

# Antibiotika und Chemotherapeutika in der Tierheilkunde

Autor(en): **Pilloud, M.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **126 (1984)**

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592230>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Antibiotika und Chemotherapeutika in der Tierheilkunde<sup>1</sup>

### 2. Teil

von M. Pilloud<sup>2</sup>

#### Probleme der systemischen Anwendung

##### *Perorale Gabe*

Die folgenden Einschränkungen der peroralen Anwendung werden in Erinnerung gerufen:

Das Chloramphenicol und das Trimethoprim werden durch die Pansenflora inaktiviert [37]. Beim Wiederkäuer mit vollständiger Pansentätigkeit kann man eine Verabreichung mit Milch versuchen; der Schlundrinnenreflex wird jedoch oft bestritten.

Tetrazykline verursachen schwere Störungen in der Darmflora (besonders beim Pferd) und der Pansenflora.

Tetrazykline dürfen nur mit Milch gegeben werden, wenn die Chelatbildung z. B. durch EDTA verhindert wird.

Die Resorption des Ampicillins wird durch das Futter stark beeinträchtigt. Penicillin G und Erythromycin werden durch die Magensäure zerstört.

##### *Intravenöse Verabreichung*

Tetrazykline können kardiovaskuläre Zwischenfälle verursachen [17, 49]; die vorgängige Verabreichung von Calcium kann dieses Risiko vermindern. Das Calcium inaktiviert jedoch die Tetrazykline durch Chelatbildung.

Die hohen Blutspiegelspitzen von Aminoglykosiden und Polymyxinen sind zu gefährlich, um eine intravenöse Anwendung zu erlauben.

##### *Intramuskuläre Verabreichung*

Beim Nutztier dürfen intramuskuläre Injektionen nie in die Kruppe gemacht werden. Beim Rind wird man den Hals vorziehen, beim Pferd die Brustmuskulatur [15] oder den Hals [15a].

Wir raten von der intramuskulären Injektion von reizenden Medikamenten ab. Dazu gehören Chloramphenicol, Tetrazykline, Makrolide, Sulfonamide, Trimethoprim, Ampicillintrihydrat, Procain-Penicillin, usw. Die injizierten Volumina sollen 10 bis 15 ml pro Injektionsstelle nicht überschreiten. Einzig Aminoglykoside, Polymyxine und das Penethamat werden vorzugsweise intramuskulär injiziert.

<sup>1</sup> Fortsetzung von Heft 11, 1984

<sup>2</sup> Adresse: Dr. Michel Pilloud, Tierarzt, Le Chêne, CH-1170 Aubonne, VD

### *Subkutane Verabreichung*

Wenn Antibiotika nicht intravenös injiziert werden, sollten sie eher subkutan verabreicht werden. So werden Rückstände und Narben im Fleisch vermieden und eventuell auftretende Abszesse sind leichter zu behandeln. Die Volumina sollen beim Grosstier 15 ml pro Injektionsstelle und beim Kleintier 5 ml nicht überschreiten.

### *Intraperitoneale Verabreichung*

Aminoglykoside und Polymyxine dürfen nie intraperitoneal injiziert werden (neuro-muskuläre Blockade). Eine intraperitoneale Verabreichung von Chloramphenicol, Tetrazyklinen, Procain-Penicillin, usw. ist denkbar.

### **Probleme bei der Anwendung fixer Kombinationspräparate**

In einigen Fällen, wenn ein Synergismus bewiesen ist, vereinfacht der Gebrauch eines Mischpräparates von zwei, eventuell drei (nie mehr) Antiinfektiva die Arbeit des Therapeuten. Seit langem sind zahlreiche Medikamente dieser Art auf dem Markt. Damit ein solches Präparat vertretbar ist, müssen die untenstehenden Regeln gelten:

1. Es darf keine galenische Inkompatibilität zwischen den verschiedenen Komponenten bestehen.
2. Das Kombinationspräparat muss bei allen Indikationen eine additive oder eine synergische Wirkung haben, oder aber es muss eine rasche Vermehrung der Resistenzen vermeiden helfen.
3. Die Halbwertszeit der verschiedenen Komponenten muss ähnlich sein.
4. Das Mengenverhältnis zwischen den verschiedenen Antibiotika muss so berechnet werden, dass jedes Medikament voll dosiert ist, so als ob es allein gebraucht würde.
5. Die Giftigkeit der verschiedenen Substanzen darf nicht additiv, und schon gar nicht synergisch sein.

ad 1) Diese Regel scheint selbstverständlich zu sein, und doch entdeckte man bei einer Untersuchung in Deutschland, dass die Hälfte der geprüften Präparate eine Inkompatibilität aufwies, die die Inaktivierung mindestens einer Komponente des Mischpräparates bewirkte, ohne dass die Veränderung unbedingt sofort bemerkt werden konnte [16].

Um an sich unvereinbare Substanzen kombinieren zu können, muss also die Industrie zu Kunstgriffen Zuflucht nehmen, die manchmal mehrere Jahre intensiver Forschung erfordern. *Darum raten wir dem Praktiker ab, selber in der Spritze Substanzen zu mischen, selbst wenn beide in einem kommerziellen Kombinationspräparat enthalten sind.*

ad 2) Präparate, die dieser Regel widersprechen, gibt es leider noch auf dem Markt, vor allem bei medizinischen Konzentraten, oder bei oralen oder lokalen Medikamenten. Als Beispiele von Kombinationen, die meistens unangebracht sind, seien erwähnt: Chloramphenicol und Neomycin, Chloramphenicol und Spiramycin, Chloramphenicol und Tetrazykline, Polymyxine und Tetrazykline.

Der Praktiker soll vermeiden, systematisch ein Kombinationspräparat zu brauchen, wenn eine Komponente der Kombination genauso wirksam wie die Kombination ist, und kein Risiko einer raschen Resistenzentwicklung besteht. So würde z. B. in 92% der Fälle, wo ein Kombinationspräparat von Penicillin und Dihydrostreptomycin angewendet wird, Penicillin allein genügen [38].

ad 3 und 4) Dieses Problem wurde schon am Beispiel von Trimethoprim und Sulfonamiden diskutiert (IV).

Wegen der Verschiedenheit der behandelten Tierarten und des kleinen Marktes sind die Schwierigkeiten in der Tierheilkunde viel grösser als in der Humanmedizin. Darum sollte die pharmazeutische Industrie die einzelnen Komponenten separat und nach dem Wunsch des Tierarztes mischbar zur Verfügung stellen. Leider überschwemmt sie statt dessen den Markt mit fixen Kombinationspräparaten, die in der Hauptsache nicht angemessen oder sogar unbrauchbar sind. Beispiele von unangebrachten Kombinationspräparaten sind die fixen Kombinationen von Spektinomycin und Lincomycin, eine grosse Zahl der Mischpräparate von Trimethoprim und Sulfonamiden, gewisse Kombinationen von Dihydrostreptomycin und Penicillin, sowie mehrere Konzentrate für Medizinalfutter. Wenn die Komponenten dieser Kombinationspräparate einzeln nicht erhältlich sind, was häufig vorkommt, muss der Praktiker Mischpräparate brauchen. Das sollte jedoch nur ausnahmsweise geschehen.

Es folgen hier einige Vorschläge, wie solche Präparate am sinnvollsten angewendet werden können.

Die Kombination von Spektinomycin und Lincomycin soll nach der Dosierung des Lincomycins angewendet werden. Dabei soll man sich bewusst sein, dass die Wirkung des Spektinomycins sehr beschränkt oder sogar gleich Null ist.

Wir haben bereits gesehen, dass gewisse Sulfonamide gefährlich überdosiert und andere unterdosiert sind, wenn die Dosierung der Kombination nach dem Trimethoprimspiegel berechnet wird (IV).

