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: 126 (1984)

Artikel: Antibiotika und Chemotherapeutika in der Tierheilkunde

Autor: Pilloud, M.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-591633

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: 14.07.2025

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

Schweiz. Arch. Tierheilk. *126*, 571–587, 1984

Antibiotika und Chemotherapeutika in der Tierheilkunde[1]

1. Teil

von *M. Pilloud*[2]

Nachdem wir in unserer ersten Übersichtsarbeit (A) einige Grundsätze der Antibiotikatherapie in Erinnerung gerufen hatten, haben wir in weiteren zehn Artikeln die wichtigsten antimikrobiellen Mittel (Antiinfektiva) vorgestellt, dies entsprechend den physiko-chemischen Besonderheiten der Substanzen, die für ihre Eigenschaften verantwortlich sind.

Wir haben auf diese Weise studiert:

- das Chloramphenicol: ein nicht dissoziierter stark fettlöslicher Alkohol von relativ tiefem Molekulargewicht (I).
- die Tetrazykline: wenig dissoziierte lipophile amphotere Substanzen von mittlerem Molekulargewicht, die eine spezielle Affinität für zwei- und dreiwertige Ionen aufweisen (II).
- die Sulfonamide: fettlösliche schwache Säuren mit unterschiedlichem pKa und relativ tiefen Molekulargewichten (III).
- das Trimethoprim: eine lipophile Base von relativ tiefem Molekulargewicht mit einem pKa von 7,5 (IV).
- die Makrolide: lipophile Basen mit hohem Molekulargewicht und verschiedenem pKa (V).
- die Aminoglykoside: wasserlösliche Basen von mittlerem Molekulargewicht mit einem pKa um 8 (VI).
- verschiedene Antibiotika, die zum Teil ähnliche Besonderheiten aufweisen wie die bereits erwähnten Medikamente, darunter die Polymyxine: stark wasserlösliche Basen von einem pKa nahe bei 10 mit hohem Molekulargewicht, sowie die Lincosanide und die Synergistine, die ähnliche Eigenschaften wie die Makrolide besitzen (VII).
- die natürlichen Penicilline: Säuren mit einem pKa von 2,7, mit relativ tiefem Molekulargewicht (VIII).
- die halb-synthetischen Penicilline, darunter die Aminopenicilline, amphotere Substanzen, mit pKa von 2,7 und 7,2 und von relativ tiefem Molekulargewicht, die bei physiologischem pH als Säuren vorliegen, die Penicilline der Methicillin-Gruppe sowie andere moderne Betalaktame (IX).
- die Cephalosporine: Säuren mit verschiedenem pKa, manchmal amphotere Substanzen (Aminocephalosporine), von mittlerem Molekulargewicht (X).

Bevor wir unsere allgemeinen Schlussfolgerungen für den Gebrauch von Antibiotika und Chemotherapeutika in der Tierheilkunde ziehen wollen, Folgerungen, die der Sache gemäss nur provisorisch sein können, möchten wir kurz die entscheidenden Eigenschaften der verschiedenen Medikamente, die im Kampf gegen Infektionen angewendet werden, in Erinnerung rufen. Wir fügen dem bereits Veröffentlichten einige wichtige neue Informationen hinzu. Wir werden auch nur die Literatur erwähnen, die neue Erkenntnisse im Vergleich zu unseren vorigen Artikeln bringt.

Chloramphenicol: [I; 4, 5, 9, 20, 23, 24, 26, 28, 29, 40, 41, 45, 48, 50, 59, 60] Das Chloramphenicol ist ein stark fettlöslicher, sehr stabiler Alkohol von relativ niedrigem Molekulargewicht (ungefähr 300), der im physiologischen pH-Bereich nicht dissoziiert ist. Das Chloramphenicol kann also leicht die Lipoproteinschranken durchdringen. Es diffundiert passiv, unabhängig vom pH, in die Bakterien und in die verschiedenen Kompartimente des Organismus, auch in den Liquor cerebrospinalis und ins Kammer-

[1] Auf vielseitigen Wunsch veröffentlichen wir diese Übersicht in deutscher Sprache.

[2] Adresse: Dr. Michel Pilloud, Tierarzt, Le Chêne, CH-1170 Aubonne VD

wasser des Auges. Im Gleichgewichtszustand gleichen sich die freien Konzentrationen in den Geweben den freien Konzentrationen im Serum an (die freie Konzentration beträgt ungefähr 50% der totalen Konzentration im Serum), wie dies auch in einem experimentellen Modell gezeigt werden konnte [59]. Einzig die Konzentrationen in der Galle variieren sehr stark und können nicht vorausgesehen werden. Die Aufnahme durch den Magen-Darm-Trakt kann 80 bis 90% betragen. Es ist das Antibiotikum, das intramammär appliziert, am raschesten absorbiert wird (die Halbwertszeit beträgt ein Fünftel derjenigen des Harnstoffs). Wird das Chloramphenicol in die Milchdrüse appliziert, so ist die systemische Bioverfügbarkeit besser, als wenn eine intramuskuläre Verabreichung erfolgt [9]. Es eignet sich folglich nicht zur lokalen Anwendung im Euter. Das Chloramphenicol wird in der Leber rasch mit der Glukuronsäure konjugiert und hat je nach Tierart eine Halbwertszeit zwischen 1 und 4 Stunden. Es besteht eine Kumulationsgefahr für die aktive Substanz (verlängerte Halbwertszeit), wenn die Leberfunktion der Glukuronierung ungenügend ist, wie dies physiologischerweise der Fall ist bei der Katze und bei neugeborenen Tieren. Bei ungenügender Nierenfunktion hingegen sammelt sich das Glukuronid an.

Das Chloramphenicol wird durch resistente Bakterien der Darmflora und bei Wiederkäuern mit vollständiger Pansentätigkeit durch die Mikroflora des Pansens inaktiviert.

Trotz seines breiten Spektrums und des pH-Wirkungsbereichs, der sich von 2 bis 9 erstreckt, besitzt das Chloramphenicol nur eine mittelmässige bakteriostatische Aktivität. Die mittleren Hemmkonzentrationen der empfindlichen Keime erstrecken sich bis auf einige Ausnahmen zwischen 1 und 15 μg/ml (cf. I). Dazu einige Beispiele: Pasteurellen 0,5–1 μg/ml [60], Hämophilus pleuropneumoniae 0,8 μg/ml [60], Fusobacterium necrophorum 2 μg/ml [4], Klebsiellen 2 μg/ml, Colibacillen, Salmonellen, Staphylokokken 4–8 μg/ml [40].

Die Resistenzen gegen das Chloramphenicol [5, 20, 24, 26, 28, 29, 40, 41, 50] sind, von wenigen Ausnahmen abgesehen, relativ selten, besonders in den Ländern, in denen sein Gebrauch in der Tiermedizin seit langem verboten ist (USA). Dort stellen sie Ausnahmen dar und sind manchmal seltener als die Resistenzen gegen das Gentamicin und die Cephalosporine [5]. Bei den gram-negativen Keimen treten die Resistenzen gegen das Chloramphenicol immer als Mehrfachresistenzen auf. In Dänemark ist die Anwendung des Chloramphenicols 1979 untersagt worden. Diese Zeitspanne hat nicht genügt, die ohnehin geringe Zahl von resistenten Keimen noch weiter zu vermindern. Um die Zahl der Resistenzen gegenüber Chloramphenicol abzubauen, ist wahrscheinlich eine gleichzeitige Einschränkung oder ein Verbot von Gentamicin, der Trimethoprim + Sulfonamid-Kombination, der Aminopenicilline und auch von Neomycin und Kanamycin nötig; denn diese Antibiotika üben einen grossen Selektionsdruck auf die vielfach resistenten Plasmide aus. Keine der Colibacillen, die gegenüber dem Cotrimoxazol resistent sind, waren chloramphenicolempfindlich [40].

Die bekannten Nebenwirkungen des Chloramphenicols bei Tieren sind hauptsächlich Störungen des Blutbildes bei der Katze und tödliche Durchfälle durch Überdosierung bei oraler Eingabe (40–50 mg/kg) bei Kälbern [23, 45]. Man kann sich auch eine Ausfällung des Chloramphenicols im Urin bei hoher Dosierung vorstellen (I). Wird die

Anwendung wiederholt, so sollte man nicht vergessen, die Dosis zu reduzieren, um jeglichen gefährlichen Kumulationseffekt zu vermeiden. Die Dosierung des Chloramphenicols bewegt sich also häufig an der Grenze dessen was möglich ist; die ideale minimale Dosierung, die es braucht, um eine freie Serumkonzentration von 5 mg/l zu erhalten, entspricht bereits beinahe der maximal möglichen Dosierung. Daher rührt die limitierte Wirksamkeit auf die wenig sensiblen Keime (Colibacillen, Staphylokokken, usw.). Das Chloramphenicol ruft von allen Antibiotika am häufigsten einen Herxheimereffekt hervor [43].

