Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 104 (1962)

Heft: 6

Artikel: Probleme der Antibiotika-Therapie in der Humanmedizin unter besonderer Berücksichtigung ihrer Nebenerscheinungen

Autor: Schaub, F.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-592283

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 04.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Riassunto

Gli autori hanno esaminato la comparsa di manifestazioni secondarie con il foraggiomento di antibiotici a suini. Sotto determinate condizioni, i fatti immunizzanti successivi a vaccinazione preventiva contro il mal rossino sono disturbati come l'immunità già esistente. La misura di queste manifestazioni indesiderate, non è tuttavia così infausta come spesso viene esposta. Il foraggiamento di dosi antibiotiche nutritive è in genere già così diffuso che, occasionalmente accertiamo delle manifestazioni secondarie, per le quali chiudiamo un occhio, dato che ci sono delle possibilità per escluderla con efficacia o allo secondo di prevenirlo. L'introduzione di foraggi medicinali e la tendenza di elevare le dosi elevate di antibiotiche, rendono necessaria la consegna di foraggi che contengono elevate dosi antibiotiche; sono quindi dei rimedi che senz'altro sono oggetti de obbligo di una ricetta veterinaria.

Summary

The autors investigated alterations in connection with feeding antibiotics in pigs. Under certain conditions the development of immunity following prophylactic immunisation against erysipelas or an actually existing immunity are disturbed, but not to such an extent as sometimes pretended. The use of nutritive doses of antibiotics is so frequent that eventual accidents must be expected. But there are possibilities to avoid them. The introduction of medicinal foods and the tendency of increasing the nutritive doses of antibiotics to curative quantities require the introduction of veterinary recipes.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich
Direktor: Prof. P. H. Rossier

Probleme der Antibiotika-Therapie in der Humanmedizin unter besonderer Berücksichtigung ihrer Nebenerscheinungen

Von F. Schaub

Seit der Einführung des bereits 1929 von Fleming entdeckten Penicillins während des Zweiten Weltkrieges war die Forschung ununterbrochen bestrebt, neue und noch wirksamere Antibiotika mit immer weniger Nebenerscheinungen und breiteren Wirkungsspektren zu entwickeln. Wie oft bei großen Entdeckungen in der Medizin, stellten sich aber auch hier Rückschläge und Enttäuschungen ein. Dennoch sind die Erfolge eindrücklich und werden heute, da die Infektionskrankheiten nicht mehr die gleiche Rolle spielen wie in der Aera vor den Antibiotika, gar nicht mehr richtig gewürdigt. Dank der Antibiotika sind heute zahlreiche Infektionskrankheiten selten (zum Beispiel Streptokokkeninfektionen, bakterielle Pneumonie, bakterielle Endocarditis usw.) oder zeigen einen ganz wesentlich gutartigeren,

milden Verlauf (zum Beispiel Meningitiden, Endocarditiden usw.) und eine wesentlich geringere Mortalität (Typhus, Meningitis tbc. usw.). Die heutigen Erfolge der operativ tätigen Disziplinen der Medizin und viele andere Möglichkeiten der modernen Heilkunde wären ohne Antibiotika undenkbar.

Penicillin ist, obschon das älteste, ohne Zweifel auch heute noch das wertvollste und am meisten gebrauchte Antibiotikum. Es ist außerordentlich wirksam gegenüber grampositiven Kokken (Pneumokokken, hämolytische Streptokokken, Staphylokokken; Ausnahmen: s. u.), ferner gegenüber Meningokokken, Gonokokken und der Treponema pallidum (Lues). Penicillin ist weitgehend atoxisch, so daß es im Notfalle in beinahe unbegrenzter Dosierung sehr gut ertragen wird.

Wasserlösliches Penicillin-G wird vorwiegend bei schwereren Infektionen, wenn rascher Wirkungseintritt und hohe Serumkonzentrationen erforderlich sind, gegeben, und zwar intramuskulär (z.B. 4–6mal 500000–1000000 E p.d.) oder in einer intravenösen Dauertropfinfusion (z.B. 10–20–50–100 Millionen E p.d., z.B. bei Enterokokken-Endocarditis).

Procain-Penicillin-G, das meist verwendete Präparat, zeigt eine protrahierte Wirkung über etwa 24 Stunden und wird stets intramuskulär verabreicht (z.B. zweimal 600000 E p.d. bei einer Pneumokokken-Pneumonie).

Benzathin-Penicillin-G (Penadur-LA, Tardocillin, Permapen) wirkt in einer Dosierung von 1,2 Millionen E i.m. über 4 Wochen und ist deshalb das Mittel der Wahl zur Prophylaxe von rezidivierenden Infektionen mit haemolytischen Streptokokken beim Rheumatismus acutus verus und – allerdings umstritten – bei der Glomerulonephritis.

Da alle diese Penicilline nur parenteral wirksam sind, bedeutete es eine willkommene Vereinfachung, als auch magensäure-resistente Penicilline entwickelt wurden, zuerst als peroral wirksames Benzathin-G-Penicillin (Penadur, Permapen), dann als *Phenoxymethyl-Penicillin* oder *Penicillin V* (Stabicillin, Fenoxypen, Oratren, Beromycin, V-Cillin usw.). Es können damit ungefähr die gleichen Serumkonzentrationen erreicht werden wie mit parenteral gegebenem Penicillin. Man dosiert je nach Schwere der Infektion von 4–6mal 200000 und bis 500000 oder 1000000 E. Sind hohe Dosen notwendig, verursachen diese gewöhnlich intestinale Nebenerscheinungen (Anorexie, Durchfälle usw.), so daß man nicht um das – übrigens billigere – parenterale Penicillin herumkommt.