Andrerseits wäre eine solche Therapie besonders beim Wiederkäuer und beim Schwein nicht mehr wirtschaftlich, sofern die an sich notwendige Dosierung des Trimethoprim angewandt würde.

Wenn man die Kombination als «potenziertes Sulfonamid» betrachtet, kann man die Dosierung nach dem Sulfonamidspiegel berechnen. Da sich *in vitro* der Synergismus über einen sehr grossen Bereich des Sulfonamid-Trimethoprim-Verhältnisses erstreckt, und die Verteilung des Trimethoprim besser ist als diejenige des Sulfonamids, kann man sogar ein Sulfonamid mit relativ langer Halbwertszeit (Sulfadoxin, Sulfamidin, Sulfatroxazol) verwenden. Während des ersten Teils des Dosierungsintervalls ist die Trimethoprimkonzentration hoch genug, um die Bakterizidie sicherzustellen, so dass die Heilungsaussichten besser sind als bei Anwendung des Sulfonamids allein. Der Vorteil wäre aber gleichwohl weniger gross als in der Humanmedizin. Man müsste auch teilweise oder vollständig auf gewisse Indikationen verzichten, die beim Vorhandensein von Keimen gestellt werden, die empfindlich sind aufs Gemisch oder aufs Trimethoprim allein, hingegen nicht auf die Sulfonamide (z. B. Pasteurellen).

Es wurde aber letzthin gezeigt, dass meistens, im Gegensatz zur Grundidee, die Kombination von Trimethoprim und Sulfonamid nicht ein «potenziertes Sulfonamid»

ergibt, sondern dass die Wirkung des Trimethoprim (jedoch selten in vivo) durch das Sulfonamid (auch bei Resistenz gegen das Sulfonamid allein) verbessert wird [27, 33]. Eine Dosierung, die sich nach dem Sulfonamid richtet, ist also unangemessen. Folglich muss die Dosierung der Pharmakokinetik des Trimethoprim entsprechen. Bevor das Trimethoprim allein auf dem Markt verfügbar ist, sollen nur Präparate verwendet werden, die eine Überdosierung des Sulfonamids ausschliessen. Man soll ein solches Mischpräparat überhaupt nur beim Pferd oder eventuell bei Fleischfressern anwenden. Der Gebrauch dieser gefährlichen (Selektion der Resistenzen) und unangemessenen Kombinationen muss beim Rind und Schwein total aufgegeben werden.

Was die Kombination Dihydrostreptomycin und Penicillin betrifft, soll der Praktiker auf Präparate verzichten, die Benzathin-Penicillin enthalten und unnötigerweise viel zu lange, nicht genügend hohe Penicillinspiegel bewirken. Beim Gebrauch von Procain-Penicillin und Dihydrostreptomycin kann der Tierarzt selber Procain-Penicillin hinzufügen, da Kombinationspräparate zuwenig Penicillin enthalten. Wir schlagen 4000 E. Penicillin pro mg Dihydrostreptomycin vor. Für das Penicillin besteht keine Überdosierungsgefahr. Die Dosis des Dihydrostreptomycins soll so niedrig wie möglich gehalten werden, da das Dihydrostreptomycin toxisch ist.

ad 5) Präparate, die dieser Regel widersprechen, verschwinden nach und nach vom Markt. Man soll auf den systemischen Gebrauch von Kombinationen verzichten, die mehrere Aminoglykoside enthalten, oder Polymyxine und Aminoglykoside.

#### *Kombination von mehreren antimikrobiellen Mitteln*

Im Prinzip sollte jedes Antiinfektivum allein angewendet werden. Kombinationen haben oft mehr Nachteile als Vorteile und stellen immer Kompromisse dar.

Es gibt jedoch Kombinationen, die notwendig sind. Andere sind möglich und von noch anderen muss abgeraten werden. Die folgenden Verzeichnisse werden als Beispiele gegeben und sind nicht vollständig.

#### *Obligatorische Kombinationen*

Das Novobiocin und das Dihydrostreptomycin müssen mit einem anderen Antibiotikum (Penicillin G, Tetrazyklin) zusammen verabreicht werden, nicht nur wegen eines Synergismus oder einer Spektrumserweiterung, sondern damit die Resistenzen langsamer auftreten. Obwohl eine solche Kombination absolut notwendig ist, sollten diese Antibiotika separat angewendet werden, und besonders beim systemischen Gebrauch sollten fixe Kombinationen vermieden werden.

Zum Trockenstellen muss Penicillin G den Penicillinen der Methicillingruppe hinzugefügt werden, da diese letzteren z. B. gegen Streptokokken zu wenig wirksam sind.

#### *Mögliche Kombinationen*

Die folgenden Kombinationen sind möglich, aber nicht obligatorisch. Sie werden besonderen Fällen, die beschränkt sind, vorbehalten.

Penicillin G + Aminoglykosid: Schwere, durch unbekannte Keime verursachte Infektionen, Septikaemien. Ist keine Gewohnheitskombination und muss so schnell wie möglich durch das spezifische Antiinfektivum ersetzt werden.

Penicilline + Clavulansäure: Wie oben, aber nur für Kleintiere (Hund, Katze), da die Aminoglykoside für diese Tiere gefährlich sind.

Bacitracin (+) Polymyxine (+) Neomycin: Nur äusserliche Lokalanwendung auf Wunden oder Augen.

Bacitracin + Neomycin: Ist als intramammäres Präparat eine Schranke gegen ein breites Spektrum von Infektionen des Euters.

Penicillin G + Sulfonamid: Pharmakokinetischer Synergismus, Erhöhung des nicht an Proteine gebundenen Penicillins im Blut.

Tetrazykline + Makrolide: Infektionen der Atmungsorgane, Mykoplasmen. Eine feste Kombination von Spiramycin und Tetrazyklin 3:1 ist erlaubt.

Trimethoprim + Sulfonamid: Häufiger Synergismus in vitro. Das Trimethoprim wird trotzdem vorzugsweise allein gebraucht.

Polymyxine + Chloramphenicol oder Polymyxine + Trimethoprim: Gegen gewisse schwere, durch gram - -Keime verursachte Infektionen. Die Pharmakokinetik der beiden Komponenten ergänzen sich (lokale Wirkung und Verteilung).

Penicillin G + Methicillin (-gruppe): Schutz des Penicillins G durch kompetitive Hemmung der Penicillinase.

Sulfonamid + Sulfonamid: Verminderung der Ausfällungsgefahr in saurem Harn bei gleicher Gesamtdosierung.

#### *Kombinationen, von denen wir abraten*

Die folgenden Kombinationen sind meistens ungünstig und müssen, ausser in einigen seltenen Ausnahmen, vermieden werden:

Chloramphenicol + Penicillin G: Antagonismus. Ausnahme: Penicillinasebildende Staphylokokken.

Chloramphenicol + Aminopenicilline: Antagonismus. Ausnahmen: Infektionen des Liquor cerebrospinalis, die durch *Hämophilus* bedingt sind; Typhus abdominalis in der Humanmedizin. In diesen Fällen ist das Chloramphenicol wirksamer als Ampicillin.

Chloramphenicol + Aminoglykoside: Bekannte antagonistische Fälle.

Chloramphenicol + Tetrazykline: Sehr häufig gekreuzte Resistenzen, erhöhtes Risiko einer Suprainfektion, erhöhte Gefahr einer Vermehrung eines multiresistenten Keims.

Tetrazykline + Penicilline: Antagonismus. Ausnahme: Tetrazyklin, nach Penicillin angewendet, kann oft L-Formen und «Persisters» beseitigen.

