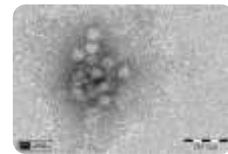




Respirační onemocnění prasat (SRD) & základy terapie

SRD ~ PRDC



Agenda

- PRDC nebo SRD nebo...
- Klinicky významné interakce při SRD
 - **Kdo**
 - **Kdy & Kde**
 - **Priority v rámci kontroly SRD**
- Výběr účinné antibiotické léčby při SRD
 - **Baktericidní vs bakteriostatické**
 - **Přítomnost v cílových tkáních**
 - **Potence**
 - **Délka působení**
 - **Léčba vs hojení**

Zactran jako nová možnost v rámci terapie SRD



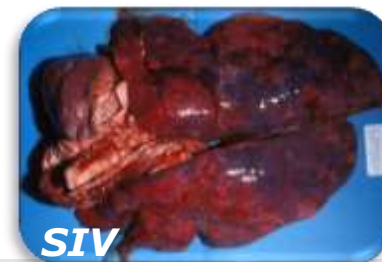
PRDC ~ SRD

Porcine Respiratory Disease Complex



- PRDC není etiologická jednotka
 - Původně "Hranice 18 týdnů" u výkrmových prasat
 - Později "Všechna respirační onemocnění" u výkrmových prasat
 - Nyní "Všechna respirační onemocnění prasat jakéhokoliv věku"