In den letzten Jahren ist noch ein anderes oral wirksames Penicillin auf den Markt gekommen, nämlich das *Phenethicillin* oder Phenoxyethyl-Penicillin (Maxipen, Broxil, Syncillin, Alpen, Chemipen usw.). Es hat aber gegenüber Penicillin V keine sicheren Vorteile. Die enterale Resorption ist sogar etwas geringer, und Penicillin-Allergie ist ebenfalls nicht sicher seltener als mit anderen Penicillinen.

Es wird von verschiedenen Autoren betont, daß orales Penicillin weniger sensibilisiert. Dennoch darf bei bestehender Penicillin-Allergie auch kein Penicillin oral gegeben werden.

Einen wichtigen Fortschritt scheint das *Celbenin* (Beecham) oder *Staphcillin* (Bristol), ein synthetisches Derivat der 6-Amino-penicillinsäure bzw. des aktiven Penicillinkernes, darzustellen, weil es einerseits die guten Eigenschaften des gewöhnlichen Penicillins hat, anderseits aber von der Staphylokokken-Penicillinase nicht inaktiviert wird, also auf penicillin-resistenten Staphylokokken vollwirksam ist. Celbenin und Staphcillin sollen deshalb ausschließlich zur Behandlung von durch resistente Staphylokokken verursachten Infektionen reserviert bleiben, um so mehr es bei penicillin-sensiblen Staphylokokken und anderen empfindlichen Erregern angeblich weniger wirksam sein soll als die «gewöhnlichen» Penicilline. Es wird intramuskulär wie folgt dosiert: 4stündlich 1 g während 3 Tagen, nachher 1 g sechsstündlich p.d. bis zur Gene-

sung. Leider ist das Mittel noch sehr teuer. Penicillin-Allergie besteht auch gegenüber Celbenin und Staphcillin.

Auf den glänzenden Erfolgen der Penicillintherapie liegen heute zwei Schatten, nämlich das Auftreten von *penicillin-resistenten Staphylokokken* und von *Penicillin-Allergien*.

Während bis heute keine oder keine sichere Penicillin-Resistenz von Pneumokokken, hämolytischen Streptokokken Gr. A., Gonokokken, Meningokokken, Treponema pallidum nachgewiesen worden ist, sind die heute bei hospitalisierten Patienten isolierten *Staphylokokken* je nach Spital in 60–90% penicillin-resistent. Die außerhalb eines großen Spitals, auf dem Land oder in einer Privatpraxis ermittelten Staphylokokken haben dagegen größtenteils ihre Penicillin-Empfindlichkeit bewahrt. Staphylokokken, die keine Penicillinase bilden, bleiben penicillinempfindlich, solche, die Penicillinase bilden, erweisen sich in vitro und in vivo penicillin-resistent. Unter Penicillintherapie kommt es zu einer Selektion der primär resistenten Stämme, die dank Penicillinase-Bildung überleben und überwuchern, während das Antibiotikum die sensiblen Keime vernichtet. Der entscheidende Faktor ist also nicht eine Wandlung einzelner Staphylokokkenstämme zur Penicillin-Resistenz unter Therapieeinfluß (Adaptation oder Mutation), sondern die Epidemiologie genetisch besonderer Stämme (Penicillinase-Bildner). Diese Epidemiologie geht in erster Linie parallel zur Spitalinfektion, dem Hospitalismus redivivus der früheren Zeiten. Die ausgedehnte Anwendung von Penicillin, der feine Penicillinaerosol der Spitalluft, die Staphylokokkenträger unter dem Pflegepersonal, der Keimaustausch zwischen Patienten auf den Krankenstationen und zwischen Patienten und Spitalpersonal haben dazu geführt, daß in den meisten Spitälern Westeuropas und Nordamerikas eine penicillin-resistente Staphylokokkenflora existiert, welche ein erhebliches Risiko für alte, operierte, kachektische oder sonst in ihrer Resistenz geschwächte Spitalpatienten bedeutet. Unzweifelhaft haben die penicillin-resistenten Keime in den letzten Jahren auch außerhalb des Spitals zugenommen, zum Teil deshalb, weil aus dem Spital entlassene Patienten und Spitalpersonal diese Keime weiterverschleppen, zum Teil weil draußen, besonders unter städtischen Verhältnissen, die Voraussetzungen, welche zur Etablierung einer resistenten Spitalflora geführt haben, ebenfalls zunehmend erfüllt sind.

Die Resistenz der Staphylokokken gegenüber Penicillin ist wegen der Verkoppelung dieses Phänomens an die Penicillinasebildung verschieden von der Resistenzentwicklung der Staphylokokken und anderer Keime gegenüber andern Antibiotika als Penicillin. Staphylokokken können zum Beispiel gegenüber Tetracyclinen oder Erythromycin ebenfalls resistent werden.

Auch andere Erreger zeigen immer häufiger Resistenz gegenüber einer ganzen Reihe von sonst wirksamen Antibiotika. Zu erwähnen sind vor allem die *gramnegativen Stäbchen*, wie Coli, Proteus, Pyocyaneus usw., welche eine ähnliche Rolle zu spielen beginnen wie die Staphylokokken. Sie werden immer

häufiger als Ursache schwerer Septicaemien und vor allem von chronischen und akuten Urogenitalinfektionen gefunden, welche außerordentlich hartnäckig und therapierefraktär sein können.