Tetrazykline + Tylosin: Für eine feste Kombination ist die Pharmakokinetik zu verschieden.

Tetrazykline + Polymyxine: Lücke im Spektrum gegen gefährliche Keime, bekannte Antagonismen.

Polymyxine + Aminoglykoside: Synergisch erhöhte Nephrotoxizität bei systemischem Gebrauch. Die Kombination ist für eine lokale Anwendung brauchbar.

Makrolid + Makrolid, Streptogramin + Makrolid, Lincosanid + Makrolid, Chloramphenicol + Makrolid, Chloramphenicol + Streptogramin, Chloramphenicol + Lincosanid: Antagonismus durch kompetitive Wirkung. Ausnahme: Staphylokokken [39].

### **Einige besondere Fälle der Antibiotherapie in der Tierheilkunde**

#### *Salmonelleninfektionen*

In der Tierheilkunde, wie in der Humanmedizin [48], dürfen im Prinzip die Salmonellenenteritiden nicht mit Antibiotika behandelt werden. Die Phase der Ausscheidung der Keime wird nur verlängert, mit dem zusätzlichen Nachteil einer Selektion der Plasmide, die Mehrfachresistenzen tragen. Es sollte lediglich eine symptomatische Behandlung und eventuell eine perorale Gabe von Polymyxinen unternommen werden [48]. Die übrigen Antibiotika, d. h. Chloramphenicol, Aminopenicilline und Trimethoprim + Sulfonamid werden den schweren Fällen der Humanmedizin (Typhus abdominalis, septische Formen) vorbehalten.

#### *Therapie und Vorbeugung der bakteriellen Infektionen des Atmungsapparats*

Unter den zahlreichen Keimen, die an Infektionen des Atmungsapparats beteiligt sind, müssen wir die Mykoplasmen, die Pasteurellen und die Pneumokokken besonders erwähnen. Eine Behandlung, die ohne genaue ätiologische Diagnose vorgenommen werden muss, sollte unter allen Umständen gegen diese Erreger wirksam sein.

Die einzigen Medikamente, die fähig sind, gleichzeitig gegen diese drei obenerwähnten Erregergruppen zu wirken, sind Reserveantibiotika, d. h. Tetrazykline und Chloramphenicol. Es handelt sich hier um eine Lücke im Spektrum der spezifischen bakteriziden Antibiotika, und hier erweisen sich die bakteriostatischen Breitspektrumantibiotika als nützlich.

Für diesen Fall besitzen Tetrazykline eine sehr günstige Pharmakokinetik, und eine niedrige Dosierung genügt. Dagegen sind die Resistenzen unter den obenerwähnten Keimen ziemlich zahlreich.

Die Pharmakokinetik des Chloramphenicols ist viel weniger günstig, die Wirksamkeit ist geringer. Dagegen sind die Resistenzen seltener. Wir wenden in diesen Fällen vorzugsweise Tetrazykline an, und Chloramphenicol bleibt ein Reserveantibiotikum. Sein Druck auf die Auswahl der Resistenzen ist stärker als derjenige der Tetrazykline.

Eine Verbindung dieser Antibiotika ist kontraindiziert (grosse Unterschiede der Pharmakokinetik, gekreuzte Resistenzen, Gefahr einer Suprainfektion). Sind Keime gegen Chloramphenicol unempfindlich, so sind sie es ziemlich sicher auch gegen Tetrazykline [8].

Das Chloramphenicol muss allein verwendet werden; Tetrazykline dürfen, wenn es nötig ist, mit Spiramycin oder (und) mit einem Sulfonamid gleicher Halbwertszeit zusammen verabreicht, aber nicht in der Spritze gemischt werden. Wir schlagen das Verhältnis 1:3:5 für Tetrazyklin, Spiramycin und Sulfonamid vor.

Es ist ein Vorteil, dass diese Antibiotika parenteral oder, wenn man die notwendigen Vorsichtsmassnahmen für eine genügende Resorption beachtet, auch peroral verabreicht werden können.

Wenn eine Mykoplasmeninfektion ausgeschlossen oder für unbedeutend angesehen werden kann, ist die parenterale Verwendung einer Zusammenstellung von Penicillin G (mindestens 50 000 E/kg pro Tag) und Dihydrostreptomycin (nicht mehr als 15 mg/kg pro Tag) möglich. Dabei sollte man bedenken, dass die Resistenzen unter den Pasteurellen sehr häufig sind [14, 21, 56]. Als letzte Zuflucht ist der Gebrauch von Ampicillin oder von Trimethoprim + Sulfonamid erlaubt, unter der Bedingung, dass man genügend hohe Blutspiegel von Trimethoprim erzielen kann.

Wenn Pasteurellen ausgeschlossen werden können, ist Spiramycin indiziert. Unter den Antiinfektiva, die im allgemeinen gegen Pasteurellen wirksam sind, können nur Tetracykline mit Spiramycin kombiniert werden.

Im Falle einer Vorbeugung der Lungeninfektionen von Kalb oder Schwein wäre es illusorisch, wollte man die Tiere durch einen Cocktail, zusammengesetzt aus einer möglichst grossen Zahl von Breitspektrumantibiotika gegen alle denkbaren Erreger schützen. Ein solches Verfahren ist gefährlich; denn es ist unmöglich, die Tiere und ihre Umgebung vollständig keimfrei zu machen. Das bakteriologische Vakuum, das durch die Zusammensetzung von verschiedenen Antibiotika mit einem zu breiten Spektrum verursacht wird, erlaubt die freie und massive Vermehrung gefährlicher und mehrfachresistenter Keime, die in Anwesenheit einer normalen Flora nicht stattfindet. Die Folge ist eine schwere, unheilbare Infektion. Der Schutz der Tiere muss gegen eine beschränkte Zahl besonders bedrohlicher Keime erfolgen und muss mit möglichst spezifischen Antibiotika durchgeführt werden.

Die Kombination Trimethoprim + Sulfonamid und Aminopenicilline dürfen unter keinen Umständen für vorbeugende Behandlungen gebraucht werden.

Eine echte Prophylaxe oder ein langzeitiger Schutz kann durch Antibiotika nicht erzielt werden. Der beste Zeitpunkt, um eine Behandlung zu beginnen (es handelt sich immer um eine Behandlung und nicht um eine Prophylaxe), ist direkt nach der Infektion, noch bevor die Symptome auftreten. Die Behandlung muss lange genug dauern, damit die Ansteckungsperiode am Ende der Administration des Medikaments fertig ist, und kurz genug, damit keine Nebenwirkungen auftreten.

#### *Antibiotikatherapie in der Nachgeburtsperiode*

Es ist gut bekannt, dass sich der Calciumblutspiegel in der Nachgeburtsperiode in unstabilem Gleichgewicht befindet. Die Anwendung von Antibiotika, die den Calciumspiegel erniedrigen, wie Aminoglykoside und Tetracykline, soll deshalb vermieden werden.

Eine der beschriebenen Nebenwirkungen der intravenösen Applikation von Tetracyklinen ist ein kardiovaskulärer Schock, der seltener auftritt, wenn zuvor eine Calciuminfusion durchgeführt worden ist [17, 49]. Gewisse Autoren schlagen deshalb vor, solche Calciuminfusionen regelmässig vor einer intravenösen Anwendung von Tetracyklinen vorzunehmen. Es muss jedoch an die Tatsache erinnert werden, dass bei An-

wesenheit von Calcium durch Chelatbildung die Wirksamkeit der Tetrazykline stark herabgesetzt wird.

Im Falle einer *retentio secundinarum* sind die Ergebnisse einer systemischen und lokalen Antibiotikatherapie mit Procain-Penicillin, Sulfonamiden oder (und) Tetrazyklinen oft jämmerlich [5].