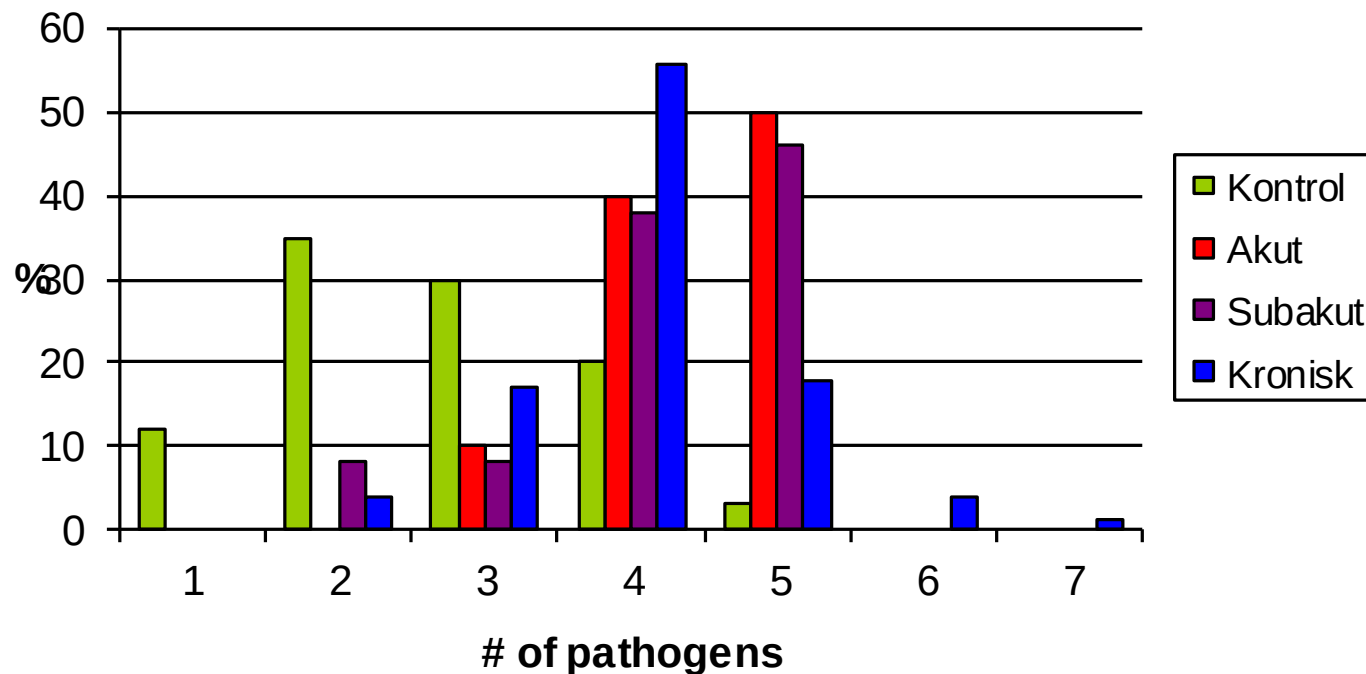
Nyní
PRDC ~ SRD



Klinicky významné interakce při SRD

~ PRDC

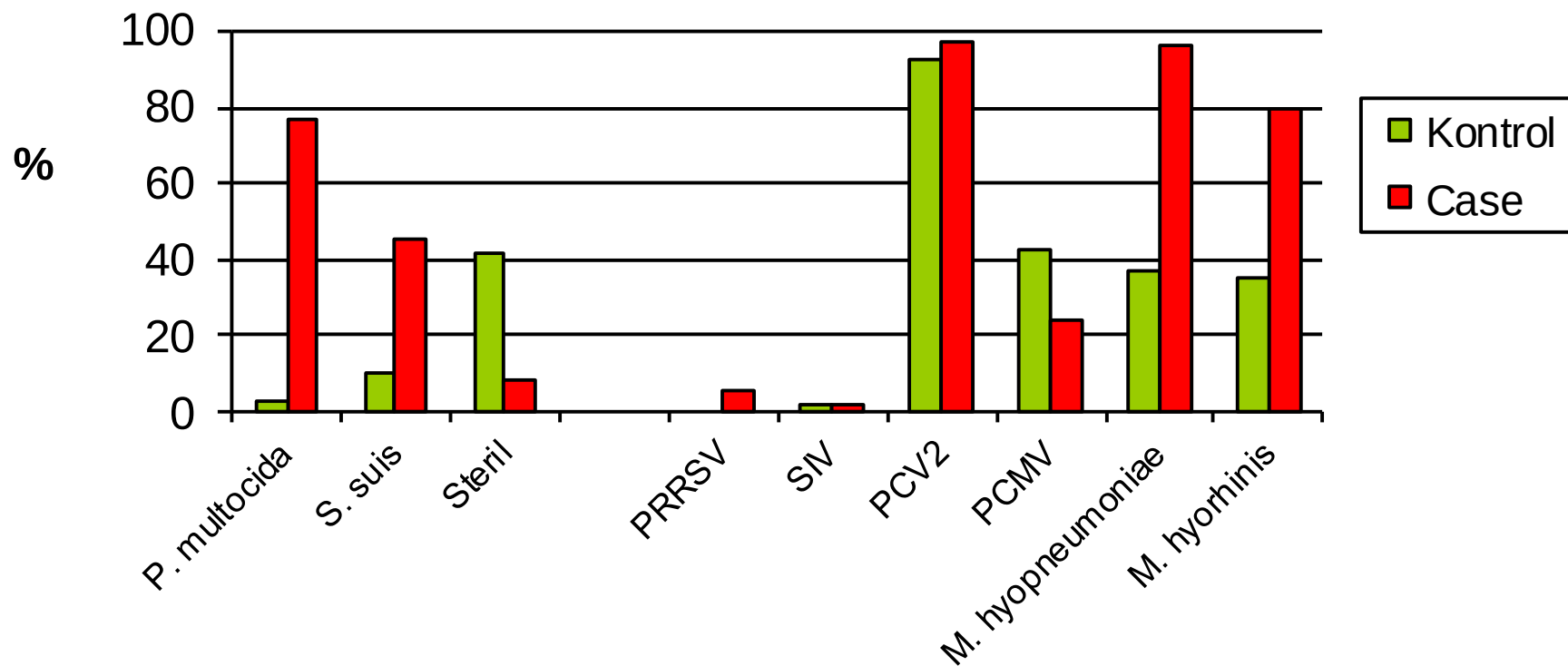
Počet patogenů dle stáří léze



Klinicky významné interakce při SRD

~ PRDC

Identifikované patogeny

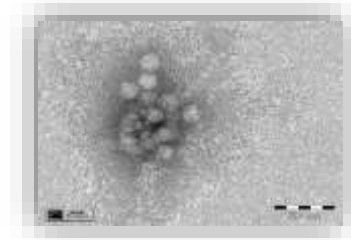
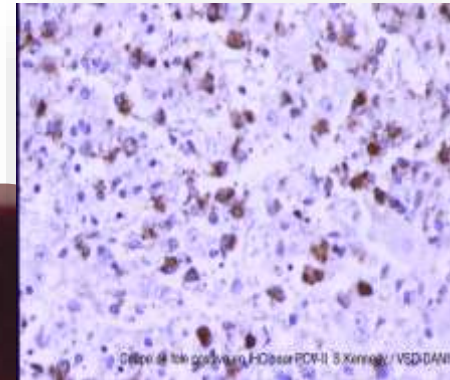
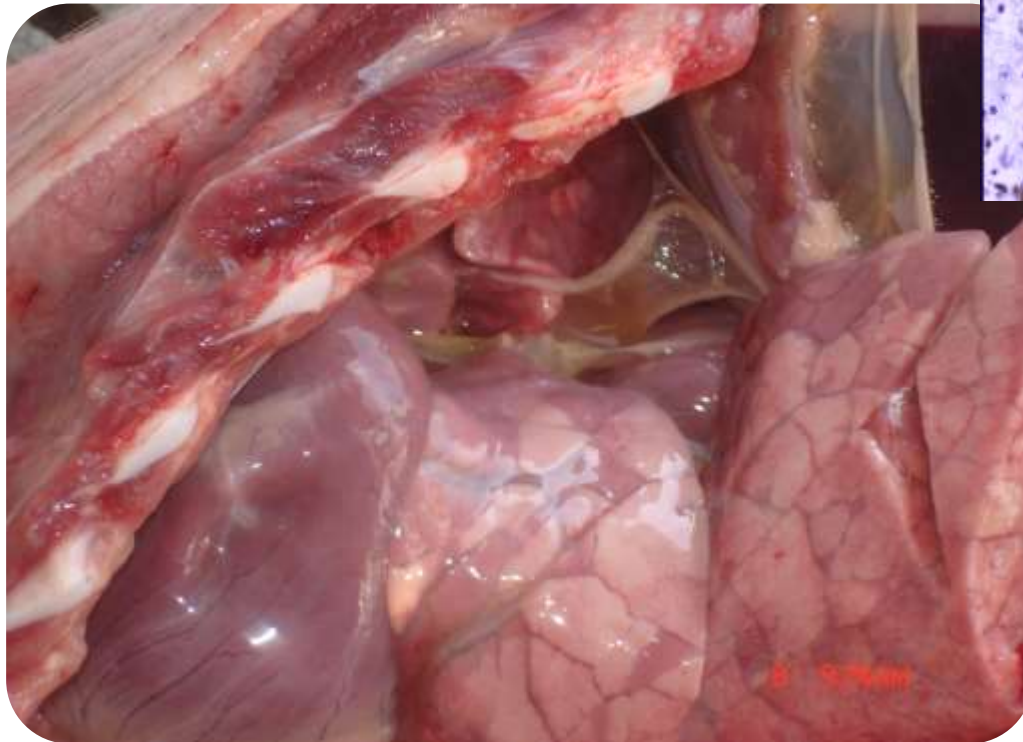


Klinicky významné interakce při SRD

~ PRDC

■ PCV2 způs. primární pneumonii

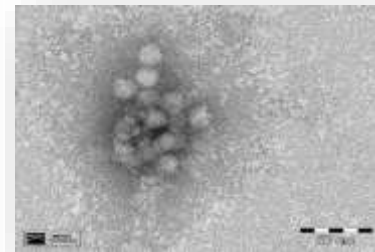
■ (Negative control PCV2 challenge – Merial)



Klinicky významné interakce při SRD

~ PRDC

- **PCV2 & PRRS** koreluje častěji s patologickými změnami
 - = ztráty – imunosuprese u prasat
- **Influenza** koreluje častěji s klinickými příznaky
 - = horečka, ztráta apetitu & případný kašel
- **App** se uplatňuje daleko více v kombinaci s **PCV2**
 - ...snížení imunity – "lymfoidní deplece"



