Antimikrobielle Therapie über das Futter

Autor(en): **Nicolet, J.**

Objekttyp: **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): **125 (1983)**

PDF erstellt am: **30.04.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-589924

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.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Schweiz. Arch. Tierheilk. *125,* 185–192, 1983

Antimikrobielle Therapie über das Futter

J. Nicolet

Die Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen in therapeutisch wirksamen Konzentrationen mit dem Futter (Medizinalfutter, Medizinalmilch) ist eine besondere Applikationsform in der Chemotherapie von bakteriellen Infektionen. Mit der Industrialisierung der Tierproduktion (grosse Tierpopulationen, gehäuftes Auftreten von Respirations- resp. Magen-Darm-Erkrankungen) gewinnt der Einsatz von Medizinalfutter in der Veterinärmedizin immer mehr an Bedeutung (Massentherapie). Es sollte aber klar unterschieden werden zwischen der spezifisch therapeutischen Wirkung von Medizinalfutter und den «unspezifisch prophylaktischen Eigenschaften» von wachstumsfördernden Zusätzen (Widerstandserhöhung, Stabilisierung der Darmflora etc.). Da ein wachstumsfördernder Zusatz nie zu einem wirksamen antibakteriellen Blut- oder Gewebespiegel führt (auch nicht in erhöhten Dosen), ist sein Einsatz zur gezielten Therapie einer Infektionskrankheit absolut irrational. Das Ziel einer Chemotherapie besteht darin, einen wirksamen antimikrobiellen Spiegel am Wirkungsort zu erreichen. Zu diesem Zweck muss mindestens die Minimalhemmkonzentration (MHK) des beteiligten Infektionserregers erreicht werden (zu empfehlen ist 2- bis 4mal die MHK). Das richtige Vorgehen setzt aber eine genaue Kenntnis der Regeln der Chemotherapie voraus.

1. Grundprinzipien der antimikrobiellen Chemotherapie

– Es soll grundsätzlich keine Therapie ohne ätiologische *Diagnose* (klinische Diagnose, Verdachtsdiagnose, idealerweise bakteriologische Diagnose) durchgeführt werden.

– Alle Bakterien besitzen eine bestimmte Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika, welche in *MHK* (µg/ml) ausgedrückt wird. Man unterscheidet zwischen Eng- und Breitspektrum-Chemotherapeutika.

– Die *bakterielle Resistenz* ist weit verbreitet und entwickelt sich unter dem Selektionsdruck von Chemotherapeutika, welche in der Behandlung von Infektionskrankheiten verwendet werden.

– Für die *Dosierung* und die Wahl des *Applikationsweges* sind besondere pharmakokinetische Kenntnisse (Absorption, Distribution, Elimination, Eiweissbindung, Metabolisierung etc.) erforderlich. Von besonderer Bedeutung ist der Begriff der *Bioverfügbarkeit,* d.h. die am Wirkungsort zur Verfügung stehende Menge Aktivsubstanz.

2. Besonderheiten der peroralen Applikation

– Bei der peroralen Applikation von Chemotherapeutika sind zwei Wirkungsorte zu betrachten:

a) *lokal,* bei einer Magen-Darm-Infektion. Die per-os-Verabreichung von schwer löslichen, schlecht resorbierbaren antimikrobiellen Substanzen stellt die Therapie der Wahl dar.

b) *systemisch,* z.B. bei Atemweg-Infektionen. In diesem Fall sollen die Chemotherapeutika gut resorbierbar sein; eine unerwünschte Wirkung auf die Darmflora ist zu vermeiden.

– *Die Magenbarriere.* Durch den sauren pH der Magensekretion werden gewisse Antibiotika (Erythromycin, Penicillin G) weitgehend zerstört.

– *Pansen der Wiederkäuer.* Pharmakokinetisch handelt es sich um ein zusätzliches Kompartiment (grosses Flüssigkeitsvolumen, Reservoir-Wirkung mit verlangsamter Resorption). Der leicht *saure pH* (5,5–6,5) wirkt auf die schwachen Basen (Erythromycin, Trimethoprim) als Ionenfang und reduziert deren antibakterielle Wirkung. Die *Pansenflora* nimmt einerseits aktiv teil an der Metabolisierung von Chloramphenicol (Protozoen) und Trimethoprim. Anderseits wird diese Flora weitgehend durch Sulfonamide zerstört, was zu einer Reduktion der Zelluloseverdauung und in extremen Fällen zu schweren Intoxikationen führt. (Verwendung von Boli belastet mit Eisen; Sulfonamide werden im Netzmagen langsam freigesetzt.)