Diese Besonderheiten des Chloramphenicols machen es zum am besten geeigneten Reserve-Antibiotikum. Es handelt sich um ein sehr wertvolles Antibiotikum in der Human- und Veterinärmedizin. *Deshalb ist es äusserst wichtig, dass die Praktiker jetzt, wo man von seinem eventuellen Verbot in der Tierheilkunde spricht, zeigen, dass sie fähig sind, den Gebrauch dieses Antibiotikums streng einzuschränken.*

Tetrazykline: [II; 4, 17, 26, 47, 49, 50, 51, 52, 57, 58, 59, 60] Die Tetrazykline sind je nach Derivat mehr oder weniger fettlösliche, amphotere Substanzen von einem Molekulargewicht von ungefähr 500, die als Basen in Wasser sehr wenig löslich sind. Der isoelektrische Punkt und der optimale Wirkungs-pH liegen in leicht saurem Milieu (pH 6). In diesem pH-Bereich sind die Tetrazykline am wenigsten dissoziiert. Die Tetrazykline bilden mit zwei- und dreiwertigen Kationen (besonders mit Calcium und Eisen) inaktive Komplexe (Chelate). In wässerigem Milieu sind die Tetrazykline unbeständig. Sie verlieren rasch ihre Wirksamkeit in Serumproben, die dem Licht ausgesetzt sind, was manchmal die Resultate der Untersuchungen verfälschen kann. Es ist wichtig, die Tetrazykline sorgfältig zu lagern und die Verfalldaten zu beachten, nicht nur, weil sie unwirksam werden, sondern vor allem, weil die Abbauprodukte sehr giftig sind [52].

Die Tetrazykline diffundieren gut in alle Körperkompartimente mit Ausnahme des Liquorraumes und des Augeninnern. Diese Diffusion ist begleitet von einer Retention in den Geweben, in denen die Konzentrationen etwas höher liegen, als man erwarten würde [59]. Die Tetrazykline sammeln sich in den Knochen und den Zähnen an. Die klassischen Tetrazykline werden vom Tierorganismus nur wenig oder überhaupt nicht metabolisiert und in Harn und Galle ausgeschieden (trotz hoher Konzentrationen in der Galle sind die Tetrazykline dort praktisch inaktiv!). Beim Tier beträgt die Halbwertszeit der klassischen Tetrazykline zwischen 5 und 12 Stunden. Die Resorption im Magen-Darm-Trakt ist unvollständig. Die Bioverfügbarkeit wird durch eine Dosissteigerung verschlechtert, so dass nicht notwendigerweise eine Erhöhung des Serumspiegels erreicht wird.

Die Tetrazykline haben ein sehr breites Wirkungsspektrum, aber es gibt auch viele resistente Keime. Die sensiblen Bakterien nehmen die Tetrazykline aktiv auf. Die mittleren MHK für gram− und gram+ Keime erstrecken sich etwa von 0,01 bis zu 15 µg/ml. Diejenigen für Colibacillen, Salmonellen und Klebsiellen liegen höher als 2 g/ml. Die Pasteurellen sind ungefähr im Bereich von 0,5 µg/ml empfindlich [60], Fusobacterium necrophorum bei 0,25 µg/ml [4].

Die Nebenwirkungen, deren Risiko proportional zur Dosis ansteigt, sind sehr vielfältig. Besonders zu erwähnen sind die Gefahren einer Suprainfektion und einer Dys-

enterie, die durch Clostridium difficile oder perfringens verursacht ist. Beim Pferd ist diese Darmstörung besonders schwer [58]. Die Tetrazykline sind hingegen diejenigen Antibiotika, die die Kaninchen am besten vertragen [47].

So gut die Pharmakokinetik der Tetrazykline ist, so sehr bietet bei Tieren die Applikationsart Probleme: bei oraler Verabreichung ist die Resorption ungenügend und die Störung der Darmflora am grössten, bei intramuskulärer die Bioverfügbarkeit sehr schlecht und die lokale Gewebsreizung gross, bei intravenöser treten häufig kardiovaskuläre Zwischenfälle auf. Als letzte Nebenwirkung möchten wir die Möglichkeit eines anaphylaktischen Schocks erwähnen [57].

Heutzutage sind die Tetrazykline in den meisten ihrer Anwendungsbereiche von modernen, aktiveren Antibiotika überholt worden. Die seltenen Colibacillen, Klebsiellen, Staphylokokken und Streptokokken, die neben anderen Keimen noch empfindlich sind, gehören nicht mehr zu ihren Hauptindikationen. Doch behalten diese Antibiotika ihren hohen Wert für Infektionen der Atemwege, hauptsächlich solchen, die durch Mykoplasmen und Pasteurellen verursacht werden oder bei Rickettsiosen. Die Tetrazykline sind sehr nützlich zur Beseitigung der L-Formen und der «Persisters» nach einer Therapie mit Penicillinen. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, verwendet man eine Dosierung, die der minimal notwendigen Menge entspricht.

Sulfonamide: [III; 27, 32, 33] Sulfonamide sind Säuren mit einem pKa zwischen 4,9 und 8,4. Sie haben ein Molekulargewicht von ungefähr 300. Sie sind in saurem Milieu wenig wasserlöslich. Sie sind sehr stabil und dürfen bis zu 100 °C erhitzt werden.

Die passive Gewebsverteilung ist vom pH abhängig und gehorcht dem Prinzip der nicht-ionischen Diffusion. Die Sulfonamide diffundieren ziemlich gut in den Liquor cerebrospinalis und ins Kammerwasser des Auges. Die Sulfonamide werden besonders durch Acetylierung, aber auch durch Glukuronierung (im Fall des Dimethoxins) metabolisiert. Die renale Ausscheidung, also Glomerulärfiltration, tubuläre Sekretion und Rückresorption, ist beim Tier viel schneller als beim Menschen. Beim Tier gibt es kein Langzeitsulfonamid; die längste Halbwertszeit ist diejenige des Sulfamethazin beim Schwein (16 Stunden).

Die Bindung an die Serumproteine, die vom einen Sulfonamid zum anderen sehr verschieden ist, hat eine grosse Bedeutung zur Beurteilung dieser chemotherapeutischen Substanzen beim Tier. Man muss auf die Tatsache Rücksicht nehmen, dass nur die nicht proteingebundene und nicht dissoziierte Fraktion diffundieren kann. Andererseits ist nur die dissoziierte Fraktion gegen Keime wirksam. Die Wirkungen des pKa-Unterschieds zwischen den verschiedenen Sulfonamiden (höhere Dissoziation, also bessere Aktivität der Sulfonamide mit niedrigem pKa und bessere Diffusion der Sulfonamide mit hohem pKa) heben sich gegenseitig auf; so beträgt z. B. bei allen Sulfonamiden der Spiegel der dissoziierten Substanz in Milch von einem pH von 6,8 ungefähr ein Viertel des Blutspiegels der dissoziierten Substanz.

Die Sulfonamide besitzen ein breites Wirkungsspektrum, aber ihre bakteriostatische Wirkung ist mittelmässig und tritt erst nach einer gewissen Latenzzeit ein. Die Sulfonamide wirken erstens durch kompetitive Hemmung der Paraaminobenzoesäure (PABS), wodurch die Hemmung der Dipteroat-Synthetase zustande kommt. Dieser

Wirkungsmechanismus der Sulfonamide wird in Anwesenheit von Eiter, von Sekretionen (reich an PABS) und von Anästhetika, die von PABS abstammen, verunmöglicht. Die partielle Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase ist wahrscheinlich eine zweite Wirkung der Sulfonamide, der keine Bedeutung zukommt, wenn diese Antiinfektiva allein gebraucht werden [27, 33]. Gegen Sulfonamide bestehen zahlreiche Resistenzen. Bezüglich Wirkungsspektrum und Zahl der Resistenzen bestehen leichte Unterschiede zwischen den verschiedenen Sulfonamiden [14].