$\sim PRDC$

- ***Imunomodulace, vyčerpání lokálních obranných mechanismů nebo zvýšený infekční tlak***

- Zhoršená kvalita vzduchu a kontrola klimatu
- Velké farmy, přeskladněné postory/vzdušný prostor
- Oddělené provozy dle věku, AI-AU, "Nemíchat"

- Malnutrice
- Kontaminace mykotoxiny

- Nedostatečná MDI
 - obecná
 - Specifická
- Nevyzrálost
 - Nízký věk
 - Intrauterinní infekce



Prostředí + management



Klinicky významné interakce při SRD

~ PRDC

1) Opravdové primární faktory *obrných mechanismů ***

Imunomodulace nebo vyčerpání lokálních*

■ Časté & imunosupresivní viry*

- PCV2
- PRRS

■ Časté & vyčerpávající lokální obranu respiračního traktu**

- SIV

■ Méně časté a/nebo méně imunosupresivní viry

- ADV*
- CSF*
- PCMV*
- PRCV**
- ...



Klinicky významné interakce při SRD

~ PRDC

2) Primární s nízkým nebo bez klinického dopadu *pokud ne také 1)*

- **Myc. Hyorhinis** (Mhr)
- **Myc. Hyopneumoniae** (Mhp)
- **B. bronchiseptica** (Bb)



SIV +
PRRS +
M.hyopn.

2) Vysoký klinický dopad – velmi důležitý sekundární, potenciálně primární

- **A. pleuropneumoniae** (App)
- **P. multocida toxin +/-** (Pm...)
- **H. parasuis** (Hp)



PCV2 +
PRRS +
Pasteurella

■ 3) Oportunistické – **ŽÁDNÉ klinické onemocnění** *pokud ne 1) a velmi často také 2)*

- **S. suis** (Strep)
- **S. aureus** (Staph)
- ...



Vertikální přenos je zásadní při SRD

odpovídající všem důležitým mikrobiálním patogenům

- **Pm tox-/+** – kontakt s prasnicí po narození
 - **Tonsilární krypty** (& nosní sliznice)
- **App** – kontakt s prasnicí po narození
 - **Tonsilární krypty** (dutina nosní & nekrotická plicní tkáň po onemocnění)
- **Hp** – kontakt s prasnicí po narození
 - **Nosní sliznice**
- **Bb** – kontakt s prasnicí po narození– krátkodobě vzduchem možné
 - **Nosní sliznice**
- **Mhr** – kontakt s prasnicí po narození (nebo prasetem z vrhu ?)
 - **Sliznice s řasinkovým epitelem** (vč. Eustachovy trubice)
- **Mhp** – kontakt s prasnicí po narození – dlouhodobě vzduchem možné
 - **Sliznice s řasinkovým epitelem**
- **Strep** – vaginální nebo „nose-to-nose“ kontakt s prasnicí
 - **Tonsilární krypty** (dutina nosní/horní cesty dýchací, genital & trávicí trakt)



Přenos & onemocnění

poslední výzkum – zvl. App

- Vertikální přenos – z matky na vrh během laktace
 - Čím nižší hladina protilátek u matky...
 - *Tím vyšší riziko infekce u selat při odstavu*
 - ...a tím vyšší riziko propuknutí onemocnění později v životě
- Riziko propuknutí a výskytu onemocnění po odstavu
 - **NESOUVISÍ pouze s přenosem bakterií**
 - ...od více infikovaných k méně nebo vůbec neinfikovaných prasat
 - **ALE s jakýmkoliv předchozím snížením obranyschopnosti**



Kontrola & léčba SRD

závěr

- kontrola
 - **Management, ventilace a optimalizace krmení**
 - **Dostatečné vakcinační schéma pro kontrolu virů**
 - ...zvláště těch, schopných imunosuprese u hostitele (PCV2, PRRS, SIV...)
 - **Optimalizace přenosu MDI**
 - **Narušení / minimalizace vertikálního přenosu bakterií**
- Léčba SRD
 - **Výběr účinné antimikrobiální léčby**