Natürlich darf man kein Penicillin systemisch anwenden, wenn Tetrazyklinobletten in die Gebärmutter gelegt wurden. Dieser Irrtum wird leider häufig begangen [5].

### *Behandlung der Mastitiden*

Wegen der schlechten natürlichen Abwehrmechanismen im Euter bleiben die klinischen Ergebnisse einer Behandlung, trotz angemessener Verwendung der besten Antibiotika, immer noch enttäuschend. Umso wichtiger ist es, dass die Behandlung optimal durchgeführt wird. Da die Antibiotika verschiedene Eigentümlichkeiten besitzen, soll die Behandlung jedem Fall individuell angepasst werden.

Um eine einfache Gebrauchsanweisung der Antibiotika entsprechend ihrer Eigenschaften geben zu können, haben wir die folgenden Beispiele ausgewählt:

1. Akute Mastitis, mit Fieber und schweren Allgemeinstörungen, durch einen unbekanntem Erreger verursacht, während der Laktation.
2. Akute Mastitis, mit Fieber, ohne andere Allgemeinstörungen, durch einen unbekanntem Erreger verursacht, während der Laktation.
3. Akute Mastitis ohne Fieber, während der Laktation.
4. Chronische Mastitis während der Laktation.
5. Chronische Mastitis behandelt während des Trockenstellens.
6. Akute Mastitis während der Trockenperiode.
7. Vorbeugung einer Mastitis im Falle einer Zitzenwunde oder eines chirurgischen Eingriffs, während der Laktation.
8. Schutz des Euters für die Trockenperiode.

Bei jeder ausgebrochenen akuten oder chronischen Mastitis ist eine Probeentnahme von Milch zwecks Bestimmung des Keimes und Antibiogramm unerlässlich (Probeentnahme ①). Die Behandlung einer Gram- oder Staphylokokkenmastitis ohne Antibiogramm oder ohne vorläufige Probeentnahme zwecks Antibiogramm, wenn die Behandlung vor dem Ergebnis gemacht werden soll, muss als *Kunstfehler* betrachtet werden, da die Zahl der resistenten Erreger gross ist [46]. Obwohl der Penicillinasetest unerlässlich ist, genügt er nicht, weil Penicilline zur Behandlung der Mastitiden oft nicht das Medikament der Wahl darstellen. Bei akuten Mastitiden ist eine zweite Probeentnahme (Urotube) [2] zwecks Schnellbestimmung des Keims nötig (Probeentnahme ②).

Bei den Fällen Nr. 1, 2, 3 und 6 wird die systemische Behandlung mit Kanamycin sofort unterbrochen und durch das spezifische Antibiotikum ersetzt, sobald der Keim bekannt wird. In diesen Fällen ist das Antibiogramm, dessen Ergebnis nach dem Behandlungsbeginn eintrifft, nützlich, wenn die Therapie misslingt.

Für Staphylokokken werden ein Makrolid oder (und) ein Lincosanid, Chloramphenicol, Kanamycin oder Neomycin, ein Penicillin der Methicillingruppe geprüft.

Tabelle 6: Auswahl der Behandlung bei Mastitiden

Fall	Probeentnahme und Ergebnisse	Systemische Behandlung	Lokale Behandlung	Andere Massnahmen Bemerkungen	
Fall 1	vor den Ergebnissen ① + ②	Sulfonamid + Penicillin G (Penethamat) oder Kanamycin + Penicillin G (Penethamat) oder Chloramphenicol	—	Injektion von Oxytocin zur Probeentnahme und zur Verbesserung der Milchentleerung. Möglichst häufiges Melken. Euter nicht einreiben. Eventuelle Anwendung von Antiphlogistika. Keine lokale antiinfektiöse Behandlung bis die Allgemeinstörungen vorbei sind. Eventuelle Injektion von Kortikosteroiden, Antihistaminika, Butazolidin oder dessen Derivaten.	
	nach dem Ergebnis von ②	Streptokokken	Penicillin G (Penethamat)		—
	Staphylokokken	Makrolid oder Lincosanid	—		
	Coliforme	Polymyxin (+ Sulfonamid oder Chloramphenicol)	—		
	Nach dem Ergebnis von ①	je nach Antibiogramm	—		
Fall 2	vor den Ergebnissen ① + ②	Sulfonamid + Penicillin G (Penethamat) oder Kanamycin + Penicillin G (Penethamat) oder Chloramphenicol	eventuell Penicillin G + Neomycin (+ Glucose oder Spray) oder Chloramphenicol	Dieselben Massnahmen wie im Fall 1. Mehrere Entleerungen des Euters vor der lokalen Anwendung der Antibiotika. Dann mehrmals melken in einem Intervall von einigen Stunden.	
	nach dem Ergebnis von ②	Streptokokken Staph pen —	—		Penicillin G (+ Glucose oder Spray)
	Staph pen +	—	Oxacillin + Penicillin G (+ Glucose oder Spray) oder Lincosanid		
	Coliform	Polymyxine (+ Sulfonamid oder Chloramphenicol)	Eventuell Polymyxine (+ Glucose)		
	Nach dem Ergebnis von ①	je nach Keim und Antibiogramm			

## Fortsetzung von Tab.6

Fall	Probeentnahme und Ergebnisse	Systemische Behandlung	Lokale Behandlung	Andere Massnahmen Bemerkungen	
Fall 3	vor den Ergebnissen ① + ②	eventuell Penicillin G (Penethamat) + Sulfonamid oder + Kanamycin	Penicillin + Neomycin (+ Glucose oder Spray)	Entleeren des Euters vor der lokalen Anwendung der Antibiotika. Lokale oder systemische Antiphlogistika. Euter nicht einreiben.	
	nach dem Ergebnis von ②	Streptokokken	—		Penicillin G
		Staphylokokken Pen + oder —	—		Lincomycin
		Coliform	—		Polymyxine (+ Glucose)
	Nach dem Ergebnis von ①		je nach Keim und Antibiogramm		
Fall 4	①	—	—	Kontrolle der Melkmaschine und der Melktechnik. Euter einreiben.	
	Streptokokken	Eventuell Penethamat	Penicillin G oder Nifuroquin	Die systemische Behandlung ist vorteilhaft, wenn alle Viertel krank sind.  Spiramycin darf nur in hartnäckigen Fällen gebraucht werden: Milchlieferungsfrist: 2 Wochen!	
	Staphylokokken je nach Antibiogramm	Mittel 1. Wahl Spiramycin	Mittel 1. Wahl Nifuroquin Lincomycin Bacitracin Spiramycin		
	Coliform je nach Antibiogramm	Mittel 1. Wahl Polymyxine oder (und) Sulfonamide	Mittel 1. Wahl Polymyxine oder Neomycin		
Fall 5	①	—	—	Spiramycin ist das einzige Antibiotikum, das systemisch gebraucht werden kann.	
	je nach Keim und Antibiogramm	Mittel 1. Wahl Spiramycin	Mittel 1. Wahl Penicillin G Bacitracin Spiramycin Neomycin		
Fall 6	① + ②	Penicillin G (Penethamat) + Kanamycin oder Tetrazyklin oder Spiramycin	—	Behandlung wie im Fall Nr.1. Kein Oxytocin: Verwerfen. Eine lokale Behandlung ist wegen der Veränderung der Milchdrüse während der Trockenperiode unmöglich.	

