

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Minimalen Hemmkonzentrationen von Baquiloprim, Trimethoprim und Sulfadimidin sowie der Baquiloprim-Sulfadimidin-Kombinationen 1+10 und 1+100 gegenüber 217 Bakterienstämmen bestimmt. Es wurden *Escherichia coli*-, *Salmonella typhimurium*-, *Klebsiella*-, *Enterobacter*-, *Proteus*-, *Staphylococcus aureus*-, *Staphylococcus hyicus*-, *Streptococcus agalactiae*-, *Streptococcus zooepidemicus*-, *Streptococcus equi*-, *Pasteurella multocida*-, *Pasteurella haemolytica*, *Actinomyces pyogenes*-, *Rhodococcus equi*-, *Listeria monocytogenes*-, *Bordetella bronchiseptica*- und *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme sowie Streptokokken der Serogruppe R in die Untersuchung miteinbezogen. Die Teststämme wurden aus Probenmaterial der Wirtstierarten Rind, Schwein und Pferd aus dem Raum Nordwestdeutschland isoliert. Die Minimale Hemmkonzentration wurde mittels Agardilutionstesten bestimmt. Als Nährboden wurde Iso-Sensitest-Agar mit Zusatz von 5 % lysiertem Pferdeblut verwendet. Durch Bestimmung der Fractional-Inhibitory-Concentration-Indices wurden die Baquiloprim-Sulfadimidin-Kombinationen auf ein synergistisches Zusammenwirken der Komponenten überprüft.

Die *Escherichia coli*- Stämme zeigten eine Resistenzquote von fast 60 % gegenüber Sulfadimidin und von fast 30 % gegenüber den Diaminopyrimidinen und den Wirkstoffkombinationen. Die Resistenzquote der *Salmonella typhimurium*-Stämme gegenüber den Diaminopyrimidinen und den Wirkstoffkombinationen lag ebenfalls bei 60 %. Gegenüber Sulfadimidin lag sie bei 80 %. Sechs der zehn *Pasteurella haemolytica*-Stämme erwiesen sich als sulfadimidinresistent. Die Minimalen Hemmkonzentrationen der Diaminopyrimidinen und der beiden Wirkstoffkombinationen gegenüber den *Pasteurella haemolytica*-Stämmen variierten stark und reichten über den gesamten verwendeten Meßbereich. Als gering empfindlich gegenüber den Diaminopyrimidinen erwiesen sich die *Bordetella bronchiseptica*-Stämme mit einer Resistenzquote von 70 % gegenüber Trimethoprim. Die Minimalen Hemmkonzentrationen der Diaminopyrimidine gegenüber den empfindlichen *Bordetella bronchiseptica*-Stämmen bewegten sich vorwiegend zwischen 4 mg/l und 8 mg/l, den beiden höchsten eingesetzten Konzentrationen. Drei von zehn *Bordetella bronchiseptica*-Stämme waren sulfadimidinresistent, die Minimalen Hemmkonzentrationen der empfindlichen Stämme lagen zwischen 2 mg/l und 16 mg/l und somit in der unteren Hälfte der eingesetzten Konzentrationen. Die *Pseudomonas*

aeruginosa-Stämme waren gänzlich unempfindlich. Resistent gegenüber Baquiloprim und Trimethoprim erwiesen sich die *Rhodococcus equi*-Stämme, die sich allerdings gegenüber beiden Baquiloprim-Sulfadimidin-Kombinationen und gegenüber Sulfadimidin als empfindlich erwiesen. Die Minimalen Hemmkonzentrationen lagen im mittleren Bereich mit Werten von 16 mg/l für Sulfadimidin, von 0,5+5 mg/l für die Kombination 1+10 und von 0,06+6,25 mg/l für die Kombination 1+100. Vierzig % der *Actinomyces pyogenes*-Stämme waren sulfadimidinresistent. Als wenig empfindlich gegenüber den Diaminopyrimidinen erwiesen sich die untersuchten *Proteus*-Stämme mit Minimalen Hemmkonzentrationen zwischen 0,5 mg/l und 2 mg/l, die somit in der oberen Hälfte des Meßbereiches lagen. Im mittleren Meßbereich lagen die Minimalen Hemmkonzentrationen für Sulfadimidin (von 8 mg/l bis 16 mg/l), für die Kombination 1+10 (von 0,06+0,63 mg/l bis 0,13+1,25 mg/l) und für die Kombination 1+100 (von 0,016+1,56 mg/l bis 0,03+3,13 mg/l). Die *Streptokokken* der Serogruppe R wiesen eine Resistenzquote von 90 % gegenüber Sulfadimidin auf. Die Minimalen Hemmkonzentrationen von Sulfadimidin gegenüber den verbleibenden grampositiven Kokken lagen mit Werten zwischen 2 mg/l und 32 mg/l im mittleren Meßbereich. Die Minimalen Hemmkonzentrationen der Diaminopyrimidine sowie der Wirkstoffkombinationen für die empfindlichen *Escherichia coli*- und *Salmonella typhimurium*-Stämme, für die *Klebsiella*-, *Enterobacter*-, *Pasteurella multocida*-, *Actinomyces pyogenes*-, *Listeria monocytogenes*-Stämme sowie für die grampositiven Kokken bewegten sich vorwiegend in der unteren Hälfte der untersuchten Konzentrationen mit Werten von 0,016 mg/l bis 0,5 mg/l für die Diaminopyrimidine, von 0,016+0,16 mg/l bis 0,25+2,5 mg/l für die Kombination 1+10 und von 0,008+0,78 mg/l bis 0,06+6,25 mg/l für die Kombination 1+100. Die Minimalen Hemmkonzentrationen von Sulfadimidin gegenüber diesen Stämmen lagen überwiegend zwischen 4 mg/l und 16 mg/l und somit im mittleren Meßbereich.