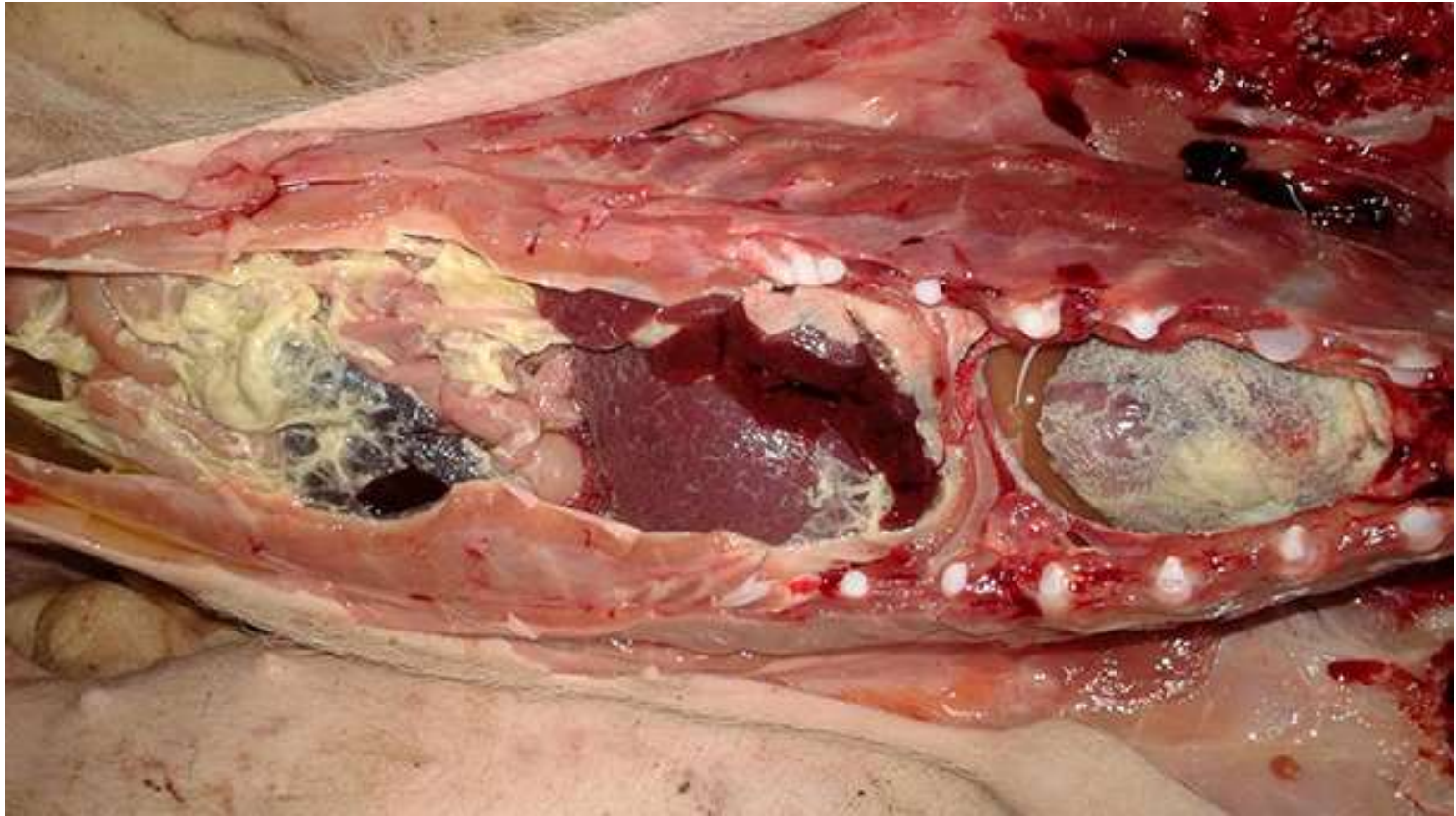


Diagnostika

- Přímý průkaz přítomnosti patogenu nebo jeho Ag v lézích
- Sérologie??
- Vhodné vzorky
- PCV2, SIV, PRRS
- M.hyo + další mykoplazmata
- APP, H.parasuis, Strep. Suis
- Diferenciální diagnóza



Správná diagnóza



M.Hyorhinis lesions- pig333.com

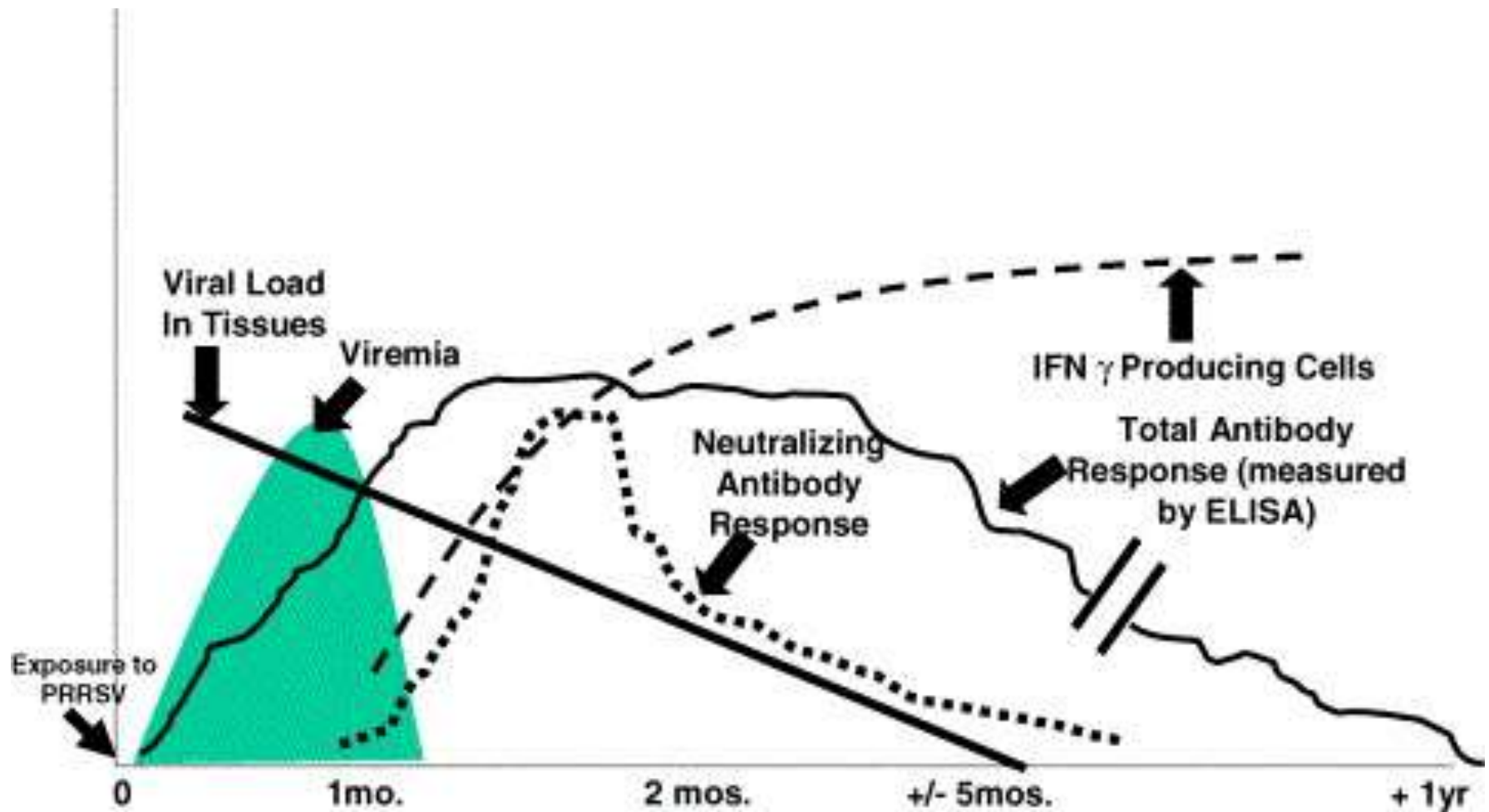
Správné zásady odběru vzorků - význam

- Životnost *H. parasuis* se stává nedekovatelnou v prostředí fyziologického roztoku
 - při 42°C během 1 hodiny,
 - při 37°C během 2 hodin,
 - a při 25°C během 8 hodin
 - Při chladničkové teplotě (4°C), *H. parasuis* může přežívat relativně dlouhou dobu
- **Vzorky pro diagnostiku *H. parasuis* by měly být doručeny do diagnostické laboratoře co nejdříve !!!! (během 1 až 2 dnů).**

Kandidáti na odběr vzorků ?



