nasal Carriage of Mupirocin-Resistant, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a Pet Dog Associated with MRSA Infection in Household Contacts. *Clin Infect Dis* 36:e26–e28. <https://doi.org/10.1086/344772>
- Johnson JR, Stell AL, Delavari P, Murray AC, Kuskowski M, Gaastra W (2001) Phylogenetic and Pathotypic Similarities between *Escherichia coli* Isolates from Urinary Tract Infections in Dogs and Extraintestinal Infections in Humans. *J Infect Dis* 183:897–906. <https://doi.org/10.1086/319263>
- Starčič M, Johnson JR, Stell AL, van der Goot J, Hendriks HGCJM, van Vorstenbosch C, van Dijk L, Gaastra W (2002) Haemolytic *Escherichia coli* isolated from dogs with diarrhea have characteristics of both uropathogenic and necrotoxicogenic strains. *Vet Microbiol* 85:361–377. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(02\)00003-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(02)00003-2)
- Scott GM, Thomson R, Malone-Lee J, Ridgway GL (1988) Cross-infection between animals and man: Possible feline transmission of *Staphylococcus aureus* infection in humans? *J Hosp Infect* 12:29–34. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(88\)90119-3](https://doi.org/10.1016/0195-6701(88)90119-3)

22. Catry B, Duijkeren EV, Pomba MC, Greko C, Moreno MA, Pyörälä S, Ružauskas M, Sanders P, Threlfall EJ, Ungemach F, Törneke K, Muñoz-Madero C, Torren-Edo J (2010) Reflection paper on MRSA in food-producing and companion animals: epidemiology and control options for human and animal health. *Epidemiol Infect* 138:626–644. <https://doi.org/10.1017/S0950268810000014>
23. Weese JS, van Duijkeren E (2010) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet Microbiol* 140:418–429. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.01.039>
24. Davis J, Jackson C, Fedorka-Cray P, Barrett J, Brousse J, Gustafson J, Kucher M (2014) Carriage of methicillin-resistant staphylococci by healthy companion animals in the US. *Lett Appl Microbiol* 59:1–8. <https://doi.org/10.1111/lam.12254>
25. Mouney MC, Stiles J, Townsend WM, Guptill L, Weese JS (2015) Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. in the conjunctival sac of healthy dogs. *Vet Ophthalmol* 18:123–126. <https://doi.org/10.1111/vop.12130>
26. Loeffler A, Linek M, Moodley A, Guardabassi L, Sung JML, Winkler M, Weiss R, Lloyd DH (2007) First report of multiresistant, mecA-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Vet Dermatol* 18:412–421. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00635.x>
27. Sasaki T, Kikuchi K, Tanaka Y, Takahashi N, Kamata S, Hiramatsu K (2007) Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a Veterinary Teaching Hospital. *J Clin Microbiol*. <https://doi.org/10.1128/JCM.02193-06>
28. Perreten V, Kadlec K, Schwarz S, Grönlund Andersson U, Finn M, Greko C, Moodley A, Kania SA, Frank LA, Bemis DA, Franco A, Iurescia M, Battisti A, Duim B, Wagenaar JA, van Duijkeren E, Weese JS, Fitzgerald JR, Rossano A, Guardabassi L (2010) Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 65:1145–1154. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq078>
29. van Duijkeren E, Catry B, Greko C, Moreno MA, Pomba MC, Pyörälä S, Ružauskas M, Sanders P, Threlfall EJ, Torren-Edo J, Törneke K, [Scientific Advisory Group on Antimicrobials (SAGAM)] (2011) Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Antimicrob Chemother* 66:2705–2714. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr367>
30. Paul NC, Moodley A, Ghibaudo G, Guardabassi L (2011) Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Small Animal Veterinarians: Indirect Evidence of Zoonotic Transmission. *Zoonoses Public Health* 58:533–539. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01398.x>
31. Grönthal T, Ollilainen M, Eklund M, Piiparinen H, Gindonis V, Junnila J, Saijonmaa-Koulumies L, Liimatainen R, Rantala M (2015) Epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in guide dogs in Finland. *Acta Vet Scand* 57:37. <https://doi.org/10.1186/s13028-015-0129-8>
32. Schwarz S, Loeffler A, Kadlec K (2017) Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. In: *Advances in Veterinary Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 95–110
33. Zhao M, Lepak AJ, Andes DR (2016) Animal models in the pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem* 24:6390–6400. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.11.008>
34. Mouton JW, Theuretzbacher U, Craig WA, Tulkens PM, Derendorf H, Cars O (2008) Tissue concentrations: do we ever learn? *J Antimicrob Chemother* 61:235–237. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm476>