– *Darmflora und Darminhalt.* Eine direkte Wirkung der Darmflora und Darmenzyme auf die Wirksamkeit von Antibiotika wurde zwar beschrieben, ist aber bedeutungslos. Umgekehrt kann die Wirkung von Chemotherapeutika auf die Darmflora, besonders nach lange dauernden und massiven Behandlungen zu schweren Verdauungsstörungen und Mangelerscheinungen führen.

Von grosser Wichtigkeit ist die *Chelatwirkung* von Metallionen (Calcium, Magnesium), welche die Wirksamkeit von Tetrazyklinen weitgehend beeinträchtigen können.

Aufgrund dieser Überlegungen und in Anbetracht der besonderen Situation der peroralen Verabreichung soll die *Wahl der Chemotherapeutika* besonders sorgfältig getroffen werden. Grundsätzlich wird jene Substanz gewählt, welche die grösste Wirksamkeit (niedrige MHK) zeigt und die günstigsten pharmakokinetischen Eigenschaften besitzt.

3. Allgemeine Eigenschaften von antimikrobiellen Substanzen, welche in Medizinalfutter verwendet werden

β-laktam-Antibiotika

– *Benzylpenicillin (Penicillin G)*

Wirksam hauptsächlich gegen Gram-positive Bakterien. Gute Wirkung auch gegen Pasteurellen, Actinobacillus, Haemophilus. Hohe Resistenzrate gegen Staphylokokken (Penicillinase). Bei oraler Gabe wird Penicillin G zum grössten Teil durch die Magensäure zerstört. Procain-Penicillin G mit Futter gemischt durchdringt jedoch die Magen-Barriere in grossen Mengen.

– *Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)*

Säurefestes Penicillin, für orale Behandlung geeignet, in der Veterinärmedizin nicht häufig eingesetzt.

– *Ampicillin*

Halbsynthetisches Penicillin mit einem α-Aminobenzyl-Rest. Gute Säurestabilität. Breitspektrum-Penicillin auch wirksam gegen Gram-negative Bakterien. Kreuzresistenz mit Penicillin G. Einsatz bei Pneumonien, Septikaemien, Enteritiden. Gute Resorption nach oraler Gabe.

Tetrazykline

Tetracyclin (TC), Oxytetracyclin (OTC), Chlortetracyclin (CTC). Breites Wirkungsspektrum (Gram+, Gram−, inkl. Mykoplasmen und Rickettsien). Indikationen: Infektionen von Atemwegen, Harnweg, Magen-Darm-Trakt, Septikaemien, Puerperalinfektion etc.). Resistenz weitverbreitet (*S. aureus,* Enterobacteriaceae). Häufig in der Oralbehandlung: Boli, Pasten, gemischt in Futter oder Trinkwasser. Cave Pansenflora!, Darmflora! Absorptionsrate TC > OTC > CTC. Beeinträchtigung der Resorption durch Kalzium-Ionen (Chelate). Ausscheidung 75% durch Kot (nicht resorbierter Anteil + Galleausscheidung) und etwa 25% durch Harn.

Chloramphenicol

Wirkungsspektrum sehr breit. Resistenz verbreitet, besonders bei Enterobacteriaceae. Gute pharmakokinetische Eigenschaften, nach oraler Applikation rasche und vollständige Resorption. Bei Wiederkäuern Metabolisierung durch Pansenflora (nicht bei Milchfütterung). Einsatz bei Septikämien, Atemweginfektionen, Magen-Darm-Erkrankungen etc. Wegen seiner hervorragenden Eigenschaften und der Gefahr einer Ausdehnung der Resistenz sollte Chloramphenicol nur gezielt verwendet werden.