Kandidáti na odběr vzorků



Diagnostika klíčového patogena



Snížení spotřeby Atb po zahájení vakcinace proti PCV2



	Před vakc.	Po vakc.
Počet turnusů (prasat)	23 (13,892)	21 (15,800)
Náklady na medikaci (€/poražené prase)	4.86±2.83 (2.0-10.8)	1.82±0.55 (0.5-3-0) ^{***}

Cuestas et al., 2011



Výběr účinné antibiotické strategie

TERAPIE SRD



Bakteriostatické versus Baktericidní

rychle, širokospektrálně s prodlouženou dobou usmrcování

■ Antimikrobika mohou být dělena na....



■ Časově závislý baktericidní účinek

- Pomalý baktericidní účinek
- Žádné výhody zvýšených koncentrací nad MBC v cílových tkáních
- Např. beta-laktamová antibiotika a vankomycin

■ Koncentračně závislý baktericidní účinek

- Stupeň usmrcení odpovídá ...
 - *Krátký čas přítomnosti nad MBC_{90} v cílové tkáni*
 - *vysoké C_{max}/MBC_{90} v cílových tkáních*
- Prodloužení času pro MBC_{90} pomáhá usmrtit ve „vzdálenějších místech“ & hojení
- Např. *gamithromycin*, fluoquinolones, aminoglycosides, colistin, metronidazole.

■ Bakteriostatická

- neusmrcují – **pro usmrcení bakterií jsou nutné obranné mechanismy hostitele**
 - *Krátký čas přítomnosti nad MIC_{90} v cílových tkáních*
 - *AUC/MIC_{90} v cílových tkáních + adekvátní obrana hostitele*
 - Vysoká AUC/MIC_{90} je nezbytná u one-shot přípravků
- Např. makrolidy, trimetoprim, tetracykliny, klindamicin



Bakteriostatické versus Baktericidní

rychle, širokospektrálně s prodlouženou dobou usmrcování



- **Baktericidní** přípravky usmrcují bakterie
 - ...jakmile je dosaženo dostatečných tkáňových koncentrací
 - **MBC₉₀** je minimální baktericidní koncentrace léčiva v cílových tkáních
 - ...usmrcující minimálně 90 % daných bakteriálních kmenů
 - **MIC₉₀ ~ MBC₉₀ pro baktericidní léčiva**
- **Bakteriostatická** léčiva inhibují bakteriální metabolismus = *bakterie uspí*
 - Samotné usmrcení vykoná imunitní systém hostitele
 - Účinnost závisí na stavu imunitního systému hostitele
 - **MIC₉₀** je minimální inhibiční koncentrace léčiva v cílové tkáni
 - ...inhibuje nejméně 90 % daných bakteriálních kmenů
 - Ve velmi vysokých tkáňových koncentracích může dosáhnout baktericidního efektu
 - **MIC₉₀ << MBC₉₀ pro baktericidní léčiva**



Antimikrobiální léčba a ochrana

Co doopravdy potřebujete vědět pro nejlepší účinnost ve tkáních

- Celá řada farmakokinetických & pharmacodynamických dat
 - *Baktericidní je lepší než bakteriostatický*
 - Nekompromisní usmrcení před uspáním
 - *Léčivo s nejvyšší potencí = nejnižší MBC_{90}*
 - Účinek při nižší tkáňové koncentraci je silnější (MIC_{90})
 - *"čas prvního usmrcení" – nejkratší možný čas pro dosažení "above MBC_{90} " ve tkáních*
 - Velmi důležité pro léčbu akutních onemocnění. Vždy s rychlým NSAID!
 - (*čas prvního uspání – nad MIC_{90} ve tkáních*)
 - *"Ochranná perioda pro hojení" – dostatečně prodloužený čas působení*
 - Pro podporu hojení tkání. Usmrcení dalších infekcí od jiných prasat
 - (*velmi prodloužený čas pro zajištění usmrcení hostitelskými mech.+ ochrana*)



Souhrn

Kontrola a léčba SRD

- SRD/PRDC bakteriální onemocnění
 - **Primární onemocnění pokud je zavlečen nový kmen**
 - **Endemicky po vertikálním přenosu**
 - Skrytě až do **spuštění** – v **jakémkoliv** stádiu
 - = Onemocnění/Propuknutí
 - *Důležitý bod kontroly*
- *Vyčerpávající, dokonce smrtelné akutní onemocnění*
 - **okamžitá intervence pro zabezpečení zdraví je klíčová**
 - **Rychlé působení, potentní baktericidní atb přítomno ihned v infikovaných tkáních**
 - + rychle působící NSAID všem akutně nemocným zvířatům
 - **Prodloužená přítomnost kvůli**
 - Chronické infekce
 - Bakterie ukryté v nekrotických tkáních
 - Vyhojení poškozených tkání



SWINE RESPIRATORY DISEASE



ZACTRAN
FOR SWINE

Strike out SRD!

BAKTERICIDNÍ ONE-SHOT ANTIBIOTIKUM



Spektrum antimikrobiální aktivity

Makrolidy & Azalidová skupina

■ Makrolidy

- **Hlavně grampozitivní**
 - např. *Streptococcus* & *Staphylococcus*
- **Další organizmy vykazující vnímavost in-vitro**
 - Např. *Mycoplasma*, *Arcanobacterium*, *Erysipelothrix*, *Bordetella* & *Bartonella*
- **Gram-negative – některé**
 - Např. *Pasteurella* spp.