35. Redington J, Ebert SC, Craig WA (1991) Role of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Surgical Prophylaxis. *Rev Infect Dis* 13:S790–S799. https://doi.org/10.1093/clinids/13.Supplement_10.S790
36. Andes D, Craig WA (2002) Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 19:261–268. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00022-5](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00022-5)
37. Tsai TH, Chen YF, Chen KC, Shum AYC, Chen CF (2000) Concurrent quantification and pharmacokinetic analysis of cefotaxime in rat blood and brain by microdialysis and microbore liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci App* 738:75–81. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(99\)00492-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(99)00492-2)
38. Eisenberg EJ, Conzentino P, Eickhoff WM, Cundy KC (1993) Pharmacokinetic measurement of drugs in lung epithelial lining fluid by microdialysis: Aminoglycoside antibiotics in rat bronchi. *J Pharmacol Toxicol Methods* 29:93–98. [https://doi.org/10.1016/1056-8719\(93\)90056-K](https://doi.org/10.1016/1056-8719(93)90056-K)
39. Kovar A, Costa TD, Derendorf H (1997) Comparison of plasma and free tissue levels of ceftriaxone in rats by microdialysis. *J Pharm Sci* 86:52–56. <https://doi.org/10.1021/js960244a>
40. Papich MG (2014) Pharmacokinetic–pharmacodynamic (PK–PD) modeling and the rational selection of dosage regimes for the prudent use of antimicrobial drugs. *Vet Microbiol* 171:480–486. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.12.021>
41. Ahmad I, Huang L, Hao H, Sanders P, Yuan Z (2016) Application of PK/PD Modeling in Veterinary Field: Dose Optimization and Drug Resistance Prediction. *BioMed Res Int* 2016:e5465678. <https://doi.org/10.1155/2016/5465678>
42. Luo W, Chen D, Wu M, Li Z, Tao Y, Liu Q, Pan Y, Qu W, Yuan Z, Xie S (2019) Pharmacokinetics/Pharmacodynamics models of veterinary antimicrobial agents. *J Vet Sci* 20:. <https://doi.org/10.4142/jvs.2019.20.e40>
43. Martinez M, Blondeau J, Cerniglia CE, Fink-Gremmels J, Guenther S, Hunter RP, Li X-Z, Papich M, Silley P, Soback S, Toutain P-L, Zhang Q (2014) Workshop report: The 2012 Antimicrobial Agents in Veterinary Medicine: exploring the consequences of antimicrobial drug use: a 3-D approach. *J Vet Pharmacol Ther* 37:e1–e16. <https://doi.org/10.1111/jvp.12104>
44. Lees P, Svendsen O, Wiuff C (2008) Strategies to Minimise the Impact of Antimicrobial Treatment on the Selection of Resistant Bacteria. In: *Guide to Antimicrobial Use in Animals*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 77–101
45. Mckellar QA, Sanchez Bruni SF, Jones DG (2004) Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 27:503–514. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00603.x>
46. Turnidge JD (1998) The Pharmacodynamics of β -Lactams. *Clin Infect Dis* 27:10–22. <https://doi.org/10.1086/514622>
47. Maaland MG, Papich MG, Turnidge J, Guardabassi L (2013) Pharmacodynamics of Doxycycline and Tetracycline against *Staphylococcus pseudintermedius*: Proposal of Canine-Specific Breakpoints for Doxycycline. *J Clin Microbiol*
48. Andes D, Craig WA (2007) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tetracyclines. In: *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*, 2nd ed. Nightingale CH, pp 267–278
49. Lubbers BV, Diaz-Campos DV, Schwarz S, Bowden R, Burbick CR, Fajt VR, Fielder M, Gunnett L, Holliday NM, Kerdraon C, Langston C, Lawhon SD, Li X-Z, Martinez MN, Miller RA, Morrissey I, Papich MG, Simjee S, Sinnott-Stutzman V, Sweeney MT, Traczewski MM, Trott D, Yan SS (2020) Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals. *Clinical and Laboratory Standards Institute*
50. Lees P, Aliabadi FS, Toutain PL (2006) WS03 Minimising anti-

- microbial resistance through rational design of dosing schedules: a role for pre-clinical PK-PD modelling? *J Vet Pharmacol Ther* 29:24–26. https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2006.00773_3.x
51. Lei Z, Liu Q, Yang S, Yang B, Khaliq H, Li K, Ahmed S, Sajid A, Zhang B, Chen P, Qiu Y, Cao J, He Q (2018) PK-PD Integration Modeling and Cutoff Value of Florfenicol against *Streptococcus suis* in Pigs. *Front Pharmacol* 9: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00002>
52. Lutsar I, Ahmed A, Friedland IR, Trujillo M, Wubbel L, Olsen K, McCracken GH (1997) Pharmacodynamics and bactericidal activity of ceftriaxone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 41:2414–2417. <https://doi.org/10.1128/AAC.41.11.2414>