Die *Penicillin-Allergie* ist unseres Erachtens sehr selten, wenn man die ungeheuren Mengen von Penicillin und die Zahl der Menschen, die in ihrem Leben schon Penicillin in irgendeiner Form erhalten haben, bedenkt. Sie soll durch Pilzerkrankungen der Haut, sicher durch vorbestehende allergische Diathese (z. B. Asthma, Ekzem, Allergien), begünstigt werden. Die Sensibilisierung kann zu einem mehr oder weniger harmlosen Nesselfieber, eventuell aber zu einem lebensbedrohlichen Larynxoedem oder anaphylaktischen Schock mit Kollaps und perakutem Status asthmaticus führen. Vor Penicillinverabreichung muß deshalb stets nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen gefragt und in positivem Falle von der Penicillinspritze unter allen Umständen abgesehen werden. Die Therapie besteht heute in der Anwendung von Penicillinase (Neutrapen i. v. 800000 E, eventuell kombiniert mit i. m. Injektion), Kortikosteroiden intravenös und in symptomatischen Maßnahmen (Schockbekämpfung usw.).

Einen weiteren, wesentlichen Fortschritt in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten bedeutete das ebenfalls bereits 1943 aus Kulturen von Streptomyces griseus gewonnene *Streptomycin*, welches das antibiotische Spektrum auf die gramnegativen Bakterien (Coli, Proteus usw.), Brucellen, Shigellen, Haemophilus, Klebsiellen und vor allem auf die Mykobakterien (Tuberkulose) erweiterte. Streptomycin kann nur i. m., eventuell i. v. gegeben werden in Dosen von 1 (–2) g p. d. während kürzerer Zeit (2–4 Wochen). Es ist aber, besonders im Vergleich zu Penicillin, mit zwei wesentlichen Nachteilen behaftet. Die meisten Keime entwickeln gegenüber Streptomycin (allein gegeben) innert weniger Tage Resistenz (z. B. gramnegative Bakterien bei Urogenitalinfektion). Ferner ist das Antibiotikum ziemlich toxisch bzw. ototoxisch. Es schädigt die Vestibularfunktion des 8. Hirnnerven. *Dihydrostreptomycin*, welches anfänglich besser verträglich schien, schädigt dagegen vor allem die Cochlearfunktion, und zwar bis zur Taubheit, was ungünstiger ist als Gleichgewichtsstörungen, die allmählich kompensiert werden können. Die Pantothensäureverbindung von Streptomycin und Dihydrostreptomycin soll weniger toxisch sein, doch wurde auch nach dieser Medikation über einzelne Fälle von Innenohrschaden berichtet. Jede Streptomycintherapie muß bei vorgeschädigtem Innenohr und besonders bei gestörter Nierenfunktion mit größter Vorsicht in beschränkten Dosen und über beschränkte Zeit durchgeführt werden, da die Innenohrkomplikationen zunehmen proportional zur täglichen Streptomycindosis und zur Dauer der Therapie. Bei Urämie genügen wegen der verzögerten Ausscheidung auch kleine und in 2–3tägigem Abstand gegebene Dosen (z. B. 0,5 g).

Die nächste wichtige Etappe in der Geschichte der Antibiotika war die Entwicklung der *Breitspektrumantibiotika* mit Hemmwirkung nicht nur auf Kokken und Spirochaeten, sondern auch auf sporenbildende Bazillen, gram-

negative Bakterien, Rickettsien (Q-Fieber), Brucellen (Bang), Salmonellen und die großen Viren (Ornithose). Beispiele sind die *Tetracycline* (Aureomycin, Achromycin, Terramycin, Tetracyn, Ledermycin, Reverin) und das *Chloramphenicol* (Chloromycetin, Leukomycin, Paraxin usw.). Die Mittel sind peroral verabreichbar, im Bedarfsfall auch i. v. oder i. m. in Dosen von 1,5–2–3 g p. d. Ihre Bedeutung liegt vor allem in ihrer Wirksamkeit gegen Salmonellen, gegen welche Chloramphenicol am wirksamsten ist, gegen gramnegative Keime, Brucellen, Rickettsien und als «Antibiotikum der zweiten Linie» gegen Penicillin-resistente Staphylokokken. Im allgemeinen besteht gekreuzte Resistenz zwischen den verschiedenen Tetracyclinen und teilweise auch zum Chloramphenicol, das heißt, die Resistenz oder Sensibilität eines Keimes ist identisch für alle Tetracycline und Chloramphenicol. Ausnahmen dieser Regel sind nicht selten beim Chloramphenicol, welches gerade bei Staphylokokken und gramnegativen Stäbchen seine Wirksamkeit in einer großen Zahl von Fällen, welche auf Tetracycline nicht mehr reagieren, bewahrt hat. Chloramphenicol nimmt dank dieser Eigenschaften heute eine Vorzugsstellung bei Salmonellen- und Staphylokokkeninfektionen ein. Seine antibiotische Wirkung auf grampositive Bakterien und auf Spirochaeten ist dagegen im allgemeinen geringer als diejenige des Penicillins und der Tetracycline. Tetracycline und Chloramphenicol wirken im Gegensatz zum bakteriziden Penicillin und Streptomycin nur bakteriostatisch und versagen deshalb, allein gegeben, bei schweren Infektionen und bei ungenügender eigener Körperabwehr (z. B. Endocarditis lenta), um so mehr als ihre Dosierungsmöglichkeiten und ihre Toleranz begrenzt sind.