Fortsetzung von Tab.6

Fall	Probeentnahme und Ergebnisse	Systemische Behandlung	Lokale Behandlung	Andere Massnahmen Bemerkungen
Fall 6	je nach Keim und Antibiogramm	Mittel 1. Wahl Penicillin G (Penethamat) Tetrazyklin Spiramycin Polymyxine	—	
Fall 7	—	—	Penicillin G + Dihydrostreptomycin oder + Novobiocin oder + Neomycin oder + Bacitracin Bacitracin + Neomycin	
Fall 8	—	—	Bacitracin + Neomycin oder + Polymyxine oder + Penicillin G Penicillin G + Neomycin (+ Oxacillin) Spiramycin ( + Neomycin) oder ( + Polymyxine)	

dazu Nifuroquin im Fall Nr. 3 und ein Tetrazyklin im Fall Nr. 6. Für Coliforme werden ein Sulfonamid, Chloramphenicol, Kanamycin oder Neomycin, ein Polymyxin, ein Aminopenicillin und Trimethoprim geprüft.

Bei den Fällen Nr. 4 und 5 warte man im Prinzip das Ergebnis des Antibiogramms ab, bevor die Behandlung eingeleitet wird. Für Staphylokokken, sogar für Penicillinase-Keime, werden Nifuroquin, ein Makrolid oder (und) ein Lincosanid, Bacitracin, Neomycin, Novobiocin und ein Penicillin der Methicillingruppe geprüft.

Wir erlauben uns, nochmals an folgende wichtige Tatsachen zu erinnern: Bei chronischen Mastitiden, besonders den durch Staphylokokken verursachten, sind alle Arten von Penicillinen, trotz Empfindlichkeit der Keime, oft wenig wirksam [3, 6].

Man muss immer Penicillin G zu den Penicillinen der Methicillingruppe hinzufügen, denn diese letzteren sind weniger wirksam (z. B. gegen Streptokokken, *Corynebacterium pyogenes*). Diese Tatsache ist wichtig beim Trockenstellen. Präparate, die Cloxacillin einzeln oder mit Neomycin kombiniert, ohne Penicillin G zu enthalten, sind unangemessen.

Chloramphenicol, dessen systemische Bioverfügbarkeit bei intramammärer Anwendung besser ist als bei intramuskulärer Applikation, kann nur zur lokalen Behandlung einer Mastitis verwendet werden, wenn es in einer Depotform vorliegt [9].

Kombinierte Präparate weisen nicht immer eine gleiche Pharmakokinetik der Komponenten auf, was eine stark eingeschränkte Wirksamkeit zur Folge hat.

*Wünschbare und notwendige Änderungen auf dem Markt*

Die Studie der Antiinfektiva und deren Anwendungen, die in diesem Artikel zusammengefasst wurde, zeigt, dass gewisse Medikamente entweder überhaupt oder in gewissen Formulierungen, auf dem tierärztlichen Medikamentenmarkt in der Schweiz fehlen. Wir würden es sehr begrüßen, wenn folgende Präparate den Tierärzten zur Verfügung gestellt werden könnten:

- Penicilline der Methicillingruppe zum oralen und parenteralen systemischen Gebrauch beim Pferd und Kleintier.
- Ampicillinester zum oralen Gebrauch beim Pferd und Kleintier, eventuell auch beim Wiederkäuer.
- Präparate, die das Na-Salz des Ampicillins enthalten, zum parenteralen Gebrauch bei verschiedenen Tierarten.
- Präparate zur intramammären Anwendung, die ein Lincosanid oder ein Streptogramin allein enthalten.
- Präparate, die Trimethoprim allein enthalten, für alle Applikationsarten, besonders beim Pferd und Kleintier.
- Ein Sulfonamid (wie Sulfametrol), das im sauren Bereich sehr löslich ist, für Fleischfresser.
- Ein Lincomycin- oder Clindamycinpräparat zum parenteralen Gebrauch beim Rind.

Andere Präparate mit Antiinfektiva sind heute überholt, als gefährlich oder unangemessen erkannt, und sollten so schnell wie möglich vom Markt zurückgezogen werden. Darunter sollen genannt werden:

- Fixe Kombinationen zum systemischen oralen oder parenteralen Gebrauch von:
  - Aminoglykosiden und Penicillinen
  - Aminoglykosiden und Chloramphenicol
  - Chloramphenicol und schleimlösenden Substanzen
  - Chloramphenicol und Makroliden
  - Chloramphenicol und Tetrazyklinen
  - Lincomycin und Spektinomycin
  - Tetrazyklin und Penicillin
  - Tetrazyklin und Polymyxin
  - Tetrazyklin und Tylosin
  - Trimethoprim und Sulfonamid
  - Tylosin und Sulfonamid
- Kombinationen von Antibiotika und Vitaminen
- Kombinationspräparate von Antibiotika und Kortikosteroiden zum systemischen Gebrauch.
- Kombinationspräparate von Chloramphenicol oder Tetrazyklinen und Kortikosteroiden zum lokalen Gebrauch.
- Sulfonamidpräparate zum äusserlichen lokalen Gebrauch.
- Tetrazyklinpräparate zum intramammären Gebrauch.

### Zusammenfassung

Wir haben zuerst die hauptsächlichsten Eigentümlichkeiten der in unserer vorigen Artikelreihe vorgestellten Antiinfektiva kurz in Erinnerung gerufen. Wir haben einige wichtige Ergänzungen hinzugefügt, wie z. B. die Toxizität des Chloramphenicols beim Kalb bei peroralen täglichen Dosen von 50 mg/kg. Eine Senkung der Zahl der Resistenzen gegen Chloramphenicol kann nicht durch ein Verbot dieses Antibiotikums allein erreicht werden; man müsste gleichzeitig neuere antimikrobielle Stoffe wie Cephalosporine, das Gentamicin, die Kombination von Trimethoprim mit einem Sulfonamid, Aminopenicillin und sogar das Kanamycin und das Neomycin verbieten. Es wird auch erwähnt, dass der Selektionsdruck des Gentamicins auf Plasmide und derjenige der Kombination Trimethoprim mit Sulfonamid unermesslich stark sind. Deshalb wird auch in der Humanmedizin diese letzte Kombination nach und nach verlassen und das Trimethoprim allein gebraucht, dessen Wirksamkeit in vivo gleich gut wie diejenige der Kombination ist. Es wird auch von der Toxizität des Procain-Penicillins für das Schwein gesprochen.

Nachher werden als allgemeine Schlussfolgerungen die Auswahl der Antiinfektiva bei den verschiedenen Tierarten, die Möglichkeiten der Verabreichung, der Gebrauch von fixen Kombinationen und die möglichen und unmöglichen Kombinationen der Antibiotika behandelt.

Diese Schlussfolgerungen werden durch einige besondere Fälle der Antibiotikatherapie in der Tierheilkunde erläutert. Es sind dies die Behandlungen der Salmonellenenteritiden, der Infektionen des Atmungsapparates, der Infektionen während der Puerperalphase und der Mastitiden.

Um die Heilungsrate zu verbessern und um das Risiko der Selektion von Resistenzen zu vermindern, sollte im Prinzip jede Antibiotikatherapie auf den Ergebnissen eines Antibiogramms fussen, das die Antibiotika berücksichtigt, deren Pharmakokinetik dem Krankheitstyp entsprechen. Wenn dies in der Tierheilkunde bei der Mehrheit der Fälle unmöglich ist, so muss dagegen jede Mastitisbehandlung, die ohne vorige Probeentnahme zwecks Antibiogramm durchgeführt wird, als Kunstfehler betrachtet werden.

Ebenso wäre es verbrecherisch, Antiinfektiva wie Cephalosporine, Gentamicin oder die Kombination von Trimethoprim mit einem Sulfonamid, die einen unermesslichen Selektionsdruck für Plasmide ausüben, anzuwenden, wenn man keinen, durch ein Antibiogramm erhaltenen Beweis hat, dass die Keime schon gegen alle älteren Antibiotika resistent sind, deren Gebrauch zulässig ist. Es wird hier an die Tatsache erinnert, dass in mehr als dreissig Jahren noch keine Resistenzen, die durch Plasmide übertragen werden, gegen Polymyxine aufgetreten sind.