Die möglichen Nebenwirkungen der Sulfonamide sind sehr verschieden; z. B. sind Sensibilisierungserscheinungen und Allergien besonders mit stark proteingebundenen Sulfonamiden bekannt. Beim Hund wird manchmal eine Keratokonjunktivitis sicca beobachtet [32]. Beim Fleischfresser ist die gefährlichste Nebenwirkung eine Ausfällung der am wenigsten löslichen Sulfonamide (z. B. Sulfathiazol, Sulfadiazin, Sulfadimidin oder Sulfaperin) im sauren Harn. Sulfonamide sind für die normale Darmflora ziemlich unschädlich. Zwischenfälle können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Sulfonamide, die in der Humanmedizin mehr oder weniger aufgegeben und durch wirksamere Antibiotika ersetzt worden sind, bleiben in der Tierheilkunde Grundmedikamente der antiinfektiösen Chemotherapie.

Trimethoprim: [IV; 18, 25, 27, 28, 33, 35, 37, 40, 41, 54] Das Trimethoprim ist eine wenig wasserlösliche Base, deren pKa nahe bei 7,5 liegt und deren Molekulargewicht ungefähr 290 ist.

Die passive Gewebsverteilung hängt vom pH ab und folgt dem Prinzip der nichtionischen Diffusion. Die freien Spiegel liegen in den sauren Kompartimenten des Organismus höher als im Blut. Die Bindung an die Serumproteine beträgt ungefähr 50%. Das Trimethoprim dringt auch in die intrazelluläre Flüssigkeit und sogar in ausreichender Weise in den Liquor cerebrospinalis ein. Das Trimethoprim wird zum Teil metabolisiert und auch durch die Nieren (Filtration und Sekretion) ausgeschieden. Beim Tier ist die Halbwertszeit sehr kurz (1 bis 4 Stunden je nach Tierart). Infolge der geringeren Metabolisierung ist die Halbwertszeit des Trimethoprims beim Neugeborenen viel länger, wie dies auch für das Chloramphenicol gilt. Die Darmresorption ist beinahe vollständig, aber das Trimethoprim wird wie das Chloramphenicol durch die Pansenflora metabolisiert und inaktiviert [37].

Das Trimethoprim wirkt durch Hemmung der Dihydrofolatreduktase bakteriostatisch auf ein breites Spektrum von Bakterien und Protozoen. Es wurde kürzlich bewiesen dass, im Gegensatz zu dem was man bisher geglaubt hat, die sequentielle Hemmung mit derjenigen der Sulfonamide für den Synergismus nicht wichtig ist und die Bakterizidie nicht erklärt. Dagegen würde die partielle Hemmung der gleichen Dihydrofolatreduktase durch die Sulfonamide nicht nur den echten Synergismus, der auch bei einer Resistenz gegen die Sulfonamide vorkommt, erklären, sondern auch die Bakterizidie [27, 33]. Wegen dieser einfachen Möglichkeit, in vitro eine Bakterizidie durch die Kombination zu erreichen, wurden Sulfonamide in der Humanmedizin fast nicht mehr allein verwendet. In der Humanmedizin hat die Kombination von Sulfonamiden mit Trimethoprim das Chloramphenicol in einem grossen Teil seiner Indikationen ersetzt.

Entgegen den ersten Erwartungen sind nach einigen Jahren Latenzzeit rasch und zahlreich Resistenzen gegen die Kombination aufgetreten. Diese werden durch Plasmide übertragen und haben also schwerwiegende Folgen. Es werden Mehrfachresistenzen gegen Sulfonamide, Tetrazykline, Streptomycin, Chloramphenicol, Kanamycin, Neomycin, Aminopenicilline und Sulfonamid + Trimethoprim beobachtet, die durch diese letzte Kombination selektioniert werden [18, 25, 27, 28, 41, 54]. Der Selektionsdruck für Resistenzzüchtung ist also äusserst gross. In der Humanmedizin wird gegenwärtig zum Verzicht auf diese Kombination geraten und man zieht es vor, das Trimethoprim allein anzuwenden, das sehr oft genauso wirksam wie die Kombination ist [27, 35]. Beim Tier vermindert zusätzlich noch die kurze Halbwertszeit des Trimethoprims den Wert der Kombination mit Sulfonamiden. Ausserdem ist der Gebrauch einer fixen Kombination mit einem 1:5 Verhältnis von Trimethoprim zum Sulfonamid ein pharmakokinetisches Problem: wenn die Dosierung nach dem Trimethoprimspiegel berechnet wird, werden Sulfadoxin, Sulfadimidin und Sulfatroxazol überdosiert, Sulfathiazol und Sulfachlorpyridazin hingegen unterdosiert (siehe auch Teil 2, Heft 12, Anwendung von fixen Kombinationen).

Damit die Selektion von Plasmiden, die Mehrfachresistenzen tragen, vermindert wird, darf die Kombination nur ausnahmsweise gebraucht werden, wenn die Keime gegen Sulfonamide und die anderen üblichen Antibiotika resistent sind. Seit in Grossbritannien Sulfonamide und Trimethoprim wieder separat und nicht mehr als Kombination verwendet werden, ist sogar die Zahl der Resistenzen gegen Sulfonamide zurückgegangen. In Grossbritannien wurde Ende der siebziger Jahre eine sehr schwere menschliche Salmonellenseuche mit mehreren Todesfällen durch den Missbrauch der Kombination von Sulfonamiden mit Trimethoprim in der Tierheilkunde verursacht [54]. Dieses Antiinfektivum darf also nie gegen eine Salmonelleninfektion bei Tieren angewendet werden. Diese Indikation muss der Humanmedizin vorbehalten bleiben.

Makrolide: [10, 11] Die Makrolide, von denen Erythromycin, Spiramycin, Tylosin und Oleandomycin genannt werden sollen, sind Basen. Ihre pKa liegen zwischen 6,6 und 8,8. Diese Antibiotika sind in undissoziiertem Zustand sehr stark fettlöslich. Das Molekulargewicht ist hoch, nämlich zwischen 700 und 920. Das optimale Wirkungs-pH liegt im alkalischen Bereich. Die Makrolide sind mehr oder weniger unstabil in saurem Milieu (Magen). Die passive Gewebsdiffusion hängt sehr stark vom pH ab. Die Makrolide häufen sich in den sauren Kompartimenten (Milch, intrazelluläre Flüssigkeit), wo sie jedoch einen Teil ihrer Wirksamkeit verlieren. Die Makrolide dringen nicht in den Liquor cerebrospinalis und den Augenbulbus ein. Sie werden nur teilweise vom Darm resorbiert. Wegen der Magensäure muss das Erythromycin als stabiler Ester (z. B. Estolat) verabreicht werden. Makrolide werden hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung abgebaut, aber auch als aktive Substanz mit der Galle (enterohepatischer Zyklus) und dem Harn ausgeschieden. Die Halbwertszeiten gehen von 1 Stunde für das Tylosin beim Schwein bis zu etwa 10 Stunden für das Spiramycin beim Rind.

Die Wirksamkeit der Makrolide ist auf wenige gram + Keime und Mykoplasmen beschränkt. In stark alkalischem Milieu können auch gewisse gram − Keime auf Erythromycin empfindlich sein. Das Erythromycin scheint jedoch in der Tierheilkunde

Uterus-Schaumstäbe Berna

für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine

Zusammensetzung
1 Tablette enthält: Tetracyclin HCl 500 mg; Trägerstoffe zur Entwicklung von Kohlensäure-Schaum q. s. ad 9,0 g.

Zur Prophylaxe und Therapie von
- Gebärmutterinfektionen nach geburtshilflichen Eingriffen
- Sectio caesarea
- Retentio secundinarum
- Prolapsus uteri
- Uterusatonie

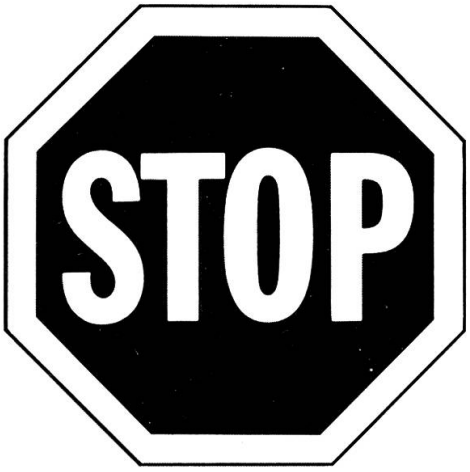
Das Breitspektrum-Antibiotikum Tetracyclin hat eine nachhaltige Wirkung auf grampositive und gramnegative Bakterien, Rickettsien, Protozoen und verschiedene Virusarten

Durch die intensive Kohlensäure-Schaumbildung wird
- die Gebärmutter mechanisch gereinigt
- das Antibiotikum gleichmässig über den Uterus verteilt
- die antibiotische Durchdringung des Gewebes gefördert
- die Uterusmuskulatur tonisiert und damit die Involution beschleunigt