■ Azalidy

- **Výšše uvedené plus rozšířené spektrum proti gramnegativním a anaerobům**
 - *Haemophilus*, *Actinobacillus*
- **Intracelulární organizmy**
 - *Chlamydophila*, *Toxoplasma*, *Mycobacteria* & *Mycoplasma*

■ 7a-Azalidy – Gamithromycin

- **baktericidní, potentní, rychle v cílových tkáních, přetrvávající účinek & bezpečný**



GAMITHROMYCIN = ZACTRAN

- **Baktericidní**
 - **Rychlé usmrcení**, nezávisle na obranných mech. hostitele
- **Vysoce potentní**
 - **MBC₉₀** při velmi nízkých koncentracích
- **Rychle na pož.místě**
 - **< 30 min MBC₉₀** a více v cílových tkáních
- **Přetrvávající vysoké koncentrace v cílových tkáních**
 - +10 dnů v cílových tkáních, zvl. BAL buňky (fagocyty)
- **Silný účinek**
 - rychle, přímé usmrcení = rychlé uzdravení prasat & produktivita





24TH INTERNATIONAL
Pig Veterinary Society Congress
8TH EUROPEAN SYMPOSIUM
of Porcine Health Management

DUBLIN, IRELAND
June 7th - 10th 2016

MOMENTUM
ZACTRAN FOR SWINE SPECIAL EDITION

MERIAL
SCIENTIFIC PUBLICATIONS



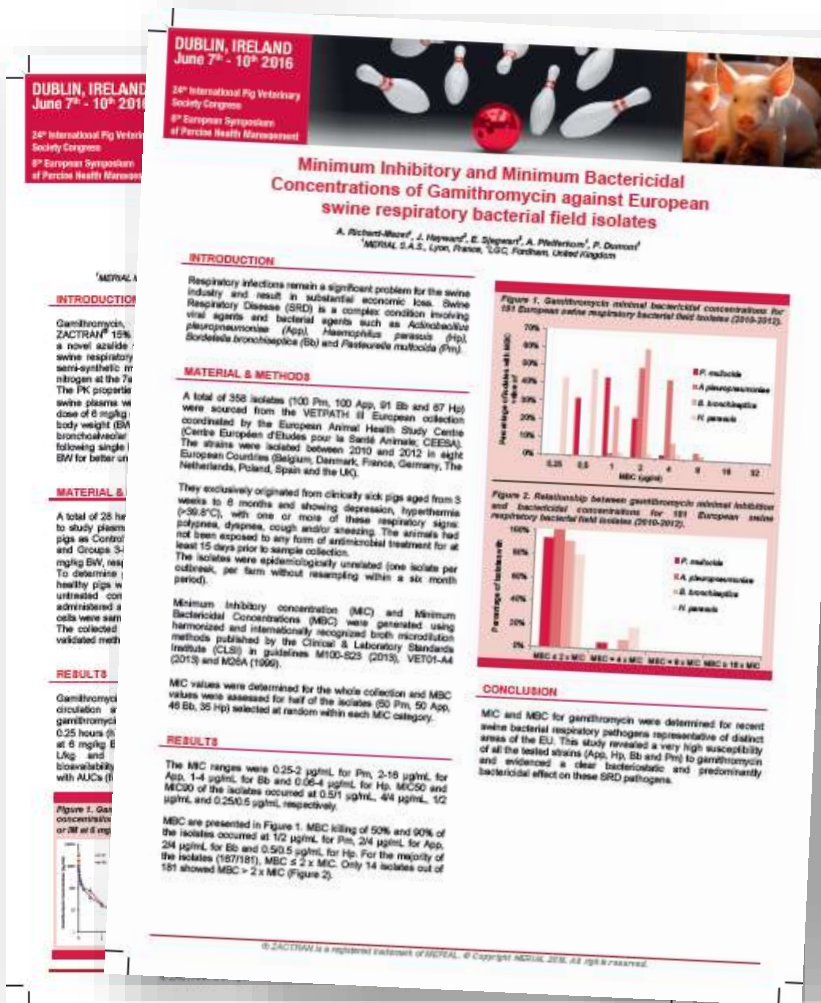
PK data and MBC (MIC)

- **Velmi rychlý účinek v cílových tkáních**

- **30 minut**
- **6 až 10 dnů přetrvává**

- **Bactericidní**

- **MBCs podobné MICs**
- **Pm + Bb + APP + Hp**
- **vysoce citlivé**



Účinnost APP challenge

APP challenge u 5 týdenních prasat Zactran (4 až 8h po challenge) vs kontrola



Efficacy of gamithromycin injectable solution (ZACTRAN®) Against *Actinobacillus pleuropneumoniae* using an experimental challenge model in piglets

A. Richard-Morre¹, A. Pfeiffer², D. Redlich³, C. Ramez⁴, P. Dorcel⁵, P. Jansen⁶
¹Merial, S.A.S., Lyon, France, ²MOREDCU Scientific Ltd, Peterborough, United Kingdom

INTRODUCTION

Actinobacillus pleuropneumoniae (App) is the primary agent of pleuropneumonia and is involved in PRDC. It can critically affect economic productivity of pig farms. ZACTRAN is an azalide antibiotic (gamithromycin) recently licensed for the treatment of swine respiratory disease. This abstract refers to the efficacy of ZACTRAN against App in an experimental challenge model.

MATERIAL & METHODS

On Day 0 (D0), healthy 5-week-old pigs that had never been treated with antibiotics or anti-inflammatory products and were seronegative to App were intranasally challenged with 8.8 kg/50 CPD of a virulent App strain qualified for consistent respiratory disease induction.

Pigs met clinical criteria for eligibility 40-50 post-challenge and were then injected either with a single dose of ZACTRAN (1ml/25kg IM, n=20), or with saline (1ml/25kg IM, n=20).

Clinical observations were conducted 4 hours post-treatment then once daily up to 4 days post-treatment (D4pt) and scored for rectal temperature (D-3), diarrhoea (D-3), type of respiration (D-3), coughing (D-3), DO (prior to challenge) and bodyweight (D-3). D4pt or prior to any unscheduled necropsy (in case of death). Blood sample was collected on D-7 from each animal for detection of App serotypes 1 to 12 antibody levels using a commercial kit (ID Vet Innovative diagnostics). Necropsies were performed on D4pt.