53. Rodvold KA, George JM, Yoo L (2011) Penetration of Anti-Infective Agents into Pulmonary Epithelial Lining Fluid. *Clin Pharmacokinet* 50:637–664. <https://doi.org/10.2165/11594090-000000000-00000>
54. Somogyi Z, Mag P, Kovács D, Kerek Á, Szabó P, Makrai L, Jerzsele Á (2022) Synovial and Systemic Pharmacokinetics of Florfenicol and PK/PD Integration against *Streptococcus suis* in Pigs. *Pharmaceutics* 14:109. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010109>
55. Sang K, Hao H, Huang L, Wang X, Yuan Z (2016) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Enrofloxacin Against *Escherichia coli* in Broilers. *Front Vet Sci* 2:
56. Wright DFB, Winter HR, Duffull SB (2011) Understanding the time course of pharmacological effect: a PKPD approach. *Br J Clin Pharmacol* 71:815–823. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03925.x>
57. Prescott JF (2013) Beta-lactam Antibiotics: Penam Penicillins. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 133–152
58. World Health Organization (2019) WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016–2018 Early Implementation
59. ESVAC – Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018 – Healthy Livestock. <https://healthylivestock.net/esvac-sales-of-veterinary-antimicrobial-agents-in-31-european-countries-in-2018/>. Accessed 10 Dec 2021
60. Murphy CP, Reid-Smith RJ, Boerlin P, Weese JS, Prescott JF, Janecko N, McEwen SA (2012) Out-patient antimicrobial drug use in dogs and cats for new disease events from community companion animal practices in Ontario. *Can Vet J* 53:291–298
61. Kerč J, Opara J (2007) A new amoxicillin/clavulanate therapeutic system: Preparation, in vitro and pharmacokinetic evaluation. *Int J Pharm* 335:106–113. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.11.007>
62. Chicoine AL, Cox WR, Weich EI, Huang L, Wong J, Dowling PM (2007) Pharmacokinetics of a novel amoxicillin paste formulation in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 30:172–174. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00829.x>
63. Litster AL, Wu CC, Constable PD (2012) Comparison of the efficacy of amoxicillin-clavulanic acid, cefovecin, and doxycycline in the treatment of upper respiratory tract disease in cats housed in an animal shelter. *J Am Vet Med Assoc* 241:218–226. <https://doi.org/10.2460/javma.241.2.218>
64. Foley JE, Rand C, Bannasch MJ, Norris CR, Milan J (2002) Molecular epidemiology of feline bordetellosis in two animal shelters in California, USA. *Prev Vet Med* 54:141–156. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(02\)00022-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(02)00022-3)
65. Kadlec K, Schwarz S (2018) Antimicrobial Resistance in *Bordetella bronchiseptica*. *Microbiol Spectr* 6:. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0024-2017>
66. Yang F, Yang F, Wang G, Xi W, Zhang C, Wang H (2019) Pharmacokinetics of the amoxicillin-clavulanic acid combination after intravenous and oral administration in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 42:511–517. <https://doi.org/10.1111/jvp.12765>
67. Vegas Cómite MD, Cortellini S, Cherlet M, Devreese M, Roques BB, Bousquet-Melou A, Toutain P-L, Pelligand L (2021) Population Pharmacokinetics of Intravenous Amoxicillin Combined With Clavulanic Acid in Healthy and Critically Ill Dogs. *Front Vet Sci* 8:770202. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.770202>
68. Craig WA (1998) Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis* 26:1–10
69. Ludwig C, de Jong A, Moyaert H, El Garch F, Janes R, Klein U, Morrissey I, Thiry J, Youala M (2016) Antimicrobial susceptibility monitoring of dermatological bacterial pathogens isolated from diseased dogs and cats across Europe. *J Appl Microbiol* 121:1254–1267. <https://doi.org/10.1111/jam.13287>
70. Moczarnik J, Berger DJ, Noxon JO, LeVine DN, Lin Z, Coetzee JF, Mochele JP (2019) Relative Oral Bioavailability of Two Amoxicillin-Clavulanic Acid Formulations in Healthy Dogs: A Pilot Study. *J Am Anim Hosp Assoc* 55:14–22. <https://doi.org/10.5326/JAHA-MS-6872>
71. Bennett A, Martin P, Gottlieb S, Govendir M (2013) In vitro susceptibilities of feline and canine *Escherichia coli* and *Pseudomonas* spp. isolates to ticarcillin and ticarcillin-clavulanic acid. *Aust Vet J* 91:171–178. <https://doi.org/10.1111/avj.12044>
72. Nuttall TJ (1998) Use of ticarcillin in the management of canine otitis externa complicated by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Small Anim Pract* 39:165–168. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03624.x>
73. Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN (2007) Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 9:124–132. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2006.09.004>
74. Garg RC, Keefe T J., Vig MM (1987) Serum levels and pharmacokinetics of ticarcillin and clavulanic acid in dog following parenteral administration of Timentin®. *J Vet Pharmacol Ther* 10:324–330. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1987.tb00109.x>
75. Prescott JF (2013) Beta-lactam Antibiotics: Cephalosporins. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 153–173
76. Carli S, Anfossi P, Villa R, Castellani G, Mengozzi G, Montesissa C (1999) Absorption kinetics and bioavailability of cephalexin in the dog after oral and intramuscular administration. *J Vet Pharmacol Ther* 22:308–313. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1999.00208.x>
77. Foster AP (2004) The skin. In: *Feline Medicine and Therapeutics*. John Wiley & Sons, pp 71–123
78. Dowling PM (1996) Antimicrobial therapy of urinary tract infections. *Can Vet J* 37:438–441
79. Albarellos GA, Montoya L, Quaine PC, Landoni MF (2011) Pharmacokinetics and bioavailability of a long-acting formulation of cephalexin after intramuscular administration to cats. *Res Vet Sci* 91:129–131. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.08.001>
80. Thornton J, Martin P (1997) Pharmacokinetics of cephalexin in cats after oral administration of the antibiotic in tablet and paste preparations. *Aust Vet J* 75:439–440. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1997.tb14350.x>
81. Rebuelto M, Montoya L, Kreil V, Ambros L, Waxman S, Albarellos G, Hallu R (2005) Pharmacokinetics of two once-daily parenteral cephalexin formulations in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 28:419–423. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2005.00676.x>
82. Papich MG, Lindeman C (2018) Cephalexin susceptibility breakpoint for veterinary isolates: Clinical Laboratory

- Standards Institute revision. *J Vet Diagn Invest* 30:113–120. <https://doi.org/10.1177/1040638717742434>
83. Giacomino N, Cerra M, Gumiy D, Stiefel S, Notaro U s, Baroni E, Enrique F (2012) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibacterial activity of cephalexin on *E. coli* in presence of canine serum. *Rev Med Veterinaire* 163:431–440
84. Silley P, Rudd AP, Symington WM, Tait AJ (1988) Pharmacokinetics of cephalexin in dogs and cats after oral, subcutaneous and intramuscular administration. *Vet Rec* 122:15–17. <https://doi.org/10.1136/vr.122.1.15>
85. Kietzmann M, Nolte I, Strothmann-Luerssen A, Grünau B, Schärer V (1992) Tolerance and pharmacokinetics of cephalexin in cats after oral administration. *J Small Anim Pract* 33:521–525. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1992.tb01043.x>
86. Papich MG, Davis JL, Floerchinger AM (2010) Pharmacokinetics, protein binding, and tissue distribution of orally administered cefpodoxime proxetil and cephalexin in dogs. *Am J Vet Res* 71:1484–1491. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.12.1484>
87. Whittam TL, Johnson AL, Smith CW, Schaeffer DJ, Coolman BR, Averill SM, Cooper TK, Merkin GR (1999) Effect of perioperative prophylactic antimicrobial treatment in dogs undergoing elective orthopedic surgery. *J Am Vet Med Assoc* 215:212–216
88. Rosin E, Uphoff TS, Schultz-Darken NJ, Collins MT (1993) Cefazolin antibacterial activity and concentrations in serum and the surgical wound in dogs. *Am J Vet Res* 54:1317–1321
89. Marcellin-Little DJ, Papich MG, Richardson DC, DeYoung DJ (1996) Pharmacokinetic model for cefazolin distribution during total hip arthroplasty in dogs. *Am J Vet Res* 57:720–723
90. Gonzalez OJ, Renberg WC, Roush JK, KuKanich B, Warner M (2017) Pharmacokinetics of cefazolin for prophylactic administration to dogs. *Am J Vet Res* 78:695–701. <https://doi.org/10.2460/ajvr.78.6.695>
91. Albarellos GA, Montoya L, Passini SM, Lupi MP, Lorenzini PM, Landoni MF (2017) Cefazolin pharmacokinetics in cats under surgical conditions. *J Feline Med Surg* 19:992–997. <https://doi.org/10.1177/1098612X16666594>
92. Rosin E, Ebert S, Uphoff TS, Evans MH, Schultz-Darken NJ (1989) Penetration of antibiotics into the surgical wound in a canine model. *Antimicrob Agents Chemother* 33:700–704. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.5.700>