Packung
Schachtel zu 8 × 3 Schaumstäbe

BERNA
SB
Präparate

Schweiz.
Serum- & Impfinstitut Bern
Veterinärmedizinische Abteilung



den neonatalen Infektionen bei Kälbern und Lämmern

SERIMMUN PLUS

schützt sie wirksam:

- Reicher Gehalt an anti-E. coli-Antikörpern gegen **Colisepsis**
- Hoher Antikörper-Titer gegen das Haft-Antigen K99. Diese Antikörper stellen einen polyvalenten Antihaftfaktor der K99 tragenden E. coli auf der Darmschleimhaut dar (Mehrheit der bei **Coli-Enterotoxämie** angetroffenen E. coli).
- Titer gegen Rota-Virus
- Optimale Zusammensetzung der Immunoglobulin-Klassen
- Sicherheit gegenüber ungenügender Kolostrum-Qualität und -Resorption mit darauf folgender **Hypogammaglobulinämie** bei Insuffizienz der Natur oder des Managements (Genetik, hormonelle Einflüsse, Jahreszeit, Alter der Muttertiere, usw.)*
- Wirkungsdauer von mehr als 10 Tagen

*s. Publikationen von Fallon; Dardillat u. coll.; Cabello u. Levieux; Frerking u. Aeikens, alle in Ann. Rech. Vet. 1978, 9

biokema

BIOKEMA AG • CH-1023 Crissier-Lausanne

Pour rester dans la course...
Um im Rennen zu bleiben...

en cas d'arthropathie du cheval
bei Gelenkerkrankungen des Pferdes

HYALOVET®
injectable 20

(20 mg/2 ml)

normalise la visco-élasticité du liquide synovial **(activité mécanique)**
normalisiert die Viskoelastizität der Synovialflüssigkeit **(mechanische Aktivität)**

active les processus de réparation tissulaire du cartilage articulaire **(activité pharmacologique)**
aktiviert die Gewebeheilungsprozesse im Gelenkknorpel **(pharmakologische Aktivität)**

permet de reprendre l'entraînement plus tôt
gestattet eine frühere Wiederaufnahme des Trainings

L'injection de HYALOVET (acide hyaluronique) dans l'articulation malade du cheval améliore les propriétés visco-élastiques de la synovie et active les processus de réparation du cartilage articulaire.

HYALOVET est indiqué pour le traitement de

- l'ostéoarthrose avec ou sans signes inflammatoires
- la synovite aiguë ou chronique
- les processus dégénératifs du cartilage articulaire
- l'ostéochondrite disséquante.

Posologie:
1 ampoule-seringue de 2 ml ou 1 flacon injectable de 2 ml par articulation.

L'injection peut être répétée après une semaine.

Dosierung:
Eine 2-ml-Spritzampulle oder ein 2-ml-Injektionsfläschchen pro Gelenk.

Die Injektion kann eine Woche später wiederholt werden.

Das Injizieren von HYALOVET (Hyaluronsäure) ins erkrankte Pferdegelenk verbessert die viskoelastischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit und aktiviert die Gewebeheilungsprozesse im Gelenkknorpel.

HYALOVET ist indiziert für

- Osteoarthrose mit oder ohne Entzündungserscheinungen
- akute oder chronische Synovitis
- degenerative Gelenkknorpelprozesse
- Osteochondrosis dissecans.

HYALOVET:
un produit suisse/
ein Schweizer Produkt

trans bussan s. a.
80, rue du Rhône
1204 Genève - Switzerland

Tel. 022 - 21 69 44

Neo-M-Salbe forte ad us. vet.

NEU!

1 Grossinjektor zu 20 g enthält:

2 Mio IE	Benzylpenicillinum procainicum
700 mg	Neomycinum (ut N. sulfuricum)
20 000 IE	Vitamin A

Das Besondere daran:

- völlig neue Salbengrundlage
- nachgewiesenermassen besonders gute Verträglichkeit
- zusätzlich Schleimhautschutz durch Vitamin A
- Gross-Injektor

Handelsformen: – Packung mit 12 Inj. zu 20 g
– Packung mit 100 Inj. zu 20 g

IKS-Nr. 45 983

Dr. E. Gräub AG, Bern Tel. 031 34 22 11

GRAEUB

Vetbed

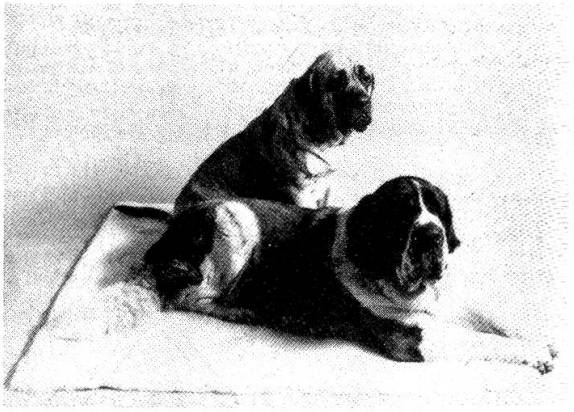
– unentbehrlich für den Tierarzt
– praktisch für den Tierhalter

– indispensable pour le vétérinaire
– pratique pour le propriétaire de l'animal

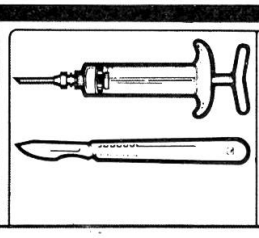
Vetbed

- wurde speziell als wärmende, weiche und komfortable Unterlage für das Tier entwickelt
- ist ein unentbehrliches Hilfsmittel in der Veterinärmedizin und Veterinärchirurgie
- ist garantiert unschädlich, bewirkt keine Allergien und Reizungen, ist gegen Bakterien- und Pilzwachstum beständig, ist nicht entzündbar
- kann in der Maschine gewaschen und gekocht werden, und zwar ohne Beeinträchtigung der Qualität, ein Autoklavieren bei 135° C während 3–5 Minuten ist möglich

Lieferbare Grössen:
38 x 48 cm, 61 x 71 cm, 61 x 91 cm, 76 x 101 cm, 91 x 137 cm



provet



Abt. Instrumente Apparate und Praxisbedarf
Dép. Instruments appareils et équipements

Permanente Ausstellung in Lyssach
Exposition permanente

034 45 40 66

weniger wirksam gegen Mykoplasmen und Pasteurellen zu sein als in der Humanmedizin. Da das Spiramycin lange nach seinem Verschwinden aus der Umgebung der Keime in den Erregern selbst enthalten bleibt, findet eine Bakteriopause statt.

Resistenzen, die mit Erythromycin rasch auftreten können, sind bei Staphylokokken noch ziemlich selten. Bei Streptokokken, die aus Mastitiden isoliert worden sind und bei Enterokokken gibt es mehrere Resistenztypen gegen Makrolide [10, 11].

Neben einer starken lokalen Reizung der Gewebe sind Störungen der Darmflora, die bei Pferd und Nager oft tödlich sind [47], die wichtigsten Nebenwirkungen der Makrolide.

Für Tierarten, die Makrolide ertragen, ist Spiramycin, dessen Pharmakokinetik abgesehen vom Problem der Rückstände die günstigste ist, die erste Alternative zu Penicillin G. Es wird gegen Infektionen angewendet, die durch gram + Keime (besonders Staphylokokken) verursacht werden, und sein Gebrauch erlaubt es, die Anwendung von Breitspektrumantibiotika zu vermeiden. Spiramycin ist ein Antiinfektivum erster Wahl, wenn man Mykoplasmen bekämpfen will. Erythromycin ist der Humanmedizin vorbehalten. Die Anwendung von Tylosin, dessen Pharmakokinetik besonders ungünstig ist, soll auf Infektionen beschränkt werden, die durch sehr sensible, gegen andere Antibiotika unempfindliche Mykoplasmen verursacht werden.

Lincosanide und Streptogramine (= Synergistine): [VII; 10, 11, 42, 53) Obwohl diese Antibiotika einen verschiedenartigen Bau haben, besitzen sie Eigentümlichkeiten, die denjenigen der Makrolide ähnlich sind. Das pH-Wirkungsoptimum der Lincosanide (Lincomycin, Clindamycin) liegt höher als 8 (wie dasjenige der Makrolide), während dasjenige der Streptogramine (Virginiamycin, Pristinamycin, Mikamycin) um 6 liegt.