Alle Breitspektrum-Antibiotika können eine Änderung der Bakterienflora des Verdauungstraktes, aber auch des Respirations- und des Urogenitaltraktes bewirken. Sie zerstören unter Umständen die physiologische Darmflora (Coli usw.). Vor allem kann es zu einer massiven Überwucherung (Superinfektionen) von Erregern, welche zu Beginn der Behandlung nur in geringer Zahl oder überhaupt nicht vorhanden waren, kommen. Dazu gehören in erster Linie die Pilze (Monilien) und wiederum die resistenten Staphylokokken. So finden sich bei vielen mit Breitspektrum-Antibiotica über längere Zeit behandelten Patienten eindrückliche Candida albicans-Superinfektionen, z. B. in Form von Pneumonien, Enteritis, Endocarditis usw. Außerordentlich gefährlich ist die «Enterocolitis» infolge resistenter Staphylokokken mit profusen Durchfällen, Dehydration und Schock. Seit Breitspektrum-Antibiotika nicht mehr so kritiklos wie zur Zeit ihrer Einführung in hohen Dosen über lange Zeit gegeben wurden, und seit man bei Auftreten von Durchfällen unter Antibiotika den Stuhl sofort immer auf Staphylokokken untersucht und das Antibiotikum absetzt, ist die Staphylokokken-Enterocolitis selten geworden. Ihr kann durch einfache Maßnahmen, zum Beispiel reichlich Yoghurt oder Lactobacilluspräparate vorgebeugt werden. Bei gewissen Individuen können größere orale Dosen von Breitspektrum-Antibiotika auch die bakterielle Folsäure-Synthese im Darm stören und auf diesem Wege sprue-ähnliche Durchfälle erzeugen. Dieses Syndrom reagiert im allgemeinen ebenfalls auf Joghurt, Vit. B-Komplex, bzw. ist dadurch zu verhindern. Chloramphenicol verursacht sehr selten Knochenmarksschädigungen, welche aber sicher zeitweise überschätzt worden sind.

In den letzten Jahren sind eine große Zahl weiterer Antibiotika entwickelt worden, welche verschiedenen Verbesserungen dienten. Einmal wurde ver-

sucht, Erreger zu erreichen, die auf die bisherigen Antibiotika nicht oder nicht mehr reagieren (z. B. Nystatin und Amphotericin B gegen Pilze, Fumagallin und Humatin gegen Amoeben usw.). Gegen die häufigen Viruserkrankungen, wie Influenza, Adeno- und Enteroviren-Infektionen, inklusive Poliomyelitis, existiert bis dato aber noch kein Antibiotikum. Andere Neuerungen zielten auf eine Verbesserung der *Resorption* (z. B. Koppelung der Tetracycline mit Natriummetaphosphat, Zitronensäure und Glukosamin) und auf eine *Intensitätssteigerung* der mikrobiellen Wirkung (z. B. Demethylchlortetracyclin, welches in kleineren Dosen verabreicht werden kann als das gewöhnliche Chlortetracyclin; Propionylerythromycinester, welches bei gleichen Dosen wesentlich höhere Blutspiegel als Erythromycin erzeugt). Ferner wurde eine *Vereinfachung* der Applikation angestrebt (z. B. perorales Penicillin; länger wirkende Antibiotika wie Procain- oder Benzathin-Penicillin oder Demethylchlortetracyclin).

Die Entwicklung neuer Antibiotica war aber vor allem durch das Auftreten resistenter Keime ein dringendes Bedürfnis geworden. Mit etwas Ironie kann man sagen, daß es der pharmazeutischen Industrie gelungen ist, ungefähr Schritt zu halten mit dem Auftreten einer immer größeren Zahl von resistenten Keimen und Bakterien-Spezies. Es wurden hierbei richtigerweise nicht neue Breitspektrum-Antibiotika, sondern solche mit *begrenztem oder spezifischem Leistungsbereich* hergestellt, die im allgemeinen nur beim Vorliegen einer bakteriologischen Diagnose und Resistenzprüfung *gezielt* angewandt werden sollten. So stehen uns heute eine Reihe von hochwirksamen Antibiotika gegen *Staphylokokken* zur Verfügung. Sind diese auf Penicillin oder Tetracycline bzw. Chloranphenicol resistent, ist das Antibiotikum der Wahl das *Erythromycin* (Ilotycin) oder sein noch wirksamerer Ester das *Propionylerythromycin* (Ilosone). Es hat ungefähr das gleiche Spektrum wie Penicillin und kann deshalb auch bei Patienten mit Penicillin-Allergie und erythromycin-empfindlichen Keimen verwendet werden. Die Dosierung beträgt 1–3 g p. d. per os oder i. v.; die Toleranz ist gut (gelegentliche gastrointestinale Irritationen). Besteht auch Resistenz gegenüber Erythromycin, was immer häufiger vorkommt, tritt an seine Stelle das *Novobiocin* (1,5–2,0 g p. d. per os) (Cathomycin, Cardelmycin, Albamycin, Inamycin). Das Carbomycin (Magnamycin), Oleandomycin (Romicil) und Spiramycin haben sich dagegen nicht durchgesetzt und zeigen gegenüber dem Erythromycin keine Vorteile. Sowohl Erythromycin als auch Novobiocin sollen nur bei resistenten Staphylokokkeninfektionen verwendet werden, um Resistenzentwicklung gegenüber diesen Antibiotika nach Möglichkeit zu vermeiden.

Als *Reserve-Antibiotika* gegenüber penicillin-erythromycin-resistenten Staphylokokken stehen heute in der Klinik einige weitere, im allgemeinen sehr wirksame, allerdings auch sehr toxische Antibiotika zur Verfügung, die aber wegen ihrer Nebenerscheinungen nur in Notsituationen (z. B. resistente Staphylokokken-Sepsis) angewandt werden sollen.