The percentage pulmonary consolidation (gross involvement of lesions) was estimated. Lung tissue samples were collected from specific sites and the numbers of colony forming units per gram of lung tissue were determined. Chickens were divided to treatment.

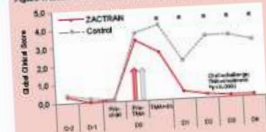
RESULTS

All pigs were serologically negative to App prior to challenge. Four pigs in the saline group died or were euthanized on ethical grounds prior to scheduled necropsy with advanced challenge-related respiratory disease. In contrast, no mortality occurred in gamithromycin-treated pigs.

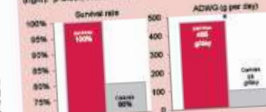
Lung lesions were typical of acute pleuropneumonia with widespread consolidated lesions, pleural adhesions, excessive

The gamithromycin-treated pigs had significantly lower clinical scores, at all post-treatment occasions (p<0.0001) and over the post-challenge period (p<0.0001), lower lung consolidation percentages (p<0.0001), lower numbers of App recovered from lung tissue (p<0.0001) and better daily bodyweight gain post-treatment than those administered saline.

Figure 1. Mean Global clinical scores over the monitoring period.



Figures 2 & 3. Average daily weight gain (ADWG) between D0 (prior to challenge) and D4pt (left). Survival following treatment (right). *p<0.001, Wilcoxon test.

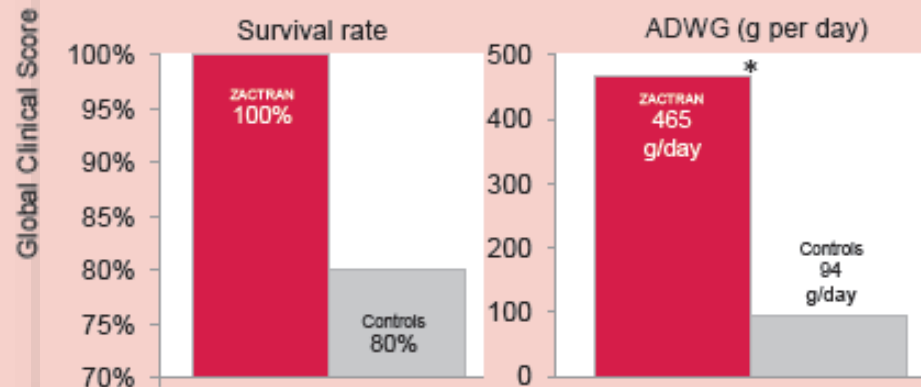


Treatment group	Total lung consolidation (n/20)	Bacterial concentration (log CFU/g)	App isolation (%)
ZACTRAN	9%	1.32	24%
Control	28%	8.25	100%

CONCLUSION

This study showed that a single treatment with gamithromycin

Figure 1. Mean Global clinical scores over the monitoring period. Figures 2 & 3. Average daily weight gain (ADWG) between D0 (prior to challenge) and D4pt (left). Survival following treatment (right). *p<0.001, Wilcoxon test.



„jednorázové injekční ošetření gamithromycinem bylo účinné při léčbě klinického SRD souvisejícího s *Actinobacillus pleuropneumoniae*.“



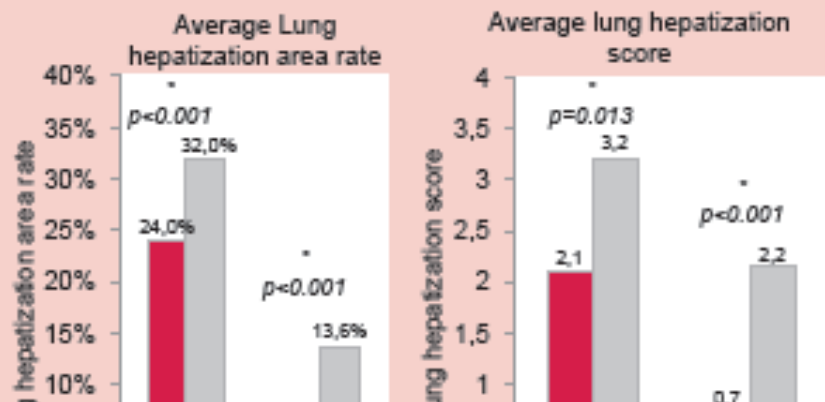
Terénní účinnost léčby proti *M. Hyo*

Farma s problémy **M. Hyo** (Dg. patologie a mikrobiologie)

120 prasat, stáří 40 až 60 dnů.

Kontrola vs Zactran sk.

Figures 2. Lung hepatization rates (left) and scores (right) in ZACTRAN-treated pigs and controls. *: significant difference



« v podmínkách pokusu potvrdil Zactran lepší přírůstky, nižší morbiditu (2 % vs 43%), mortalitu (7 vs 15%) a vykázal nižší projevy hepatizace plic ».

DUBLIN, IRELAND
June 7th - 10th 2016
24th International Pig Veterinary
Society Congress
6th European Symposium
of Porcine Health Management

Field efficacy of ZACTRAN® (gamithromycin injectable solution) for the treatment of *Mycoplasma hyopneumoniae* in Japan

Y. Kondo¹, N. Nakamura², Y. Watanabe³, A. Richard-Berard⁴, G. Kikuchi⁵, P. Jeannot⁶
¹MERIAL Japan Limited, Tokyo, ²Hyogo Prefecture, Hyogo, Japan, ³MERIAL S.A.S., Lyon, France

INTRODUCTION

Porcine respiratory disease complex is a widespread and complex condition involving viral agents and bacterial agents of which *Mycoplasma hyopneumoniae* (*M. hyo*), the etiologic agent of enzootic pneumonia, may play an important role. Macrolides are long-acting antimicrobials which accumulate in the lung. Gamithromycin, a novel azalide (macrolide subclass), could thus be an appropriate tool for the treatment of diseases caused by *M. hyo*.