Die Bakteriopause tritt auch mit Streptograminen auf. Unter den Staphylokokken sind die Resistenzen gegen Lincosanide und Synergistine selten, unter den Streptokokken dagegen häufig. Verschiedene Streptokokken können Lincomycin unwirksam machen [10, 11].

Wie die Makrolide sind Lincosanide und Streptogramine für das Pferd und Nagetiere sehr gefährlich [42, 53].

Aminoglykoside: [VI; 7, 14, 19, 38, 50, 56] Aminoglykoside sind gut wasserlösliche Basen mit einem Molekulargewicht zwischen 450 und 800. Das pKa liegt um 8. Wegen der starken Polarität diffundieren die Aminoglykoside sehr schlecht. Der Grundsatz der nicht-ionischen Diffusion wird nicht befolgt, d.h. es werden durch die pH-Unterschiede keine hohen Konzentrationen in den sauren Kompartimenten erreicht. Nur dank der grösseren Durchlässigkeit der durch die Entzündung geschädigten Gewebe kommt eine bessere Diffusion zustande. Aminoglykoside werden nur in sehr geringem Ausmass vom Darm resorbiert (etwa 5%). Sie sind nur schwach an Serumproteine gebunden. Die rasche Ausscheidung im Harn erfolgt durch glomeruläre Filtration. Rückstände bleiben jedoch sehr lange in der Niere erhalten, was die Toxizität für dieses Organ erklärt. Aminoglykoside sind auch ototoxisch. Wegen der neuromuskulären Blokkade dürfen Aminoglykoside nie intraperitoneal verabreicht werden.

Aminoglykoside wirken bakterizid gegen gram – Keime und Staphylokokken. Das Eindringen in die Keime kann durch ein Antibiotikum verbessert werden, das die

Wand der Bakterien beschädigt (z. B. Penicilline), so dass die Möglichkeit eines Synergismus besteht. Das pH-Optimum der Wirkung liegt zwischen 7,5 und 8.

Es gibt zahlreiche chromosomale Resistenzen gegen Streptomycin (und Dihydrostreptomycin), die sehr plötzlich auftreten können. Die chromosomalen Resistenzen entwickeln sich fortschreitend gegen die übrigen Aminoglykoside und mehr oder weniger rasch je nach dem Antibiotikum. Die Resistenzen sind zum Teil gekreuzt. Gegenwärtig sind die Resistenzen gegen Gentamicin, das letzte in der Tierheilkunde eingeführte Aminoglykosid, noch selten. In den Vereinigten Staaten sind sie jedoch manchmal häufiger als diejenigen gegen Chloramphenicol, das dort seit langem in der Veterinärmedizin verboten ist [5]. Es wurden letzthin bei Salmonellen Resistenzen gegen Gentamicin entdeckt, die durch Plasmide übertragen werden [19].

Wegen der äusserst hohen Toxizität der Aminoglykoside ist es oft nicht möglich, bei systemischer Anwendung mit der maximal zulässigen Dosierung Serumkonzentrationen zu erhalten oder zu erreichen, die gleich der MBK (minimale bakterizide Konzentration) oder sogar der MHK (minimale Hemmkonzentration) sind.

Neomycin sollte nie parenteral verabreicht werden. Tägliche Dosen von 4,5 mg/kg sind oft tödlich [7].

Streptomycin (Dihydrostreptomycin) ist wegen der hohen Zahl von Resistenzen und dem Vorhandensein von sichereren Antiinfektiva ein veraltetes Antibiotikum. Zur parenteralen, systemischen Anwendung gibt es noch einige seltene Indikationen wie z. B. Staphylokokkeninfektionen beim Pferd und Pasteurelleninfektionen mit empfindlichen Keimen, was allerdings heutzutage die Ausnahme ist. Streptomycine dürfen nie allein angewendet werden, sondern immer in einer Kombination, z. B. mit Penicillin G, dessen Wirksamkeit gegen die obenerwähnten Keime ungenügend ist und deshalb einen Synergismus erfordert. Die tägliche Dosis sollte 15 mg/kg nicht überschreiten. Kanamycin, das von der Humanmedizin gegenwärtig ganz aufgegeben wird, soll schweren, durch gram – Erreger oder Staphylokokken verursachten Infektionen (Septikaemien, hochakuten Mastitiden) vorbehalten werden, bis das Ergebnis des Antibiogramms bekannt ist oder wenn die Keime für weniger gefährliche Antibiotika unempfindlich sind. Der Gebrauch des Kanamycins muss sehr eingeschränkt bleiben, da Resistenzen ziemlich rasch auftreten. Die Anwendung des Gentamicins muss die Ausnahme sein und darf nur beim Pferd und Kleintier erfolgen (z. B. bei chirurgischen Infektionen). Es wäre verbrecherisch, für Schweine oder Wiederkäuer das Gentamicin zu brauchen, dessen Selektionsdruck auf Resistenzen gegenwärtig in der Veterinärmedizin der grösste bekannte ist. Gentamicin dürfte höchstens angewendet werden, wenn man den Beweis hat, dass die Keime schon gegen alle die zahlreichen Antibiotika resistent sind, die für diese Tierarten zulässig sind.

Spektinomycin: [VII] Das Spektinomycin, das mit den Aminoglykosiden verwandt ist, weist ebenfalls ein schlechtes Diffusionsvermögen auf. Es ist weniger giftig, aber auch weniger wirksam als die Aminoglykoside. Es wirkt nur bakteriostatisch; die Hemmkonzentrationen sind hoch. Resistenzen entstehen rasch. Wir sehen keine Indikation für dieses Antibiotikum in der Tierheilkunde, obwohl gelegentlich ein Synergis-

mus mit Lincosaniden vorliegt. Eine feste Verbindung mit Lincosaniden ist wegen des grossen Unterschieds in der Pharmakokinetik unangebracht.

Novobiocin: [VII] Novobiocin ist eine Säure mit einem pKa von 4,3, deren Gewebsdiffusion sehr schwach ist. Dieses Antibiotikum ist sehr stark an die Serum- und Gewebsproteine gebunden, was eine verlängerte Anwesenheit der Rückstände zur Folge hat.

Novobiocin ist sehr wirksam gegen Staphylokokken, die Resistenzen entstehen jedoch sehr plötzlich (wie für Streptomycin); es liegt das Gegenteil der Bakteriopause vor.

Dieses Antibiotikum muss mit einem anderen Antiinfektivum (z. B. Tetrazyklin) zusammen angewendet werden, um das Auftreten der Resistenzen zu verspäten.

Flavomycin: [VII; 11] Flavomycin wird als Wachstumsförderer eingesetzt. Es besitzt jedoch eine merkwürdige Besonderheit: Keime, die Plasmide tragen sind nicht resistent, sondern für Flavomycin empfindlicher als diejenigen, die kein Plasmid tragen. Es liegen jedoch Stämme vor, die für Flavomycin unempfindlich sind [11].

Polymyxine: [VII; 50] Polymyxine sind stark wasserlösliche Basen mit einem pKa gleich 10. Das Molekulargewicht liegt über 1000. Die Gewebsdiffusion ist äusserst schwach. Die pH-Unterschiede sind nicht imstande, das Antibiotikum in den sauren Kompartimenten anzureichern. Polymyxine werden nach peroraler Verabreichung nicht resorbiert. Die Halbwertszeit liegt für den Wiederkäuer zwischen 2 und 6 Stunden. Polymyxine werden mittelstark an Serumproteine gebunden.

Polymyxine wirken bakterizid, in der Art eines Detergens, auf gram − Keime wie E.coli und Pseudomonas (MHK $\leq$ 6μg/ml). Resistenzen treten sehr langsam auf. Sie sind selten bei E.coli [50]. Die Übertragung der Resistenzen durch Plasmide wurde noch nicht beobachtet und kommt sehr wahrscheinlich nicht vor. Ausserdem sind Polymyxine fähig, kleine Mengen E.coli-Endotoxine zu inaktivieren. Diese neutralisierende Wirkung ist aber wegen der grossen Endotoxinmenge in der Mastitismilch unbedeutend. Nach systemischer Verabreichung sind Polymyxine sehr stark nephrotoxisch. Die maximal zugelassenen täglichen Dosen sind sehr niedrig (7,5 mg/kg beim Wiederkäuer) und erlauben es wegen der schlechten Diffusion oft nicht, am Ort der Infektion die MHK lange zu erhalten oder auch nur zu erreichen. Polymyxine sind Antibiotika der Wahl für Infektionen des Verdauungstraktes, die durch E.coli verursacht werden (Colienterotoxaemien beim Kalb und beim Ferkel).