Hierzu gehören vor allem das *Bacitracin*, welches ungefähr das gleiche Spektrum wie Penicillin und Erythromycin hat (Dosierung: 3–4mal 10000–25000 E i.m. p.d.), das *Kanamycin* (wirkt auch bei resistenten Coli-, Proteus-, Pyocyaneus-Infektionen und bei der Tbc; Dosierung 1–2 g p.d. i.m.), das *Ristocetin* (auch bei Enterokokken bewährt; 2–6 g p.d. i.v. in Glucose-Infusionen p.d.) und das *Vancomycin* (1–2 g p.d. i.m. in Glucose- oder Na-Cl-Infusionen). Alle diese Antibiotika sind, wie erwähnt, äußerst aktiv und zum Teil bakterizid, aber nephrotoxisch (Bacitracin, Kanamycin, in geringerem Maße auch Vancomycin), ototoxisch (Kanamycin, in geringerem Maße auch Ristocetin und Vancomycin) und können auch das Knochenmark schädigen (Thrombocytopenie und Leukopenie bei Ristocetin), Phlebitiden an der Infusionsvene (Vancomycin, Ristocetin) und allergische Reaktionen, besonders an der Haut (Vancomycin, Kanamycin) verursachen. Diese Antibiotica sind deshalb als Reservemittel strikte nur für Infektionen, die mit andern Mitteln nicht mehr beherrscht werden, zu betrachten.

Eine andere Gruppe neuerer Antibiotika ist zur Bekämpfung der ebenfalls immer häufiger *resistenten gramnegativen Bakterien*, besonders im Urogenitaltrakt (nach den Infektionen der Luftwege am zweithäufigsten) oder in Form gefährlicher Septikämien, bestimmt.

Auch hier wurde erhöhte Wirksamkeit leider mit dem Tribut erheblicher Nebenerscheinungen erkauft. Die demzufolge ebenfalls als Reservemittel für lebensbedrohliche Fälle zu betrachtenden Antibiotika sind wiederum das *Kanamycin*, ferner das Polymyxin und Neomycin. *Polymyxin B* ist elektiv wirksam bei gram-negativen Bakterien (Coli, Pyocyaneus, Salmonellen, Klebsiellen, Haemophilus). Die Dosierung beträgt 1,5–2,5 mg pro kg Körpergewicht i.m. p.d. oder 25–50 mg i.m. alle 6–8 Stunden. Es ist sehr nephro- und neurotoxisch und kann auch Fieber und Exantheme verursachen. *Neomycin* ist vor allem bei Proteus, weniger bei Pyocyaneus, aber auch bei penicillinresistenten Staphylokokken und Enterokokken und bei Tbc. wirksam (max. 1 g i.m. p.d.). Neuro-, nephrotoxische und allergische Nebenerscheinungen sind häufig. Neomycin zeigt meist gekreuzte Resistenz zu Kanamycin; es kann wie Polymyxin auch oral gegeben und z.B. zur Sterilisierung des Darmes (2–6 g p.d. per os) bei Coma hepaticum oder bei Darmoperationen angewendet werden, weil es enteral nicht resorbiert wird. Gram-negative Keime stellen heute in der Klinik als Ursache vieler Urogenitalinfektionen, besonders nach Katheterisierungen und Cystoscopie, ein schweres therapeutisches Problem, um so mehr als die anatomischen und mechanischen Verhältnisse vieler Urogenitalkrankheiten (z.B. Steine, interstitielle Nephritis, Dauerkatheter) die Infektion außerordentlich begünstigen und die Wirksamkeit der Antibiotika begrenzen. Gleichzeitig vorhandene Nierenschäden verbieten nicht selten ausgedehnte Anwendung dieser meist nephrotoxischen Antibiotika. Sowohl Kanamycin wie Polymyxin und Neomycin sollen wegen ihrer Nebenerscheinungen immer nur kurzfristig, unter sorgfältiger Überwachung und strenger Indikation, gegeben werden, wenn andere Antibiotika nicht mehr wirken.

Schließlich sind auch die Antibiotika zur Behandlung der Tuberkulose ergänzt worden, da die Tuberkelbazillen ebenfalls rasch resistent werden gegenüber Streptomycin. Die bekanntesten antituberkulös wirkenden Antibiotika sind das *Viomycin* (Vionactan, Viocin, Viomycin), das *Cycloserin* (Oxamycin, Seromycin, Cycloserin-Roche) und das bereits erwähnte Neomycin und Kanamycin. Durch Kombination der tuberkulostatisch wirksamen Stoffe läßt sich die Resistenzbilding eindeutig verzögern und die Toxizität der Tuberkulostatica tief halten.

Lebhafte Diskussionen hat die Frage der *Antibiotikakombinationen* ausgelöst. Im Prinzip müssen diese abgelehnt werden, da theoretisch und praktisch die breitbasige, ungezielte Anwendung mehrerer Antibiotika gleichzeitig, wie dies vor allem mit «fixen» Antibiotika-Kombinationen erfolgt,

mit schweren Nachteilen (Begünstigung von Sensibilisierung und Resistenz) behaftet und oft überhaupt nicht nötig ist. Vorteile ergeben sich nur unter ganz bestimmten Bedingungen. Der klinische Nutzen einer Kombination hängt gewöhnlich allein vom wirksameren der kombinierten Antibiotika ab (indifferenter oder bestenfalls additiver Effekt); Wirkungs-Potenzierungen sind nur in ausgewählten Situationen gesichert. Vor allem die Kombination eines unwirksamen oder zu schwach dosierten Antibiotikums mit einem stärkeren Antibiotikum fördert die Wirkung des letzteren nicht oder hemmt diese sogar in gewissen Fällen.