MATERIAL & METHODS

This study was conducted on 2 farms located in Japan, previously qualified for the study by random necropsy of serineal pigs and microbiological identification of *M. hyo*.

A total of 120 1.5 to 2-month-old pigs, healthy other than demonstrating clinical signs of SRD (swine respiratory disease), were randomly assigned to receive either - a single intramuscular injection of ZACTRAN® (gamithromycin injectable solution, 6.0 mg/kg bodyweight) - or sterile saline.

On each site, the experimental pigs were from the same farrowing batch as the serineal.

Pigs were observed daily for any abnormality during the course of the study. Individual bodyweights were recorded on D0 then every 30 days until D90 and morbidity signs evocative of SRD were recorded on D30, D60 and D90 respectively, for necropsy. Lungs were carefully inspected for lung hepatization (lesion scoring and area calculation). Any animal that died was necropsied as well to determine the cause of the death.

Post-treatment bodyweight curves and daily gains (BWG) were compared by ANOVA (a mixed model).

A total of 45% of the saline-treated pigs versus 2% of the ZACTRAN-treated pigs showed clinical signs evocative of SRD. Mortality due to SRD was 15% in the saline-treated group and 7% in the ZACTRAN-treated group.

Figure 1. Average bodyweights in ZACTRAN-treated pigs and controls. *: significant difference

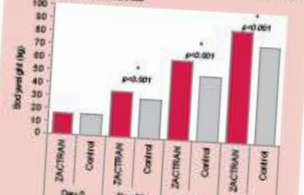
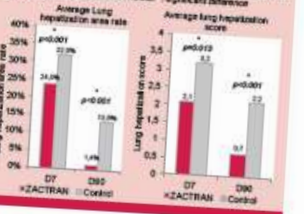


Figure 2. Lung hepatization rates (left) and scores (right) in ZACTRAN-treated pigs and controls. *: significant difference



CONCLUSION

Under the conditions of this trial, pigs with spontaneously acquired *Mycoplasma hyopneumoniae* infection administered a single intramuscular injection of ZACTRAN at 6 mg/kg showed better weight gain, lower morbidity and mortality due to respiratory disease and reduced lung hepatization than the saline-treated control pigs.

Copyright MERIAL 2016. All rights reserved.



Zactran – zkušenosti z české konvenční farmy (porodny – výkrm)

- 500 prasnic, 4500 kapacita výkrmu
- Sekce naskladněna 10.3. 2016, 468 prasat, 27kg prům. hmotnost
- Před odstavem : PCV2 a M.hyo
- 7. a 10. týden věku : APP CMV
- Dosavadní terapie SRD - L.A.tetracyklin (pouze zjevně nemocná prasata)
- 1.4. plošná aplikace, rozdělení na 2 ½ (Zactran skupina a L.A. TC skupina)
- 1. skupina Zactran (1ml/25kg)
- 2. skupina L.A. TC (1ml/10kg)
- Průměrná hmotnost v době aplikace 42kg



Zactran – zkušenosti z české konvenční farmy (porodny – výkrm)

Období bez léčby 10.3-30.3.	24 uhynulých kusů	Snížení ztrát ve srovnání s obdobím bez léčby
L.A.TC skupina období 1.4. – konec výkrmu	15 uhynulých kusů	o 37.5%
Zactran skupina období 1.4. – konec výkrmu	11 uhynulých kusů	o 54%



Zactran

Baktericidní one shot antibiotikum na léčbu SRD



■ Dávkování 1 ml/25 kg

- Max. 5 ml = 125 kg/na jedno aplikační místo

■ O.L. 16 dnů



Závěr

- Rozumné použití ATB = správná volba léčby
- Diagnóza
- Léčba
 - léčitelné pomocí ATB....
 - cílená na postižené tkáně
 - rychlý nástup and dlouhodobé působení
 - Citlivost na dané ATB
 - Baktericidní spíše než bakteriostatické
 - nízké MIC/MBC

**MĚJTE STÁLE NA PAMĚTI
PRIMÁRNÍ FAKTORY**



ZÁVĚR

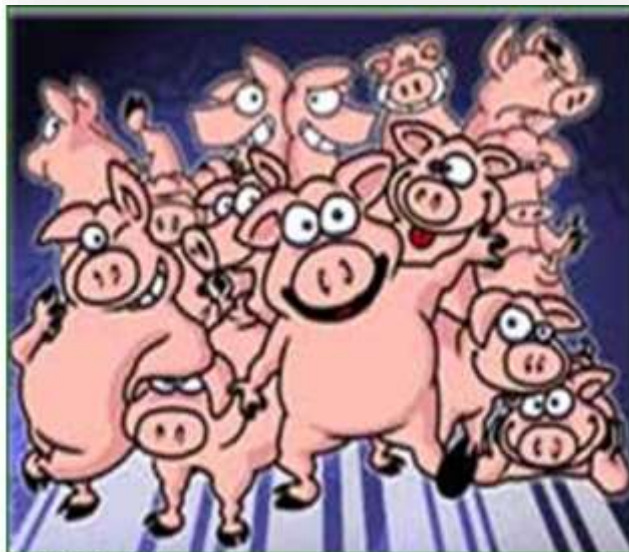
klinicky významné patogeny v rámci SRD

- **Bakterie při onemocnění/propuknutí SRD/PRDC**
 - Primární onemocnění, pokud zavlečen nový kmen do chovu
 - Endemický průběh po vertikálním přenosu
 - Zákeřně/skrytě až do **spuštění** - v jakémkoliv věku
 - = propuknutí onemocnění
- **vyčerpávající až smrtelné akutní onemocnění**
 - *Pro plnohodnotné uzdravení je klíčová okamžitá intervence*
 - **Rychlé, potentní baktericidní působení ihned v infikovaných tkáních**
 - + rychle působící NSAID všem akutně nemocným jedincům
 - *Prodloužená přítomnost pro pokrytí chronicky infikovaných, nekrotických a reparujících se tkání*

Zactran SRD bakterie usmrcuje zatímco jiná one-shot antibiotika je „uspí“!



Děkuji za pozornost !



Pink Pig Page

OTÁZKY ?