Aminoglykoside

– *Streptomycin, Dihydrostreptomycin*

Wirkungsspektrum: vor allem Gram-negative Bakterien. Resistenz sehr verbreitet (partielle Kreuzresistenz mit andern Aminoglycosiden). Nach oraler Verabreichung praktisch keine Resorption, also hauptsächlich zur Behandlung von Magen-Darm-Infektionen eingesetzt.

– *Neomycin*

Wirkungsspektrum breiter als bei Streptomycin (Anaerobier- und Streptokokken-resistent). Resistenz bei Enterobacteriaceae mässig verbreitet. Hauptindikation: orale Applikation bei Magen-Darm-Erkrankungen.

Makrolide

– *Erythromycin*

Wirkungsspektrum: hauptsächlich gegen Gram-positive Erreger und Mycoplasmen. Entwicklung einer Resistenz (partielle Kreuzresistenz zwischen allen Makroliden) möglich. Nach oraler Gabe Resorption je nach Derivat unterschiedlich; am ge-

eignetsten sind das Thiocyanat und das Laurylsulfat. Sehr gute pharmakokinetische Eigenschaften. Indikationen: Mycoplasmose (Atmungsapparat) etc.

– *Spiramycin*

Nach oraler Applikation relativ gute Resorption, aber weniger säureempfindlich als Erythromycin. Ausgesprochene Gewebeanreicherung (Gewebespiegel höher als Blutspiegel). Rückstandsproblem. Wirkungsspektrum und Indikation wie bei Erythromycin.

– *Tylosin*

Eigenschaften und Pharmakokinetik vergleichbar mit Erythromycin.

Andere Antibiotika

– *Virginiamycin*

Wirksam hauptsächlich gegen Gram-positive Bakterien, teilweise gegen Mykoplasmen. Mässige Darmresorption.

– *Polymyxine* (Polymyxin B, Colistin)

Wirksam ausschliesslich gegen Gram-negative Bakterien. Keine Resistenz bekannt bei *E. coli* und Salmonellen. Nur schlecht resorbiert im Darm.

Sulfonamide

Wirkungsspektrum: hauptsächlich gegen Gram-negative, aber auch gegen Gram-positive Bakterien. Sehr viele Derivate, die sich je nach Art der Verabreichung, Resorptionsverhalten, Bioverfügbarkeit und auch tierspezifisch voneinander unterscheiden. Kreuzresistenz (Enterobacteriaceae, Bordetella, Staphylokokken etc.) stark verbreitet.

Sehr breiter Indikationsbereich. Entwicklung von zahlreichen galenischen Formen, u.a. für orale Verabreichung (Trinkwasser, Futter, Boli). Langzeitwirkung mit langsamer Freisetzung der Wirkstoffe im Magen.

Aufgrund spezifischer pharmakokinetischer Eigenschaften (Löslichkeit, Resorption, Eiweissbindung, Verteilung, Ausscheidung) unterscheidet man zwischen Sulfonamiden mit kurzer Wirkungsdauer (rasche Resorption und Elimination), mit intermediärer Wirkungsdauer (rasche Resorption, langsame Ausscheidung), mit langer Wirkungszeit (sehr langsame Ausscheidung) und mit lokaler Wirkung (sehr schlechte Resorption). Bei Wiederkäuern sind die Unterschiede in der Ausscheidungszeit weniger signifikant. Folglich werden häufig Kombinationen von verschiedenen Sulfonamiden angewendet.

Trimethoprim (2,4-Diaminopyrimidine)

Grösseres Wirkungsspektrum (Gram-positive und Gram-negative Bakterien). Langsame Resistenzentwicklung. Rasche und vollständige Darmresorption und gute Gewebeverteilung. Bei adulten Wiederkäuern Metabolisierung in Pansen und Leber.

Sulfonamid-Trimethoprim-Kombination

Sulfonamide in optimalen Verhältnissen kombiniert mit Trimethoprim (durchschnittlich 1 T Trimethoprim und 5 T Sulfonamid) ergeben beim Menschen eine synergistische Wirkung. Beim Tier (besonders bei adulten Ruminanten) werden der unterschiedlichen pharmakokinetischen Situation wegen solche Verhältnisse kaum erreicht.