Dem Einzelfalle angepaßte, freie Antibiotikakombinationen sind unseres Erachtens unter den folgenden Bedingungen angezeigt:

1. lebensbedrohliche, akute Infekte mit (noch) unbekannten Erregern (Notfallsituation);
2. Mischinfektionen mit verschiedenem Antibiotikaspektrum;
3. Bei schweren oder komplizierten Infektionen mit Staphylokokken oder gramnegativen Bakterien und bei der Tuberkulose, da bei diesen Krankheiten die Resistenzentwicklung durch Antibiotikakombinationen nachgewiesenermaßen verzögert wird;
4. Infektionen mit anhaemolytischen Streptokokken (Viridans-Streptokokken, Enterokokken), bei denen die Kombination Penicillin/Streptomycin experimentell und klinisch echten Synergismus aufweist;
5. Brucellosen, bei denen die Kombination Aureomycin/Streptomycin die besten Ergebnisse (weniger Rezidive) liefert.

Es gibt auch Antibiotikakombinationen, die sogar *antagonistisch* wirken, z.B. Penicillin und Tetracycline, weil die während der aktiven Proliferation der Keime besonders wirksame bakterizide Komponente durch die bakteriostatische, welche diese Keimvermehrung gerade bremst, beeinträchtigt wird. In vitro ist dieser Antagonismus gesichert; in vivo wird er bestritten und dürfte auch sehr schwierig zu beweisen sein.

Das heute kaum mehr übersehbare Heer der Antibiotika haben die *Sulfonamide* etwas in den Hintergrund gedrängt. Obschon sie keine Antibiotika sind, müssen sie als antimikrobielle Chemotherapeutika im Rahmen dieser Übersicht kurz erwähnt werden.

Sicher sind ihre Wirkungsintensität und ihr Wirkungsspektrum im Verhältnis zu den Antibiotika geringer, so daß sie bei schwereren Infektionen nicht mehr angezeigt sind. Eine Ausnahme bilden die Meningokokken und der Haemophilus influencae, die auf Sulfonamide, besonders bei Meningitis, gut reagieren. Aber auch hier ist es nicht mehr zu verantworten, nicht gleichzeitig auch Penicillin bzw. Chloramphenicol zu verabreichen. Sulfonamide bieten aber gegenüber Antibiotika bei leichteren Infektionen Vorteile. Sie sind, besonders in Form der neuen langwirkenden Substanzen wie Lederkyn, Madribon und Orisul (nur 1 Tablette pro Tag), einfach zu verabreichen, billig und heute auch gut verträglich. Die Diffusion in die Gewebe, besonders in den Liquor, auch in die Haut und Schleimhäute, ist ausgezeichnet. Dort, wo Sulfonamide genügen, wird man sie deshalb auch heute noch den Antibiotika vorziehen, nicht zuletzt deshalb, weil dadurch der Resistenzsteigerung der Bakterien gegenüber Antibiotika entgegengewirkt werden kann. Gute Indikationen sind bakterielle Entzündungen der oberen

Luftwege, wie Bronchitiden und leichte bakterielle Bronchopneumonien, Otitiden, Sinusitiden, akute und leichte Harnwegsinfektionen und gewisse Pyodermien, ferner die Toxoplasmose (zusammen mit Pyrimethamin) und Shigellosen. Eine Kontraindikation ist die Streptokokken-Angina (Penicillin eindeutig überlegen). Die schwer löslichen Sulfonamide oder sulfonamidähnlichen Chemotherapeutika (z. B. Salazopyrin, Enterovioform, Siosteran usw.) eignen sich als Darmantiseptika, vor allem bei Colitis ulcerosa und zur präoperativen «Sterilisation» des Darmes.

Aus dem Gesagten können Sie entnehmen, daß dem Humanmediziner heute für die verschiedensten Infektionen zahlreiche und sehr wirksame Antibiotika zur Verfügung stehen. Diese günstigen Verhältnisse werden aber überschattet von den bereits erwähnten zwei Tatsachen, dem Auftreten von *Sensibilisierungen* gegenüber Antibiotika, besonders Penicillin, und der *Resistenzentwicklung* bestimmter Keime und Stämme. Ohne Zweifel gehen diese bisweilen sehr ernsten Nebenerscheinungen u. a. auch auf die außerordentlich verbreitete, nicht selten sogar unkritische, unnötige und unzweckmäßige Anwendung von Antibiotika zurück. Heute werden in manchen Situationen Antibiotika verabreicht, in denen sie weder etwas nützen noch nötig sind, ganz abgesehen von den nicht unbeträchtlichen wirtschaftlichen Folgen.