### Résumé

Nous avons d'abord rappelé brièvement les principales propriétés des divers anti-infectieux présentés dans notre précédente série d'articles. Nous y avons ajouté quelques compléments importants: nous avons mentionné la toxicité du chloramphénicol lors de dosage journalier de 50 mg/kg par voie orale chez les veaux. Pour diminuer le nombre des résistances au chloramphénicol, il ne suffirait pas d'interdire l'usage de cet antibiotique; il faudrait interdire également les céphalosporines, la gentamicine, l'association triméthoprime + sulfamidé, les aminopénicillines et même la kanamycine et la néomycine. En effet de très fortes pressions sur la sélection des résistances par plasmides sont provoquées par la gentamicine et par l'association triméthoprime et sulfamidé. Cette dernière est maintenant peu à peu abandonnée en médecine humaine au profit de la triméthoprime seule qui est aussi efficace in vivo que l'association. Nous avons aussi cité la toxicité de la procaine-pénicilline chez les porcs.

Ensuite, nous avons apporté nos conclusions générales en ce qui concerne les choix des anti-infectieux chez les diverses espèces animales, les possibilités d'administration, l'emploi des combinaisons fixes et les possibilités d'associations des divers antibiotiques.

Ces conclusions sont illustrées par quelques cas particuliers de l'antibiothérapie en médecine vétérinaire, tels les traitements des entérites à salmonelles, des infections de l'appareil respiratoire, des infections en période puerpérale et des mammites.

Afin d'augmenter les chances de succès et de diminuer le risque de sélection de résistances, toute antibiothérapie devrait être basée sur les résultats d'un antibiogramme comprenant les antibiotiques dont la pharmacocinétique convient au type de maladie. Si cela n'est pas possible en médecine vétérinaire,

rinaire dans la plupart des cas, en revanche tout traitement de mammite sans prise préalable d'échantillon pour un antibiogramme doit être considéré comme faute professionnelle.

De même, il serait criminel d'employer des antibiotiques tels les céphalosporines, la gentamicine, ou même l'association triméthoprime + sulfamidé, qui exercent des pressions énormes sur la sélection des plasmides porteurs de résistances, si l'on n'a pas la preuve par antibiogramme que les germes sont déjà résistants à tous les anti-infectieux plus anciens et dont l'usage est possible. Rappelons ici qu'après plus de 30 ans depuis leur apparition, on n'a pas encore trouvé de résistances transmises par plasmide à l'égard des polymyxines.

### Riassunto

Abbiamo dapprima ricordato le principali particolarità degli anti-infezzivi presentati nelle precedenti serie di articoli. Abbiamo aggiunto diverse importanti completazioni, come per esempio, la tossicità del cloramfenicolo nel vitello, somministrato in dosi giornaliere di 50 mg/kg per os. Una diminuzione del numero delle resistenze contro il cloramfenicolo non può essere raggiunto con un divieto dell'uso di questo antibiotico; si dovrebbero contemporaneamente proibire recenti agenti antimicrobici, quali la cefalosporina, la gentamicina, la combinazione di trimetroprima con un sulfamidico, le aminopenicilline e perfino la canamicina e la neomicina. Viene pure ricordato che la pressione selettiva della gentamicina sui plasmidi e quella della combinazione fra trimetroprima con sulfamidici è incommensurabilmente fortissima. Per questo motivo anche in medicina umana questa combinazione viene sempre più abbandonata. Trimetroprima viene usata da sola, anche perché l'efficacia in vivo è uguale a quella della combinazione. Viene pure parlato anche della tossicità della procain-penicillina per il maiale.

In seguito, quale conclusione generale, vengono esaminate la scelta degli anti-infezzivi per le diverse specie animali, le possibilità di somministrazione, l'uso di fisse combinazioni e le possibili e non possibili combinazioni degli antibiotici. Le conclusioni vengono valorizzate con alcuni casi speciali della terapia antibiotica nella medicina veterinaria. Sono questi i trattamenti contro le salmonellosi intestinali, le infezioni dell'apparato respiratorio, le infezioni durante il puerperio e della mammella.

Per migliorare la quota di guarigione e diminuire il rischio della selezione e della resistenza, ogni trattamento antibiotico dovrebbe basarsi su un antibiogramma che considera l'antibiotico, la cui farmacinetica deve corrispondere al tipo di malattia. Se ciò, in medicina veterinaria, è impossibile nella maggioranza dei casi, almeno ogni trattamento della mastite che non è preceduto da un prelievo per effettuare l'antibiogramma è da considerare un errore professionale.

In egual misura sarebbe condannabile usare anti-infezzivi come le cefalosporine, la gentamicina, oppure la combinazione fra trimetroprima ed un sulfamidico, le quali esercitano una incommensurabile pressione selettiva sui plasmidi, se, per mezzo di un antibiogramma, non si ha avuto la prova che i germi sono già resistenti contro tutti gli antibiotici di vecchia data, il cui uso è ammissibile. Viene ricordato che durante più di trenta anni non venne trasmessa nessuna resistenza contro le polimixine da parte dei plasmidi.

### Summary

First we recalled briefly the chief characteristics of the anti-infective substances we presented in our previous series of papers. We added some important supplementary information, e.g. the toxicity of chloramphenicol to the calf when peroral daily doses of 50 mg per kg body weight are given. It is not possible to reduce the number of resistances to chloramphenicol merely by forbidding the use of this kind of antibiotic; it would be necessary at the same time to forbid newer anti-microbial materials such as cephalosporine, gentamicin, the combination of trimethoprim with one of the sulphonamides, aminopenicillins and even kanamycin and neomycin. It is also mentioned that the selection pressure of gentamicin on plasmids and those of the combination trimethoprim + a sulphonamide are immensely strong. For this reason this last combination is gradually falling into disuse in human medicine too, and trimethoprim is being used alone, as its effectiveness in vivo is proving as good as that of the combination. Reference is also made to the toxicity of procain-penicillin for pigs.

After this, some general conclusions are drawn on the choice of anti-infective medicaments for the different kinds of animals, the possible ways of administering them, the use of fixed combinations and the possible and impossible combinations of antibiotics.

These conclusions are illustrated through some particular cases of antibiotic therapy in animal medicine. These are: treatments of salmonella enteritis, infections of the respiratory apparatus, infections during the puerperal phase and mastitis.

In order to improve the rate of cure and to lessen the risk of selective resistances, every therapy using antibiotics should on principle be based on the data of an antibiogram which considers which antibiotics have the pharmacokinetics appropriate to the type of disease. Though this is not possible for the majority of cases in animal medicine, there can be no doubt that every mastitis treatment which is carried out without a preceding test to determine the antibiogram must be regarded as a mistake.

It would be equally wrong to use such anti-infective substances as cephalosporine, gentamicin or the combination of trimethoprim + a sulphonamide, which exert an immense selection pressure for plasmids, if it has not already been proved by means of an antibiogram that the germs are resistant to all the older types of antibiotics whose use is permitted. Here attention is drawn to the fact that over a period of more than 30 years no resistances carried by plasmids have occurred against polymyxins.