93. Stegemann MR, Sherington J, Coati N, Brown SA, Blanchflower S (2006) Pharmacokinetics of cefovecin in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 29:513–524. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2006.00795.x>
94. Šeol B, Matanovi K (2011) In vitro activity of cefovecin, extended-spectrum cephalosporin, against 284 clinical isolates collected from cats and dogs in Croatia. *Vet Arh* 8
95. Mr S, Ca P, J S, Cj L, G P, Dj W, Tl S (2006) Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extended-spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother* 50. <https://doi.org/10.1128/AAC.00077-06>
96. Stegemann MR, Sherington J, Blanchflower S (2006) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 29:501–511. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2006.00801.x>
97. Monfrinotti A, Ambros L, Prados AP, Kreil V, Rebuelto M (2010) Pharmacokinetics of ceftazidime after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 33:204–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01104.x>
98. Moore KW, Trepanier LA, Lautzenhiser SJ, Fialkowski JP, Rosin E (2000) Pharmacokinetics of ceftazidime in dogs following subcutaneous administration and continuous infusion and the association with in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Vet Res* 61:1204–1208. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.1204>
99. Albarellos GA, Ambros LA, Landoni MF (2008) Pharmacokinetics of ceftazidime after intravenous and intramuscular administration to domestic cats. *Vet J* 178:238–243. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.06.026>
100. Mouton JW, den Hollander JG (1994) Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 38:931–936. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.5.931>
101. Albarellos GA, Kreil VE, Landoni MF (2007) Pharmacokinetics of ceftriaxone after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to domestic cats. *J Vet Pharmacol Ther* 30:345–352. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00871.x>
102. Rebuelto M, Albarellos G, Ambros L, Kreil V, Montoya L, Bonafine R, Otero P, Hallu R (2002) Pharmacokinetics of ceftriaxone administered by the intravenous, intramuscular or subcutaneous routes to dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 25:73–76. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2002.00389.x>
103. Prescott JF (2013) Other Beta-lactam Antibiotics: Beta-lactamase Inhibitors, Carbapenems, and Monobactams. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 175–187
104. Ademri C, Novelli A (2009) Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters of Antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 48:517–528. <https://doi.org/10.2165/10895960-000000000-00000>
105. Mouton JW, Touw DJ, Horrevorts AM, Vinks AATMM (2000) Comparative Pharmacokinetics of the Carbapenems. *Clin Pharmacokinet* 39:185–201. <https://doi.org/10.2165/00003088-200039030-00002>
106. Drusano GL (2003) Prevention of Resistance: A Goal for Dose Selection for Antimicrobial Agents. *Clin Infect Dis* 36:S42–S50. <https://doi.org/10.1086/344653>
107. Authier S, Paquette D, Labrecque O, Messier S (2006) Comparison of susceptibility to antimicrobials of bacterial isolates from companion animals in a veterinary diagnostic laboratory in Canada between 2 time points 10 years apart. *Can Vet J* 47:774–778
108. Guardabassi L, Houser GA, Frank LA, Papich MG (2008) Guidelines for Antimicrobial Use in Dogs and Cats. In: *Guide to Antimicrobial Use in Animals*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 183–206
109. Albarellos GA, Denamiel GA, Montoya L, Quaine PC, Lupi MP, Landoni MF (2013) Pharmacokinetics of imipenem after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to cats. *J Feline Med Surg* 15:483–487. <https://doi.org/10.1177/1098612X12471526>
110. Barker CW, Zhang W, Sanchez S, Budsberg SC, Boudinot FD, Stevenson MAM (2003) Pharmacokinetics of imipenem in dogs. *Am J Vet Res* 64:694–699. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.694>
111. Albarellos GA, Montoya L, Passini SM, Lupi MP, Lorenzini PM, Landoni MF (2016) Pharmacokinetics of meropenem after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to cats. *J Feline Med Surg* 18:976–980. <https://doi.org/10.1177/1098612X15604655>
112. Bidgood T, Papich MG (2002) Plasma pharmacokinetics and tissue fluid concentrations of meropenem after intravenous and subcutaneous administration in dogs. *Am J Vet Res* 63:1622–1628. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.1622>
113. (2018) Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC (Text with EEA relevance)