Nitrofurane

Furazolidon, Nitrofurantoin, Nitrofurazon etc.

Nitrofurane zeigen eine geringe Wasserlöslichkeit. Wirkungsspektrum relativ breit (Gram-negative Bakterien). Relativ hohe Minimalhemmkonzentrationen (MHK). Langsame Resistenzentwicklung. Rasche Eliminierung nach oraler Verabreichung. Bekannte Toxizität (hämatopoietische Organe, karzinogen?). Indikation: hauptsächlich bei Magen-Darm-Erkrankungen.

4. Kombinationstherapie

Die Mischung von zwei antibakteriellen Substanzen kann verschiedene Auswirkungen haben:

Synergismus. Die Wirksamkeit der Mischung ist im Vergleich zu Einzelkomponenten um das Vielfache erhöht. Das klassische Beispiel bildet die Kombination von Sulfonamiden mit Trimethoprim. Bei gewissen Erregern (Enterokokken, Staphylokokken) und unter definierten Umständen kann ein Synergismus mit der Kombination von zwei bakteriziden Substanzen (β-laktam und Aminoglykosiden) erreicht werden.

Antagonismus. Dieses Phänomen kann auftreten, wenn eine bakterizide Substanz (z.B. β-laktam) mit einer bakteriostatischen Substanz (z.B. Chloramphenicol oder Tetrazykline) kombiniert wird.

Additive Wirkung. Die Kombination von bakteriostatischen Substanzen wirkt meistens additiv. Sehr häufig aber wird die Wirksamkeit in solchen Kombinationen durch die Komponenten mit der niedrigsten MHK gegeben.

Physikalische Inkompatibilität. Es wurde die Tatsache beschrieben, dass die Mischung Chloramphenicol/Tetrazykline oder Sulfonamide/Makrolide eine physikalische Unverträglichkeit zeigen.

Der Einsatz einer Kombinationstherapie ist sehr verbreitet, aber nur in den folgenden Situationen besonders angezeigt:

- Ersthilfe-Behandlung ohne klare Aetiologie (Erweiterung des Wirkungsspektrums),
- Verhinderung der Entwicklung einer Resistenz gegen einen Kombinationspartner,
- gegen nachgewiesene Mischinfektionen,
- Potenzierung der Wirkung von Einzelkomponenten (Synergismus), z.B. Sulfonamide + Trimethoprim.

5. Häufigste kommerzielle Kombinationen von Medizinalfutter 1982 in der Schweiz

Die Kombinationen von Chemotherapeutika, welche zur Zeit in der Schweiz von der pharmazeutischen Industrie in Form von Medizinalfutter, Premix oder Konzentraten angeboten werden, sind nachstehend zusammengefasst. Es handelt sich meistens um Kombinationen, die aufgrund des Wirkungsspektrums und gewisser pharmakokinetischer Überlegungen, jedoch ohne experimentelle Grundlagen zusammengesetzt sind. Diese markttechnische Rationalisierung steht nicht unbedingt im Einklang mit medizinischen Überlegungen, gilt doch das Rezeptieren von Fall zu Fall in der Medizin immer noch als befriedigendste Lösung. Die Fülle von verschiedenen angebotenen Kombinationen und deren oftmals bedenkliche Dosierung verursachen grosse Unsicherheit und lassen auf eine mangelhafte Beherrschung des Gebietes schliessen.

Häufigste kommerzielle Kombinationen von Medizinalfutter 1982 in der Schweiz:

Chemotherapeutikum	*in Kombination mit*
Furazolidon	– Chlortetracyclin, Spiramycin – Spiramycin, Virginiamycin, Sulfamethoxy – Spiramycin, Virginiamycin, Chloramphenicol – Virginiamycin, Chloramphenicol – Virginiamycin, Bacitracin – Virginiamycin, Sulfamethoxy – Spiramycin, Dimetridazol – Spiramycin, Chloramphenicol, Sulfamethoxy – Oxytetracyclin, Tylosin – Neomycin
Chloramphenicol	– Spiramycin – Sulfadimidin, Neomycin – Chlortetracyclin – Framycetin – Oxytetracyclin, Formocibazol (siehe Furazolidon)
Chlortetracyclin	– Sulfadimidin, Tylosin – Spiramycin (siehe Chloramphenicol, Furazolidon)
Oxytetracyclin	(siehe Furazolidon, Chloramphenicol)
Sulfonamide	
Sulfamethoxypyridazin	(siehe Furazolidon)
Sulfadimidin	– Sulfathiazol, Trimethoprim, (s. Chlortetracyclin, Chloramphenicol)
Sulfadimethoxin	– Spiramycin (siehe Furazolidon)
Spiramycin	(siehe Furazolidon, Chlortetracyclin, Sulfonamide, Chloramphenicol)
Tylosin	(siehe Oxytetracyclin, Furazolidon, Chlortetracyclin)
Neomycin	(siehe Furazolidon, Chloramphenicol)
Dimetridazol	(siehe Spiramycin, Furazolidon)

6. Dosierung und Posologie

Ziel einer Chemotherapie ist, einen lang anhaltenden (über Tage), wirksamen antibakteriellen Spiegel zu erreichen. Da das Chemotherapeutikum bei jeder Mahlzeit aufgenommen wird, bestehen ideale Voraussetzungen für die konstante Erhaltung des Spiegels. Pharmakokinetische Studien haben aber gezeigt, dass z.B. in einer Mastgruppe bezüglich Menge und Frequenz der Futteraufnahme grosse individuelle Unterschiede auftreten. Dies hat zur Folge, dass in einer behandelten Gruppe mit ad-libitum-Fütterung (z.B. Tränkeautomaten bei Kälbern) die Blutspiegelprofile sehr unregelmässig aussehen können, d.h. Zeitintervalle mit ungenügendem Blutspiegel oder sogar Individuen, welche nicht oder kaum zu einem therapeutischen Spiegel gelangen.

7. Einfluss von pathologischen Zuständen

Es ist bekannt, dass die Bioverfügbarkeit von Chemotherapeutika durch gewisse pathologische Zustände einerseits erhöht (Niereninsuffizienz, Entzündung, Leberinsuffizienz etc.), anderseits aber auch beeinträchtigt (Ödembildung, Nekrose, Fibrose, Abszesse etc.) wird. Die perorale Chemotherapie wird durch zwei Zustände in entscheidendem Masse limitiert: die *Anorexie* (mangelhafte Aufnahme) und die *Diarrhöe* (erhöhte Absorption, aber beschleunigte Elimination).

8. Indikationen

Angesichts der Komplexität der peroralen Verabreichung von Chemotherapeutika scheinen die Indikationen für eine Antibiotika-Therapie relativ begrenzt zu sein. In erster Linie ist diese Applikationsart bei *Infektionen des Magen-Darm-Traktes* geeignet. Dank des geringen Arbeitsaufwandes ist die perorale Behandlung ferner angezeigt für die *Massentherapie* einer Tierpopulation, hauptsächlich zur Behandlung von klinisch gesunden Tieren (Inkubationszeit, Frühstadium der Krankheit) und als Unterstützung einer parenteralen Initialtherapie (Loading dose) bei erkrankten Tieren. Wichtig ist, dass die Tiere eine genügende Fresslust zeigen. Da die perorale Verabreichung von Chemotherapeutika die *bakterielle Resistenz* in der Darmflora selektiert, ist bei der Anwendung von Medizinalfutter höchste Vorsicht geboten.

Zusammenfassung

Eine rationelle antimikrobielle Chemotherapie muss aufgrund einer Diagnose durchgeführt werden. Bei der Wahl des Antibiotikums müssen dessen Wirkung (minimale Hemmkonzentration, MHK) und Bioverfügbarkeit nach Verabreichung berücksichtigt werden. Die perorale Applikation stellt verschiedene Probleme (Tagesration, Absorption, besondere Situation des Pansens). Es werden die Eigenschaften jener antimikrobiellen Substanzen beschrieben, welche laufend in Medizinalfutter verwendet werden. Kritisch besprochen wird auch die Verwendung von antimikrobiellen Kombinationspräparaten. Die Verabreichung von antimikrobiellen Chemotherapeutika mit dem Futter wird vor allem empfohlen für die Behandlung von Infektionen des Magen-Darm-Traktes und für die Massentherapie, oft zur Unterstützung einer Initialtherapie. Auf jeden Fall muss den folgenden Punkten Rechnung getragen werden:

- Der Erfolg beim kranken Tier (Anorexie, Diarrhöe) ist ungewiss.
- Die Fütterung mittels Automaten verunmöglicht eine Überprüfung der individuellen Dosierung.
- Die Bioverfügbarkeit ist je nach ausgewähltem Antibiotikum unterschiedlich (Probleme des Pansens).
- Die Selektion der bakteriellen Resistenz im Magen-Darm-Milieu wird begünstigt.

Résumé – Antibiothérapie par l'aliment

Une antibiothérapie rationnelle ne peut s'effectuer que sur la base d'un diagnostic. Pour le choix de l'antibiotique on tiendra compte de son activité (concentration inhibitrice minimale, CIM) et de sa biodisponibilité après administration. L'application par voie orale pose différents problèmes (ration journalière, absorption, situation particulière du rumen). On décrit les propriétés des substances bactériennes couramment utilisées dans les aliments médicamenteux. L'emploi de combinaisons d'antibiotiques est discutée d'une manière critique. L'antibiothérapie par l'aliment est certes recommandée pour le traitement des infections intestinales et le traitement de masse, souvent comme soutien à une thérapeutique initiale; toutefois il faut tenir compte des points suivants:
- Le succès chez l'animal malade (anorexie, diarrhé) est aléatoire.
- Le dosage individuel lors de l'alimentation à l'automate n'est pas contrôlable.
- La biodisponibilité est différente selon les antibiotiques choisis (problème du rumen).
- La sélection de la résistance bactérienne dans le milieu intestinal est favorisée.

Ausgewählte Bibliographie

Bauer F. und Seeger K.: Chemotherapie bakterieller Infektionen der Haustiere. In Handbuch der bakteriellen Infektionen der Tiere, Bd. 1, Blobel H. und Schliesser Th. (Hrsg.). G. Fischer, Stuttgart, New York (1979). – *Berner H., Grünzer W. und Groth W.:* Einsatz eines Sulfamethazin-Bolus bei Mastbullen in Stress-Situationen und bei Erkrankungen der Atemwege. Tierärztl. Umschau *36,* 613–624 (1981). – *De Backer P., Debackere M. and De Corte-Beaten K.:* Plasma levels of chloramphenicol after oral administration in calves during the first week of life. J. vet. Pharm Therap. *1,* 135–140 (1978). – *De Corte-Beaten K. and Debackere M.:* The non-absorption of chloramphenicol after oral administration in adult ruminants, a tentative explanation from in vitro studies. J. vet. Pharm. Therap. *1,* 129–134 (1978). – *Garrod L. P., Lambert H. P. and O'Grady F.:* Antibiotic and Chemotherapy, 5th edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York (1981). – *Kovacs J., Romvary A. und Horvay M. S.:* Beiträge zur Pharmakokinetik verschiedener Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen bei neugeborenen Kälbern. Acta Vet. Acad. Sci. Hung. *26,* 73–93 (1976). – *Lapka R., Urbanova Z., Kovylka B., Raskova H., Vaneck J. and Polak L.:* Pharmacokinetics of Sulfadimidine in normal and diarrheic calves. Amer. Soc. Pharm. Exp. Ther. *6,* 637–639 (1978). – *Otten H., Plempel M. und Siegenthaler W.:* Antibiotika-Fibel. Antibiotika- und Chemotherapeutika-Therapie mikrobieller Infektionen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975). – *Stegmann O.:* Faktoren einer optimalen Massentherapie. Fortschr. Vet. Med. *20,* 121–126 (1974). – *Trolldenier H.:* Antibiotika in der Veterinärmedizin. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1977). – *Wanner M., Schifferli D. und Marti A.:* Therapeutischer Antibiotika-Einsatz über den Futterautomaten beim Kalb mit Trimethoprim als Modellsubstanz. Schweiz. Arch. Tierheilk. *125,* 87–95 (1983). – *Woodbine M.:* Antibiotics and antibiosis in agriculture. Butterworths, London, Boston (1977).