### Literaturverzeichnis

[A] *Pilloud M.*: Antibiothérapie dans la pratique. Schweiz. Arch. Tierheilk. 123, 335–344 (1981). – [I] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies, de la recherche à la pratique I. Schweiz. Arch. Tierheilk. 124, 121–131 (1982). – [II] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies, de la recherche à la pratique II. Schweiz. Arch. Tierheilk. 124, 179–188 (1982). – [III] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies, de la recherche à la pratique III. Schweiz. Arch. Tierheilk. 124, 257–266 (1982). – [IV] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies, de la recherche à la pratique IV. Schweiz. Arch. Tierheilk. 124, 307–314 (1982). – [V] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies, de la recherche à la pratique V. Schweiz. Arch. Tierheilk. 124, 389–399 (1982). – [VI] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies, de la recherche à la pratique VI. Schweiz. Arch. Tierheilk. 125, 301–315 (1983). – [VII] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies, de la recherche à la pratique VII. Schweiz. Arch. Tierheilk. 125, 371–382 (1983). – [VIII] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies, de la recherche à la pratique VIII. Schweiz. Arch. Tierheilk. 125, 809–823, (1983). – [IX] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies, de la recherche à la pratique IX. Schweiz. Arch. Tierheilk. 126, 65–81 (1984). – [X] *Pilloud M.*: Antibiotiques et chimiothérapies, de la recherche à la pratique X. Schweiz. Arch. Tierheilk. 126, 173–187 (1984).

[1] *Adegoke G. D.*: Antibiotic resistance in staphylococci isolated from goats. Bulletin of animal health and production in Africa 29, 361–364 (1981). – [2] *Beglinger F.*: Schnelle Ermittlung gramnegativer Mastitis-Erreger mit dem «Urotube» Roche in der Praxis. Schweiz. Arch. Tierheilk. 122, 45–48 (1980). – [3] *Berchtold M., Hug F. und Müller R.*: Untersuchungen über den Einfluss therapeutischer Faktoren auf das Behandlungsergebnis bei der subklinischen Staphylokokken-Mastitis. Berliner Münch. Tierärztl. Wschr. 96, 186–188 (1983). – [4] *Berg J. N., Scanlan C. M.*: Studies of fusobacterium necrophorum from bovine hepatic abscesses: biotypes, quantitation, virulence and antibiotic susceptibility. Am. J. Vet. Res. 43, 1580–1586 (1982). – [5] *Bretzlaff K. N., Whitmore H. L., Spahr S. L., Ott R. S.*: Incidence and treatments of postpartum reproductive problems in a dairy herd. Theriogenology 17, 527–535 (1982). – [6] *Craven N., Williams M. R., Anderson J. C.*: Enhanced killing of penicillin-treated *S. aureus* by host defences: effects of amoxycillin, cloxacillin and nafcillin in vitro and in experimental mastitis. Compar. Immun. Microb. and Infect. Diseases 5, 447–456 (1982). – [7] *Crowell W. A., Divers T. J., Byars T. D., Marshall A. E., Nusbaum K. E., Larsen L.*: Neomycin toxicosis in calves. Am. J. Vet. Res. 42, 29–34 (1981). – [8] *Davidson J. N., Babish J. G.*: Clinical use of odds ratios in selecting antimicrobial therapy for bovine pasteurilla pneumonia. Am. J. Vet. Res. 43, 922–923 (1982). – [9] *Debackere M., Backer P. de, Delbeke F. T.*: Pharmacological aspects of intramuscular and intramammary chloramphenicol administration in lactating cows. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift 51, 385–396 (1982). – [10] *Dutta G. N., Devriese L. A.*: Resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics and degradation of lincosamide antibiotics in streptococci from bovine mastitis. J. antimicrobial Chemotherapy 10, 403–408 (1982). – [11] *Dutta G. N., Devriese L. A.*: Susceptibility of

fecal streptococci of poultry origin to nine growth-promoting agents. *Applied and environmental Microbiology* 44, 832–837 (1982). – [12] *Embrechts E.*: Procaine penicillin toxicity in pigs. *Veterinary Record* 111, 314–315 (1982). – [13] *Escoula L., Camguilhem R., Larrieu G., More J.*: Sur la sensibilité du lapin à l'association ampicilline-gentamicine. *Annales de recherches vétérinaires* 12, 11–17 (1981). – [14] *Fales W. H., Selby L. A., Webber J. J., Hoffman L. J., Kintner L. D., Nelson S. L., Miller R. B., Thorne J. G., McGinity J. T., Smith D. K.*: Antimicrobial resistance among *Pasteurella* spp recovered from Missouri and Iowa cattle with bovine respiratory disease complex. *JAVMA* 181, 477–479 (1982). – [15] *Garbade P.*: Veränderungen in der Muskulatur nach intramuskulärer Injektion beim Pferd. Inaug. Diss. Tierärztl. Hochschule Hannover 1981. – [15a] *Gerber H., Tercier P., Müller A.*: Injektionstechnik – Injektionsfolgen beim Pferd. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 122, 205–215 (1980). – [16] *Glasser U.*: Arzneimittelwechselwirkungen mit antimikrobiellen Substanzen. *Deutsche Tierärztl. Wschr.* 86, 274–280 (1979). – [17] *Gross D. R., Dodd K. T., Williams J. D., Adams H. R.*: Adverse cardiovascular effects of oxytetracycline preparations and vehicles in intact awake calves. *Am. J. Vet. Res.* 42, 1371–1377 (1981). – [18] *Guinee P. A. M., Leeuwen W. J. van, Voogd C. E.*: Multiresistant *Salmonella* strains from veal calves. *Tijdschr. Diergeneeskunde* 106, 203–206 (1981). – [19] *Helmuth R.*: Plasmids in gentamicin-resistant *Salmonella typhimurium*. C. E. C. Seminar Brussels 15–16 Oct. 1981. editors P. Pohl & J. Leunen *Nat. Inst. Vet. Res.* 99 Groeselenberg Brussels. – [20] *Hinton M., Linton A. H.*: The survival of multi-antibacterial drugresistant *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* in stored static slurry from a veal calf unit. *J. of Hygiene* 88, 557–565 (1982). – [21] *Hippe W., Schliesser T.*: Kulturelle und serologische Untersuchungen an *Pasteurella multocida*-Stämmen von Kaninchen mit Erkrankungen der oberen Atemwege. *Zbl. Vet. med. B* 28, 645–653 (1981). – [22] *Honkanen-Buzalski T.*: Characterization of penicillinase inhibitor in bovine serum. *Acta Vet. Scand.* 23, 30–38 (1982). – [23] *Huffman E. M., Clark C. H., Olson J. D., Ball L.*: Serum chloramphenicol concentrations in preruminant calves: a comparison of two formulations dosed orally. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 4, 225–231 (1981). – [24] *Jorgensen S.*: Persistence and spread of a chloramphenicol resistance mediating plasmid in antigen types of *E. coli*, pathogenic for piglets. C. E. C. Seminar Brussels 15–16 Oct. 1981. Editors P. Pohl & J. Leunen *Nat. Inst. Vet. Res.* 99 Groeselenberg Brussels. – [25] *Kontomichalou P.*: Trimethoprim resistance plasmids, from *Enterobacteriaceae* causing nosocomial infections and from human and animal *Salmonella* isolated in Greece. C. E. C. Seminar Brussels 15–16 Oct. 1981. Editors P. Pohl & J. Leunen *Nat. Inst. Vet. Res.* 99 Groeselenberg Brussels. – [26] *Kunter E.*: Bericht des Streptokokken-Referenzzentrums über die 1968–1980 von Schweinen isolierten Streptokokken. 2 Chemotherapeutikaempfindlichkeit. *Arch. Exper. Veterinärmed.* 36, 785–799 (1982). – [27] *Lacey R. W.*: Do sulphonamide-trimethoprim combination select less resistance to trimethoprim than the use of trimethoprim alone? *J. Med. Microbiology* 15, 403–427 (1982). – [28] *Leeuwen W. van*: Antibiotic resistance in *Salmonella* in the Netherlands. C. E. C. Seminar Brussels 15–16 Oct. 1981. Editors P. Pohl & J. Leunen *Nat. Inst. Vet. Res.* 99 Groeselenberg Brussels. – [29] *Lintermans P., Muylem K. van, Kaeckenbeeck A., Pohl P.*: Enterotoxigenic *Escherichia coli* in the calf: evolution of resistance patterns. *Vlaams Diergeneesk. Tijdschr.* 50, 396–407 (1981). – [30] *Love D. N., Rose R. J., Martin I. C. A., Bailey M.*: Serum levels of amoxycillin following its oral administration to thoroughbred foals. *Eq. Vet. J.* 13, 53–55 (1981). – [31] *Love D. N., Lomas G., Bailey M., Jones R. F., Weston I.*: Characterization of strains of staphylococci from infections in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.* 22, 195–199 (1981). – [32] *Morgan R. V., Bachrach A. Jr.*: Keratoconjunctivitis sicca associated with sulfonamide therapy in dogs. *JAVMA* 180, 432–434 (1982). – [33] *Muscat G., Fargeas J.*: Considérations sur le mécanisme d'action synergique: triméthoprime sulfamides. *Approche différente. Recueil de Méd. Vét.* 157 859–872 (1981). – [34] *Naglic T., Herceg M., Hajsig D., Bambir S.*: Bacteria in equine pneumonia. *Veterinarski Arhiv* 52, 107–113 (1982). – [35] *Neugebauer J., Morant J.*: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 1983/1984, Band I + II Verlag Documed AG Basel. – [36] *Neuman M.*: Antibiotika-Kompendium. Verlag Hans Huber Bern, Stuttgart, Wien. [1981]. – [37] *Nicolet J.*: Antimikrobielle Therapie über das Futter. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 125, 185–192 (1983). – [38] *Nolte I., Weiss R., Tellhelm B.*: Vorkommen und Antibiotikaresistenz von Bakterien bei Patienten und ihrer Umgebung in einer chirurgischen Tierklinik. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 94, 61–65 (1981). – [39] *Papadopoulou C., Sarris C.*: Action of combinations of antibiotics on strains of staphylococci from cattle, sheep and goats. *Scientific Yearbook of the Veterinary Faculty, Thessaloniki* 20, 1–21 (1981). – [40] *Penseyres*