Von *Mißbrauch* muß bei Anwendung von Antibiotika unter folgenden Umständen gesprochen werden:

1. Behandlung banaler Virus-Infekte der oberen Luftwege (Schnupfen, Viruspharyngitis usw.);

2. Unnötige und unwirksame *Prophylaxe*, z. B. bei Influenza oder anderen Viruserkrankungen, Bestrahlungen, Corticosteroidmedikation, Lungenstauung, leichten Operationen (Appendektomie, Herniotomien);

3. *Unklare Fieberzustände* und *unsichere Diagnose* (z. B. Fieberzustände, die ungezielt und ohne Diagnose sukzessiv oder simultan mit verschiedenen Antibiotika erfolglos behandelt werden);

4. *Krankheiten*, die durch Antibiotika überhaupt oder nur fraglich beeinflußt werden (z. B. Virusinfektionen, Kollagenkrankheiten, Reticulosen usw.);

5. *Unterdosierung* und *Überdosierung*. (Hohe Dosen «zur Sicherheit» begünstigen toxische und allergische Nebenerscheinungen, besonders bei renaler Funktionsstörung; zu niedrige Dosen «aus Angst» befördern die Resistenzentwicklung);

6. Unnötige oder unbegründete *Antibiotikakombinationen* («fixe» Antibiotikakombinationen; Ausnahmen wurden erwähnt).

7. *Lokale Anwendung*. Viele Antibiotika wirken lokal schlecht oder zeigen schlechte Diffusion. Zudem werden durch die kleinen Dosen Sensibilisierung und Resistenzentwicklung begünstigt. Völliger Unsinn ist zum Beispiel die Anwendung von Antibiotika-Lutschtabletten und -spray bei Virusinfektionen der oberen Luftwege. Lokale Antibiotikatherapie ist indiziert vor allem intrapleural, intraartikulär, intraperitoneal, weniger auf der Haut oder den Schleimhäuten. Lokale Antibiotikatherapie soll zudem wenn möglich mit

Antibiotika erfolgen, die selten allgemein oder parenteral gegeben werden, wie Neomycin, Polymyxin, Griseofulvin usw.

In den letzten Jahren ist unter Human- und Veterinärmedizinern, Ernährungswissenschaftlern, Tierzüchtern und Behörden eine heftige Diskussion entbrannt, ob *die Zugabe kleiner Antibiotikamengen zum Tierfutter* mitverantwortlich sei an der Resistenzentwicklung und Sensibilisierung auf Antibiotika. Mit Tetracyclinen behandelte Patienten zeigen gelegentlich einen gesteigerten Appetit; es soll sogar zu einem vermehrten Eiweißansatz kommen. Diese Beobachtung war der Anlaß, auch dem Futter von Masttieren kleine Antibiotikamengen, das heißt Tetracycline (10–25 g pro Tonne Fertigfutter), beizumischen. Es besteht noch keine Einstimmigkeit, ob diese Tetracyclinfütterung der Masttiere dem Menschen schadet. Es muß aber gesagt werden, daß die große Mehrzahl der Forscher die Tetracyclinfütterung als unschädlich betrachten und daß heute in fast allen Ländern, auch in der Schweiz, dieses Verfahren von den Behörden ausdrücklich gebilligt wird.

Die Bedenken gegen die Tetracyclinfütterung begründen sich auf drei Möglichkeiten einer Schädigung:

1. Schädigung der gefütterten Tiere oder ihrer Nachkommen;
2. Schädigung der Konsumenten, die das Fleisch genießen;
3. Schädigung des Tierhalters und des Personals, das mit der Fütterung betraut ist.

Die erste Frage ist von den Tierärzten zu beantworten. Nach unserer Kenntnis sind ins Gewicht fallende Schädigungen der Tiere durch Resistenzentwicklung in der Darmflora oder durch Sensibilisierung bis heute nicht bekannt. Tatsächlich ist aber auch beim Tier das Auftreten resistenter Keime, proportional zur Dosis und Zeit der verwendeten Antibiotika, beobachtet worden. Diese Fragen müssen sicher genau weiter verfolgt werden.

Ob eine Schädigung der Konsumenten durch das Fleisch von Tieren, welche Tetracycline erhalten, auftritt, wird mehrheitlich verneint. Untersuchungen des Fleisches solcher Tiere ergaben keinen nachweisbaren antibiotischen Gehalt (das heißt weniger als 1 mcg pro 100 g Fleisch). Um beim Menschen die Darmflora zu beeinflussen, müßten ganz wesentliche (tausendfach) höhere Tetracyclinmengen zugeführt werden. Allergien auf Tetracycline sind an sich schon außerodentlich selten; seit der Einführung der Fütterungszusätze sind solche nicht häufiger zu beobachten. Auch bei hochsensibilisierten Menschen konnten keine allergischen Reaktionen irgendwelcher Art provoziert werden, wenn diese Personen Fleisch von Geflügel, das mit Antibiotika aufgezogen wurde, erhielten. Schließlich kann auch angenommen werden, daß Antibiotika, falls Spuren im Fleisch vorhanden sein sollten, bei der Lagerung oder während des Kochprozesses zerstört werden bzw. ihre Allergenfunktion verlieren. Auch Schädigungen des Menschen durch vom Tier stammende resistente Bakterien sind unseres Wissens bis heute nicht bewiesen. Landwirte, Metzger und andere Berufsgruppen, welche mit der Fütterung der Masttiere beauftragt sind oder mit dem Futterzusatz oder mit dem Fleisch der tetracyclingefütterten Tiere in Berührung kommen, zeigen unseres Wissens keine oder keine vermehrte toxischen oder allergischen Störungen, welche auf die Manipulation antibiotikahaltiger Substanzen zurückgeführt werden können. Auch antibiotikaresistente Infektionen sind bei ihnen nicht häufiger.