Die Verabreichung der Polymyxine sollte vorzugsweise peroral oder lokal erfolgen. Wegen der Nierentoxizität dieser Antibiotika bleibt die parenterale Verabreichung eine Ausnahme.

Bacitracin: [VII; 31] Wie die Polymyxine ist Bacitracin ein Polypeptid mit sehr schwacher Gewebsdiffusion. Es wirkt bakterizid auf gram + Erreger. Sein Spektrum und sein Wirkungsmechanismus sind denjenigen des Penicillin G ähnlich aber nicht gleich. Resistenzen entstehen langsam und sind selten. Beim Hund und bei der Katze findet man jedoch zahlreiche resistente Staphylokokkenstämme [31].

Wegen der sehr grossen Nephrotoxizität wird Bacitracin nie systematisch verwendet, sondern nur äusserlich lokal, intramammär oder peroral, da es bei dieser Anwendung praktisch nicht resorbiert wird.

Natürliche Penicilline: [VIII, 1, 4, 8, 12, 14, 21, 22, 26] Penicillin G und Penicillin V sind Säuren mit einem pKa von 2,7. Das Molekulargewicht liegt um 350. Als Säuren sind Penicilline sehr wenig wasserlöslich, die Na- und K-Salze hingegen sind wasserlöslich. Penicillin G ist unstabil, besonders in saurem Milieu.

Nach peroraler Verabreichung wird Penicillin G zum grössten Teil im Magen inaktiviert. Penicillin V, das den Durchgang durch den Magen erträgt, wird nur teilweise vom Darm resorbiert. Die Gewebsdiffusion folgt dem Grundsatz der nicht-ionischen Diffusion, jedoch mit einer Verzögerung, die durch die starke Dissoziation bei physiologischem pH verursacht wird. Penicillin G ist mittelstark, Penicillin V stark an die Serumproteine gebunden. Diese Bindung kann teilweise durch stark gebundene Sulfonamide abgeschwächt werden. Die Halbwertszeiten sind sehr kurz und variieren von Tierart zu Tierart zwischen einer halben und einer Stunde. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch tubuläre Filtration und kann durch kompetitiv wirkende Säuren wie Probenecid verlangsamt werden.

Penicillin G wirkt bakterizid auf eine grosse Zahl grampositiver Erreger (mit Ausnahme der Enterokokken), auf gramnegative Kokken und einige gramnegative Bazillen (Pasteurellen, Fusobacterium [4], Streptobacillus). Resistenzen kommen bei Streptokokken selten [26], bei Staphylokokken häufig vor (Penicillinase-Sekretion). Auch die Pasteurellen weisen zahlreiche Resistenzen auf [6, 14, 21].

Einzig der Penicillinasetest erlaubt es, Resistenzen bei Staphylokokken sicher zu erfassen. Oft zeigen Antibiogramme fälschlicherweise eine Empfindlichkeit für Penicillin an, weil die Penicillinaseproduktion induziert werden muss, was nicht augenblicklich geschieht [1].

Wir erwähnen hier eine neuere Entdeckung, die die Penicillinase betrifft: Im Blutserum des Rindes kommt ein Penicillinasehemmer vor, dessen Spiegel bei Mastitiden erhöht ist. Dieser Penicillinasehemmer ist an Ig G gebunden, also wahrscheinlich ein Antikörper. Dieser Hemmer könnte eine Verbesserung der Wirkung des Penicillins über die Hemmung von Penicillinase-produzierenden Staphylokokken hervorrufen [22].

Bei gemischter Flora können Penicillinase bildende, nicht pathogene Keime Penicillin unwirksam machen und so pathogene Erreger vor Penicillin schützen.

Werden die Allergien nicht berücksichtigt, so könnte man sagen, dass Penicillin G nicht toxisch ist. Dagegen ist das Procain, das in Depotpräparaten dem Penicillin beigegeben ist, besonders für Vögel gefährlich. Schwere Intoxikationen, die durch Procain verursacht werden, kommen manchmal beim Schwein vor, besonders wenn die Tiere unter Rotlauf leiden [12].

Wegen des relativ niedrigen Preises, der unermesslichen therapeutischen Breite (5000 bis 250 000 E/kg pro Tag), der schnellen bakteriziden Wirkung, des langsamen Auftretens der Resistenzen und der sehr kleinen MHK bleibt das Penicillin G ein Antibiotikum der Wahl, sowohl in der Tierheilkunde wie in der Humanmedizin. Für das Penicillin V, das weniger wirksam ist, gibt es keine Indikation bei Nutztieren.

Aminopenicilline: [IX; 13, 43, 47, 48] Aminopenicilline (Ampicillin, Amoxycillin) sind amphotere Substanzen (pKa 2,7 und 7,2). Gelöst sind sie äusserst unstabil. Einzig wasserunlösliche Trihydrate oder in vitro unwirksame Ampicillinester eignen sich zur peroralen Anwendung. Das Ampicillintrihydrat wird wenig resorbiert (weniger als 30%). Die Resorption wird noch durch die Anwesenheit von Futter vermindert. Die Gewebsdiffusion der Aminopenicilline, die 200mal weniger als Penicillin G dissoziiert sind, ist viel besser als diejenige des Penicillins G. Die Bindung an die Serumproteine ist sehr schwach (10 bis 20%). Die Halbwertszeiten sind anderthalbmal länger als diejenigen von Penicillin G.

Aminopenicilline sind weniger wirksam als Penicillin G. Dank ihrer schwächeren Dissoziation dringen sie aber leichter durch die Lipoproteine der Wand von gram – Keimen ein, weswegen sie wirksamer gegen E. coli, Salmonellen und Hämophilus sind als Penicillin G. Enterokokken sind fast immer auf Aminopenicilline empfindlich. Jedoch ist die bakterizide Wirksamkeit der Penicilline schwach, die Abtötung erfolgt langsam; eine Konzentrationserhöhung kann sogar die Wirksamkeit vermindern und eine Bakteriostase verursachen (Eagle-Effekt) [48]. Obwohl Aminoglykoside allein unwirksam gegen Enterokokken sind, wird durch die Kombination eines Aminoglykosids mit einem Penicillin ein ausgeprägter Synergismus erreicht, der eine rasche Bakterizidie zur Folge hat.

Aminopenicilline können durch Penicillinasen von gram – Erregern und von Staphylokokken zerstört werden. Die gegen Aminopenicilline unempfindlichen Keime sind durch die Übertragung von Plasmiden rasch häufig geworden. Es handelt sich um Plasmide, die gleichzeitig die Information für eine Resistenz gegen zahlreiche Antiinfektiva enthalten.

Die Nebenwirkungen der Aminopenicilline sind mannigfaltiger als diejenigen von Penicillin G. Erwähnt werden muss die sehr schwere Störung der Darmflora beim Kaninchen, die dazu führt, dass das Aminopenicillin für diese Tierart kontraindiziert ist, obwohl dieser Nebeneffekt durch Gentamicin stark herabgesetzt werden kann [13, 43, 47].

Weil genügend hohe Spiegel nur schwer durch Trihydrate erreicht und nur mühsam durch Na-Salze erhalten werden können, und weil zudem die Zahl der Resistenzen, die durch den Missbrauch dieser Antibiotika verursacht wird, eindrücklich ist, dürfen Aminopenicilline beim Nutztier nur ausnahmsweise verwendet werden. Bei Hund und Katze kann die Kombination von Aminopenicillinen mit Clavulansäure, die die Penicillinase hemmt, nützlich sein; denn es gibt nur wenige Antibiotika, die für diese Tierarten ungiftig genug sind.

Penicillinasefeste Penicilline: [IX; 1, 3, 6] Methicillin, Nafcillin[3] und Isoxazolyl-Penicilline sind Säuren von einem pKa gleich 2,7. Ihre Pharmakokinetik ist mit derjenigen

---

[3] In der Arbeit No. IX von M. Pilloud (dieses Archiv *126,* Nr. 2, Seite 72; 1984) hat sich ein Fehler eingeschlichen. In der Strukturformel des Nafcillins sollte die CH_2-Gruppe am unteren Ring gebunden sein und nicht zwischen den zwei Ringen.

von Penicillin G vergleichbar. Einzig die Bindung an die Serumproteine, mit Ausnahme derjenigen von Methicillin, ist viel stärker (70 bis 97%).