J.-H.: Empfindlichkeit und Resistenz verschiedener bakterieller Erregerspezies tierischer Herkunft gegenüber verschiedenen antimikrobiellen Substanzen. Inaug. Diss. Bern 1980. – [41] Pohl P.: Effets et conséquences de l'antibiosupplémentation sur la résistance des entérobactéries du bétail. Schweiz. Archiv Tierheilk. 125, 233–243 (1983). – [42] Raisbeck M. F., Holt G. R., Osweiler G. D.: Lincomycin-associated colitis in horses. JAVMA 179, 362–363 (1981). – [43] Rehg J. E., Yue-Shoung Lu: Clostridium difficile colitis in a rabbit following antibiotic therapy for pasteurellosis. JAVMA 179, 1296–1297 (1981). – [44] Roberts M. C., English P. B.: Antimicrobial chemotherapy in the horse. Veterinary Annual 21 29–50 (1981). – [45] Rollin R. E., Levine K., Mero K. N., Morita M., Phillips R. W.: Structural and functional changes seen in chloramphenicol-induced malabsorption in calves. Proceedings. XIIth World Congress on Diseases of Cattle, the Netherlands. Volume I. Publ. Utrecht Netherlands 1982 (247–251). – [46] Rund J.: Untersuchungen über Staphylokokken als bovine Mastitiserreger und deren Antibiotikaresistenz. Monatshefte Vet. Med. 36, 303–305 (1981). – [47] Schroeder C.: Untersuchungen über die Verträglichkeit oraler Antibiotikamedikation beim Kaninchen unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung auf die Darmflora. Inaug. Diss. Tierärztl. Hochschule Hannover (1981). – [48] Simon C., Stille W.: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis 5. Auflage Schattauer Verlag Stuttgart-New York (1982). – [49] Smith M., Gyrd-Hansen N., Rasmussen F.: Tetracycline intravenously to cattle – Cardiovascular side-effects. Nord. Vet. med. 33, 272–273 (1981). – [50] Soegaard H.: In-vitro antibiotic susceptibility of E. coli isolated from acute and chronic bovine mastitis with reference to clinical efficacy. Nord. Vet. med. 34, 248–254 (1982). – [51] Stabler S. L., Fagerberg D. J., Quarles C. L.: Effects of oral and injectable tetracyclines on bacterial drug resistance in feedlot cattle. Am. J. Vet. Res. 43, 1763–1766 (1982). – [52] Teuscher E., Lamothe P., Tellier P., Lavallee J.-C.: Une néphrose toxique chez des veaux traités par un médicament contenant des produits de dégradation des tétracyclines. Canadian Veterinary Journal 23, 327–331 (1982). – [53] Thilsted J. P., Newton W. M., Crandell R. A., Bevill R. F.: Fatal diarrhea in rabbits resulting from the feeding of antibiotic-contaminated feed. JAVMA 179, 360–362 (1981). – [54] Threlfall E. J.: Multiresistant epidemic strains of salmonella typhimurium in Britain. C.E.C. Seminar Brussels 15–16 Oct. 1981. Editors P. Pohl & J. Leunen Nat. Inst. Vet. Res. 99 Groeselenberg Brussels. – [55] Tschäpe H.: Development of trimethoprim resistance through R-plasmid. Monatshefte f. Veterinärmedizin 37, 578–580 (1982). – [56] Ungureanu C., Jordache A., Fierlinger U., Lincan C., Coman I.: Pasteurella infections in respiratory diseases of young cattle Archiva Veterinaria 15, 69–79 (1981). – [57] Ward G. S., Guiry C. C., Alexander L. L.: Tetracycline-induced anaphylactic shock in a dog. JAVMA 180, 770–771 (1982). – [58] White G., Prior S. D.: Comparative effects of oral administration of trimethoprim/sulphadiazine or oxytetracycline on the faecal flora of horses. Veterinary Record 111, 316–318 (1982). – [59] Ziv G., Wanner M., Nicolet J.: Distribution of penicillin G, dihydrostreptomycin, oxytetracycline, and chloramphenicol in serum and subcutaneous chamber fluid. J. Vet. Pharmacol. Therap. 5, 59–69 (1982). – [60] Shimizu M., Kuninori K., Sakano T., Terashima T.: Antibiotic susceptibility of Haemophilus pleuropneumoniae and Pasteurella multocida isolates from swine. Jpn. J. Vet. Sci. 44, 359–363 (1982).

### Verdankung

Allen, die die Verwirklichung dieser Arbeit ermöglicht haben, sei hier gedankt: der Firma Striker AG für die durch Satellitübertragung ermöglichte Übermittlung des Verzeichnisses der Arbeiten über dieses Thema, den Kollegen P. Pohl und M. Debackere, sowie dem Veterinär-bakteriologischen Institut, der Nutztierklinik und der Fachbereichsbibliothek der Stadt Bern für die Übermittlung verschiedener Artikel.

Herrn Professor H.J. Schatzmann sei hier ein spezieller Dank ausgesprochen für seine Ratschläge und seine Hilfe bei der Beschaffung der Literatur. Herrn Professor R. Fankhauser, Redaktor des Schweizer Archiv für Tierheilkunde, sei für seine Unterstützung und Ermutigung bei der Herausgabe unserer Arbeiten besonders gedankt.

Ich danke auch Martina Pilloud-Meyer, Dr. med., für die Hilfe bei der deutschen Fassung dieser Arbeit.