Alles, was hier gesagt wurde über Antibiotikabeimischung zum Tierfutter, bezieht sich auf Tetracycline und auf Masttiere (Geflügel, Schweine, Kälber),

aber nicht auf Milchkühe und auch nicht auf therapeutisch (Dosierung 40–100mal höher!) mit Antibiotika behandelte Tiere. Bekanntlich ist es verboten, Milchkühen antibiotikahaltiges Futter zu verabreichen oder die Milch von Kühen, welche zum Beispiel wegen Eutererkrankungen usw. lokal oder allgemein mit Antibiotika behandelt werden, abzuliefern. Ebensosehr ist es verboten – dies sei ausdrücklich betont – zu Konservierungszwecken den Nahrungsmitteln (Fisch, Fleisch, Geflügel) Antibiotika direkt beizumengen. Sowohl die Antibiotikafütterung von Milchkühen als auch die Zugabe von Antibiotika zu Nahrungsmitteln würden dem Konsumenten ganz wesentlich höhere Antibiotikamengen zuführen, Sensibilisierungen (vor allem bei Penicillin) und Resistenzentwicklung der körpereigenen Flora sicher begünstigen.

Es ist uns bekannt, daß nicht jedermann die hier vertretene Meinung akzeptiert, wonach die Antibiotikafütterung an Masttieren keine nachteiligen Folgen für den Konsumenten hat. Wenn auch die Frage nicht als endgültig gelöst betrachtet werden kann, scheint uns bei objektiver Prüfung doch die Genehmigung der nutritiven Anwendung von Antibiotika durch die meisten Regierungen (USA, Kanada, England, Österreich, Italien, Deutschland, Schweiz, Sowjetunion) begründet. Das Problem muß aber intensiv weiter studiert werden, vor allem die Frage, ob das unter Antibiotikafütterung beim Tier in gewissen Fällen beobachtete Auftreten von Bakterienresistenz für den Menschen von Bedeutung ist.

Die Antibiotika haben wohl sehr viele Probleme gelöst, aber auch einige nicht unwichtige neue Fragen aufgeworfen. Vom ärztlichen Standpunkte aus stellen die Antibiotika auf alle Fälle keine harmlose Panazee gegen alle Krankheitserreger dar. Ihre erfolgreiche Anwendung setzt Verantwortungsbewußtsein, Kenntnis der Infektionskrankheiten, der Wirkungsspektren der Antibiotika sowie klinische Erfahrung voraus.

Zusammenfassung

Der Autor gibt eine Übersicht über die wichtigsten, heute in der Humanmedizin verfügbaren Antibiotika, ihrer Indikationen, Wirkungsspektren und Nebenerscheinungen. Das Problem der Sensibilisierung auf bestimmte Antibiotika und der Resistenzentwicklung, besonders der Staphylokokken und der gram-negativen Bakterien, wird besprochen, unter besonderem Hinweis auf ihre Ursachen und auf das bei Infektionen mit solchen Erregern notwendige Procedere. Zum Schluß wird die Frage der Antibiotikaverfütterung an Masttiere gestreift.

Résumé

L'auteur nous présente un tableau des plus importants antibiotiques dont dispose actuellement la médecine humaine, sur leurs indications, spectres d'action et symptômes secondaires. Il traite aussi du problème de la sensibilisation à certains antibiotiques et du développement de la résistance, en particulier celle des staphylocoques et des bactéries gram-négatives. Il se réfère spécialement à leurs causes et aux procédés à adopter lors d'infections par ces agents. Pour terminer, il effleure la question de l'administration d'antibiotiques dans les fourrages des animaux à l'engrais.

Riassunto

L'autore dà uno sguardo agli antibiotici più importanti che oggi sono disponibili in medicina umana, alle indicazioni di essi, agli spettri di effetto ed alle manifestazioni secondarie. Il problema della sensibilizzazione di determinati antibiotici e dello sviluppo della resistenza, sopratutto degli stafilococchi e dei batteri gramnegativi viene discusso con riguardo speciale alle loro cause e circa il procedimento indispensabile nelle infezioni con tali germi. Infine si sfiora il problema dell'alimentazione antibiotica su animali di ingrasso.

Summary

The author gives a review on the most important antibiotics used in human medicine, indications, sphere of activity and secondary effects. The problem of sensibilisation for certain antibiotics and the development of resistance especially of staphylococci and gram-negative bacteria is discussed with special reference to the cause and the proceeding in infections with these microorganisms. Finally the question of addition of antibiotica to the food of fattened animals is mentioned.

Literatur: auf Wunsch beim Autor zur Verfügung.

Institut Galli-Valerio, Lausanne
Direktor: Dr. G. Bouvier

Neue Trichinoseherde in der Schweiz[1]

Von B. Hörning

Über Trichinenfunde in der Schweiz ist seit der Mitte des vergangenen Jahrhunderts verschiedentlich berichtet worden. Zwar blieb die Schweiz von größeren Trichinose-Epidemien verschont, die sich in den Nachbarländern von Zeit zu Zeit ereigneten. So gab es in den letzten hundert Jahren nur zweimal Trichinose-«Endemien» innerhalb der Bevölkerung, 1868/69 im Tessin und 1936 im Kanton Zürich.

Die Seltenheit des Vorkommens der *Trichinella spiralis* beim Hausschwein in der Schweiz veranlaßte die zuständigen Behörden, auf eine reguläre Trichinenschau zu verzichten (s. Schenk und Abt 1879). Das Vorhandensein von Trichinen im einheimischen Fleisch war zwar bekannt, wegen des seltenen Vorkommens glaubte man aber, die Trichinenschau nur auf importiertes – hauptsächlich amerikanisches – Fleisch beschränken zu können (s. auch Forel 1881 und Dunant 1882). So ist sie auch jetzt nur vorgeschrie-

[1] Die vorliegende Arbeit wurde mit finanzieller Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft angefertigt. Beiden Institutionen sei an dieser Stelle herzlich gedankt.