Die Penicilline der Methicillingruppe sind gegen gram + Keime wenig wirksam, gegen gram – Keime unwirksam. Die MHK liegen 10mal höher als diejenigen von Penicillin G. Resistenzen kommen bei Streptokokken manchmal vor. Der einzige Vorteil der Penicilline der Methicillingruppe ist ihre Stabilität gegenüber Beta-Laktamasen von Staphylokokken. In vitro, den Ergebnissen der Antibiogramme entsprechend, sollten Staphylokokken paradoxerweise häufiger gegen Penicilline der Methicillingruppe als gegen Ampicillin unempfindlich sein [1]. Dies ist dadurch erklärbar, dass Antibiogramme die nach einer Latenzzeit auftretende Penicillinasebildung nicht berücksichtigen. Bei parenteraler, systemischer Anwendung ist die wichtigste Nebenwirkung eine lokale Gewebsreizung, die eine Gangrän verursachen kann, dies besonders mit Dicloxacillin.

Die einzigen Indikationen der Penicilline der Methicillingruppe sind Infektionen, die durch penicillinasebildende Staphylokokken verursacht sind. Penicillinasefeste Penicilline müssen mit dem viel wirksameren Penicillin G, das sie durch kompetitive Hemmung des Enzyms beschützen, zusammen verabreicht werden. Bei akuten Mastitiden ist es von Vorteil, sie mit einem Treibmittel (Spray, grossem Volumen) anzuwenden. Bei chronischen Mastitiden erweisen sie sich als wenig wirksam (weniger als 50% Heilungen), sogar wenn sie mit einem Treibmittel zusammen verabreicht werden [3]. Selbst Konzentrationen, die zehnmal höher als die MHK liegen, sind noch unwirksam gegen intrazelluläre (phagozytierte) Keime [6]. Für die Vorbeugung der Mastitiden beim Trockenstellen ist die Verbindung mit Penicillin G unerlässlich, da auch gegen Streptokokken und Corynebacterium pyogenes ein genügender Schutz erreicht werden muss.

Cephalosporine: [X] Die Cephalosporine bilden eine Gruppe von Antibiotika, die unter sich grosse Unterschiede zeigen. Alle stammen von der 7-Aminocephalosporansäure ab, die 3 Substitutionsstellen besitzt. Die zahlreichen möglichen Substitutionen haben sehr verschiedene pharmakokinetische und antiinfektiöse Besonderheiten zur Folge. Einzig Aminocephalosporine können peroral angewendet werden.

Das Wirkungsspektrum der klassischen Cephalosporine und der Aminocephalosporine ist demjenigen der Aminopenicilline vergleichbar. Die wichtigsten Unterschiede sind die Unempfindlichkeit der Enterokokken (es gibt seltene Ausnahmen), die Empfindlichkeit der Klebsiellen (ausser resistenten Stämmen) und eine relative Stabilität gegen Penicillinasen, besonders wenn diese von Staphylokokken gebildet worden sind. Die MHK für gram + Keime liegen viel niedriger als diejenigen von gram – Keimen.

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind die Nierentoxizität des Cephaloridin und der Schmerz an der Injektionsstelle.

In der Humanmedizin sind die klassischen Cephalosporine rasch überholt worden. Gegenwärtig ist die Behandlung von Patienten, die auf Penicilline allergisch sind, ihre einzige Indikation, weil nur selten gekreuzte Allergien vorkommen.

Damit nicht die gleichen, nie mehr gutzumachenden Fehler wiederholt werden, die mit den Aminopenicillinen und der Kombination Trimethoprim + Sulfonamid be-

gangen worden sind, darf man klassische Cephalosporine nur ausnahmsweise in der Tierheilkunde anwenden. Die übrigen Cephalosporine sind verboten.

Auswahl des Antibiotikums

Die Auswahl des Antibiotikums soll nach den folgenden allgemeinen Regeln getroffen werden:

1. Zur lokalen Behandlung (Darm, Euter, Auge, Wunden usw.) sind die Desinfektionsmittel vorzuziehen.
2. Als Mittel erster Wahl werden diejenigen Antiinfektiva gebraucht, die am längsten auf dem Markt sind.
3. Vorzuziehen sind die Antibiotika mit beschränktem Spektrum, die gezielt gegen die Keime wirken, die bekämpft werden sollen.
4. Im Falle gleicher Wirksamkeit soll man dasjenige Antiinfektivum brauchen, das den kleineren Selektionsdruck für Plasmide mit Mehrfachresistenzen ausübt. Das bedeutet also:
5. Wenn immer möglich, sollte man ein Antiinfektivum vermeiden, das negativ auf die Darmflora wirkt, sofern ein gram + Keim (Streptokokken, Staphylokokken) zu bekämpfen ist. (Die Darmflora ist reich an nicht pathogenen, plasmidtragenden Keimen.)

Als Folge der Erkenntnisse der letzten Jahre muss die Auswahl, die in unserem ersten Artikel (A) aus der Humanmedizin abgeleitet wurde, modifiziert und vervollständigt werden. Die gegenwärtige Auswahl (zum systemischen, bzw. im Darm lokalen Gebrauch) lautet folgendermassen:

Tabelle 1: Auswahl des Antibiotikums zum systemischen, bzw. im Darm lokalen Gebrauch

1. Wahl	– Penicillin G, Penicillin V, Sulfonamide
2. Wahl oder besondere Indikation	– Makrolide für Staphylokokken, Mykoplasmen – Lincosanide für Staphylokokken – Methicillin* + seine Gruppe nur für penicillinasebildende Staphylokokken – Polymyxine für E.coli, Pseudomonas – Dihydrostreptomycin immer assoziiert mit Penicillin G oder Tetrakzyklin für Staphylokokken, Pasteurellen – Tetrazykline für Pasteurellen, Mykoplasmen, Rickettsien
Reserve	– Tetrazykline übrige Indikationen – Chloramphenicol
Ausnahme	– Kanamycin (parenteral), Neomycin (peroral) – Aminopenicilline – Trimethoprim* (und übrige Aminopyrimidine) allein gebraucht
Verboten	– Trimethoprim + Sulfonamide als Kombination – Gentamicin und moderne Aminoglykoside – Cephalosporine – Moderne Penicilline – Übrige Betalaktame

* fehlen in der Schweiz auf dem Markt der Veterinärmedizin

Da die Tierarten, die zur Behandlung kommen, sehr verschieden sind, muss man nicht nur die Infektionstypen und die artspezifische Pharmakokinetik in Betracht ziehen, sondern auch die anatomischen und physiologischen Besonderheiten, sowie die Nutzung des Tieres, wenn es sich um ein Nutztier handelt. Die Auswahl der Antiinfektiva, oder deren Anwendungsart, muss also gegebenenfalls noch weiter eingeschränkt werden.

Antiinfektiöse Chemotherapie beim Wiederkäuer mit vollständiger Pansentätigkeit

Diese Tierarten zeichnen sich durch folgende Besonderheiten aus: der Pansen bedeutet ein Hindernis für eine perorale Behandlung, Fleisch und Milch werden vom Menschen konsumiert, die Behandlung muss wirtschaftlich sein. Wir empfehlen folgende Auswahl der Antiinfektiva:

Tabelle 2: Auswahl der Antiinfektiva beim Wiederkäuer

1. Wahl	2. Wahl	Reserve	Ausnahme	Verboten
Penicillin G Sulfadoxin Sulfaperin Sulfamerazin Sulfadimidin- N_4-aethansulfonat (per os)	Spiramycin Lincomycin* Polymyxine Dihydro- streptomycin (+ Penicillin) Tetrazykline	Tetrazykline Chloramphenicol	Kanamycin (parenteral) Neomycin (per os)	Aminopenicilline Trimethoprim übrige Antibiotika (wie in Tabelle 1)

* fehlt in der Schweiz auf dem Markt

Folgende Substanzen sollten nicht gebraucht werden: Penicillin G-Benzathin (ungenügende Spiegel, zu lange Anwesenheit der Rückstände), Penicillin V (ohne Indikation), nicht wirtschaftliche Sulfonamide wie Sulfathiazol, Sulfachlorpyridazin, Sulfamethoxazol, Sulfadiazin, Sulfaphenazol, usw., Erythromycin (der Humanmedizin vorbehalten), Tylosin (ungünstige Pharmakokinetik), die festen Kombinationen von Dihydrostreptomycin und Penicillin (ungenügende Dosierung des Penicillins), Tetrazykline per os (Gefahr für die Pansenmikroflora), Chloramphenicol per os (Inaktivierung durch die Pansenflora). Die perorale Anwendung von Kanamycin oder Neomycin sollte wenn möglich vermieden werden (starker Selektionsdruck für Plasmide, die Mehrfachresistenzen tragen).

Folgende Substanzen sind verboten: die Aminopenicilline und das Trimethoprim + Sulfonamid, nicht nur wegen der unangemessenen Pharmakokinetik und dem zu hohen Preis, sondern vor allem wegen dem unermesslichen Selektionsdruck für resistenzentragende Plasmide. Alle übrigen modernen Antibiotika sind ebenfalls verboten (Aminoglykoside, Cephalosporine usw.) und der Humanmedizin vorbehalten.

Antiinfektiöse Chemotherapie beim nichtentwöhnten Wiederkäuer

Diese Tierarten zeichnen sich durch folgende Besonderheiten aus: die Milchfütterung, die noch nicht vollständig ausgebildete Leberfunktion, die Nutzung des Fleisches für den menschlichen Konsum.

Die Auswahl der Antibiotika ist im Prinzip die gleiche wie für die erwachsenen Wiederkäuer. Die Medikamente müssen jedoch zum Teil anders verabreicht werden:

Die Tetrazykline werden nur in Wasser und einige Stunden vor der Milchfütterung per os gegeben, oder mit einer Beigabe (z. B. EDTA), die die Chelatbildung vermeidet.

Das Chloramphenicol kann per os gegeben werden. Man muss jedoch die Tagesdosis stark reduzieren, besonders per os. So stellt 50 mg/kg pro Tag schon eine gefährliche Überdosierung dar [23, 45].

Antiinfektiöse Chemotherapie beim Schwein

Die Besonderheiten dieser Tierart sind: die Fleischproduktion für den menschlichen Konsum, die Wirtschaftlichkeit einer Behandlung, ein künstlich sehr kurzes Leben.

Die Wahl der Antiinfektiva ist die folgende:

Tabelle 3: Wahl der Antiinfektiva beim Schwein

1. Wahl	2. Wahl	Reserve	Verboten
Penicillin G Sulfadimidin	Spiramycin (Tylosin) Lincomycin Polymyxine Dihydrostreptomycin	Tetrazykline (Chloramphenicol)	alle übrigen Antiinfektiva

Die Na- und K-Salze des Penicillins G sind vorzuziehen. Vom Gebrauch von Procain-Penicillin und von den fixen Kombinationen von Dihydrostreptomycin und Penicillin, die Procain enthalten, wird wegen der Toxizität des Procains für das Schwein [12] abgeraten. Vom Gebrauch von Tylosin und von Chloramphenicol wird wegen der besonders ungünstigen Pharmakokinetik auch abgeraten. Streng verboten sind dieselben Antiinfektiva wie beim Wiederkäuer.

Antiinfektiöse Chemotherapie beim Pferd

Die Besonderheiten dieser Tierart sind die empfindliche Muskulatur, die zur Arbeit gebraucht wird, die Darmflora, die sehr leicht durch Antibiotika gefährlich gestört wird, sowie Infektionen, die meistens durch Streptokokken verursacht werden [34].

Die sehr beschränkte Auswahl der Antiinfektiva ist also die folgende (cf. 44):

Tabelle 4: Auswahl der Antiinfektiva beim Pferd

1. Wahl	2. Wahl	Reserve	Ausnahme
Penicillin G Sulfaperin Sulfadimidin Sulfamethylphenazol	Methicillin* (und seine Gruppe) Dihydrostreptomycin + Penicillin G	(Tetrazykline) (Chloramphenicol)	Trimethoprim allein Aminopenicilline Gentamicin

* fehlt in der Schweiz auf dem Markt

Die intravenösen Injektionen werden besonders empfohlen. Intramuskuläre Injektionen setzen beim Pferd Läsionen, deren Folgen schwer sind [15]. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass das Procain-Penicillin + Dihydrostreptomycin eine bedeutendere Reaktion verursachen kann als das Oxytetrazyklin [15]. Die intramuskulären Injektionen von Medikamenten, die das Gewebe angreifen, sollten vermieden werden; dazu gehören das Procain-Penicillin mit oder ohne Dihydrostreptomycin, die Sulfonamide, die Tetrazykline, usw. Wenn intramuskuläre Injektionen nötig sind, so müssen sie erfolgen, wo die Läsionen am wenigsten schwer sind, also nie in der Kruppe. (Wir ziehen subkutane Injektionen vor.)

Die Anwendung von Tetrazyklinen verursacht schwere Störungen der Darmflora: Erhöhung der Zahl der Coliformen, Bacteroïdes-Arten und Streptokokken, Auftauchen grosser Menge von Clostridium perfringens und Verschwinden von Veillonella. Man beobachtet keine derartige Veränderung beim Gebrauch von Trimethoprim + Sulfonamid [58].

Wir raten von der Verwendung von Tetrazyklinen ab, die eine schwere Störung der Darmflora bewirken, und vom Chloramphenicol, das wegen der ungünstigen Pharmakokinetik eine richtige Dosierung fast unmöglich macht.

Da bei dieser Tierart nur sehr wenige Antibiotika brauchbar sind, dürfen ausnahmsweise das Trimethoprim (allein), die Aminopenicilline (Natrium-Salze hoch dosiert, nicht das Trihydrat) [30] oder das Gentamicin gebraucht werden.

Die Makrolide und Lincosanide, die äusserst gefährlich sind [42], sowie die modernen Antibiotika sind verboten.

Antiinfektiöse Chemotherapie beim Hund

Die Besonderheiten dieser Tierart sind sehr empfindliche Nieren und ein saurer Harn.

DieWahl des Antiinfektivums soll nach Tabelle 5 erfolgen

Die Polymyxine und die Aminoglykoside, mit Ausnahme des Gentamicins, dürfen wegen der starken Nephrotoxizität nie systemisch gebraucht werden. Die Anwendung des Gentamicins muss auf gewisse chirurgische Infektionen beschränkt werden.

Das Sulfadimethoxin, das in ein lösliches Glukuronid metabolisiert wird, und das im sauren Bereich äusserst gut lösliche Sulfametrol können als Sulfonamide besonders empfohlen werden.

Die Wahl des Antiinfektivums soll wie folgt geschehen:

Tabelle 5: Wahl des Antiinfektivums beim Hund

1. Wahl	2. Wahl	Reserve	Ausnahme
Penicillin G Penicillin V Sulfadimethoxin Sulfametrol* Sulfisoxazol Sulfamethoxazol	Methicillin* und Gruppe Spiramycin Lincomycin	Tetrazykline Chloramphenicol	Aminopenicilline Trimethoprim* (allein) Gentamicin

* fehlen in der Schweiz auf dem Markt der Veterinärmedizin

Die Aminopenicilline werden im Falle einer Tetrazyklin- und Chloramphenicolresistenz ausnahmsweise gebraucht. Zur oralen Anwendung sind die in vitro unwirksamen Ampicillin-Ester (Bacampicillin usw.) vorzuziehen, da sie über eine viel bessere Resorption verfügen und einen viel geringeren Druck auf die Darmflora ausüben. Die Verbindung von Amoxycillin mit Clavulansäure darf auch gebraucht werden.

Antiinfektiöse Chemotherapie bei der Katze

Die Besonderheiten der Tierart sind die sehr empfindlichen Nieren, der saure Harn, die beschränkte Leberfunktion (nicht vorhandene Glukuronierung) und eine nur in Anwesenheit von Futter stattfindende Sekretion von Darmenzymen.

Die Wahl der Antiinfektiva soll wie beim Hund erfolgen.

Es besteht eine Überdosierungsgefahr des Sulfadimethoxins, wenn man die Behandlung wiederholt.

Die maximal zulässige tägliche Dosierung des Chloramphenicol ist 30 mg/kg. In Abwesenheit von Futter wird das Chloramphenicolpalmitat nicht gespalten, so dass das Chloramphenicol nicht resorbiert wird.

Antiinfektiöse Chemotherapie beim Nagetier

Die Besonderheiten dieser Tierarten sind die zur Hauptsache gram + Darmflora, die leicht gefährlich gestört werden kann, und ein labiles Immunsystem.

Die Wahl der Medikamente (cf. 47) beschränkt sich auf folgende Antibiotika 1. Wahl: Tetrazykline

Reserve: Erythromycin, Chloramphenicol, Sulfonamide.

Die Makrolide (mit Ausnahme des Erythromycins), die Lincosanide, die oralen Penicilline und Aminopenicilline sind tödlich [43, 53]. Im Falle von Stress oder bei gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroïden ist das Chloramphenicol gefährlich. Vom Gebrauch von Aminoglykosiden (Dihydrostreptomycin, Kanamycin) wird abgeraten (Immunosuppression).

Schluss folgt

Manuskripteingang: 20. Dezember 1983