Ein synergistisches Zusammenwirken von Baquiloprim und Sulfadimidin zeigte sich vor allem gegenüber den empfindlichen *Escherichia coli*- und *Salmonella typhimurium*-Stämmen sowie gegenüber den *Klebsiella*-, *Enterobacter*- und *Proteus*-, *Rhodococcus equi*- und *Listeria monocytogenes*-Stämmen sowie den grampositiven Kokken. Dagegen zeigte sich lediglich gegenüber einem Viertel der *A. pyogenes*-Stämme ein synergistischer Effekt zwischen Baquiloprim und Sulfadimidin.

Dem Baquiloprim kann bei alleiniger Anwendung eine breite anti-

bakterielle Wirksamkeit in-vitro zugesprochen werden. Die Baquiloprim-Sulfadimidin-Kombinationen zeigten gegenüber der Hälfte aller Teststämme einen hochsynergistischen Effekt mit einer ebenfalls breiten antibakteriellen Wirksamkeit in-vitro.

5. Summary

Hans Henning Treinies

Determination of the minimum inhibitory concentration of baquilloprim and sulphadimidine tested against clinical relevant bacteria of cattle, pigs and horses and investigations of synergism of these compounds combined.

The present studies deal with the determination of the minimum inhibitory concentration of baquilloprim, trimethoprim, sulphadimidine and the baquilloprim-sulphadimidine mixtures 1+10 and 1+100 using 217 bacterial strains. The investigations included strains of *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hyicus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus zooepidemicus*, *Streptococcus equi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Actinomyces pyogenes*, *Rhodococcus equi*, *Listeria monocytogenes*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pseudomonas aeruginosa* and serogroup R streptococci. The bacterial strains were isolated from samples of cattle, pigs and horses of Northwest-Germany. The minimum inhibitory concentrations were determined by agar dilution tests. Iso-Sensitest-Agar with a 5 % lysed horse blood addition was used as culture medium. By calculating fractional inhibitory concentration indices a synergistic interaction of the baquilloprim-sulphadimidine combinations was investigated.

The strains of *Escherichia coli* showed a resistance quota of nearly 60 % to sulphadimidine and of nearly 30 % to the diaminopyrimidines and both baquilloprim-sulphadimidine mixtures. The *Salmonella typhimurium* strains showed a resistance quota of also 60 % to the diaminopyrimidines and the mixtures and of 80 % to sulphadimidine. Six out of ten *Pasteurella haemolytica* strains were sulphadimidine resistant. The minimum inhibitory concentrations of the diaminopyrimidines and both mixtures varied throughout the whole used measurement scale using *Pasteurella haemolytica* strains. The *Bordetella bronchiseptica* strains proved little susceptibility to the diaminopyrimidines with a resistance quota of 70 % to trimethoprim. The minimum inhibitory concentrations of the diaminopyrimidines varied between the highest concentrations (4 mg/l - 8 mg/l) used testing the *Bordetella bronchiseptica* strains. Three out of ten *Bordetella bronchiseptica* strains were sulphadimidine resistant. The

minimum inhibitory concentration of sulphadimidine against the susceptible strains varied inbetween the lower half of the used concentrations, from 2 mg/l to 16 mg/l. All *Pseudomonas aeruginosa* strains showed total resistance. Being resistant to baquiloprim and trimethoprim the *Rhodococcus equi* strains showed susceptibility to both baquiloprim-sulphadimidine mixtures and to sulphadimidine. The minimum inhibitory concentrations ranged in the middle with amounts of 16 mg/l for sulphadimidine, 0,5+5 mg/l for the mixture 1+10 and 0,06+6,25 mg/l for the mixture 1+100. Forty % of the *Actinomyces pyogenes* strains were resistant to sulphadimidine. Being less susceptible to the diaminopyrimidines the minimum inhibitory concentrations of the tested *Proteus* strains varied inbetween the upper half with values from 0,5 mg/l to 2 mg/l. The minimum inhibitory concentrations ranged in the middle measurement area with values from 8 mg/l to 16 mg/l using sulphadimidine, from 0,006+0,63 mg/l to 0,13+1,25 mg/l using the mixture 1+10 and from 0,016+1,56 mg/l to 0,03+3,13 mg/l using the mixture 1+100. The serogroup R streptococci showed a resistance quota of 90 % to sulphadimidine. The remaining gram-positive cocci showed minimum inhibitory concentrations of 2 mg/l to 32 mg/l thus being in the middle measurement area. The minimum inhibitory concentrations of the diaminopyrimidines and both mixtures ranged mainly inbetween the lower half of the measurement area (diaminopyrimidines: from 0,016 mg/l to 0,5 mg/l, mixture 1+10: from 0,016+0,16 mg/l to 0,25+2,5 mg/l, mixture 1+100: from 0,008+0,78 mg/l to 0,06+6,25 mg/l) tested against the susceptible *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* strains and against the *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pasteurella multocida*, *Actinomyces pyogenes*, *Listeria monocytogenes* strains and the gram-positive cocci. The minimum inhibitory concentrations of sulphadimidine tested against these strains ranged mostly from 4 mg/l to 16 mg/l thus varying in the middle area of the measurement scale used.

A synergistic interaction was shown particularly by testing baquiloprim and sulphadimidine against the susceptible *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* strains, against the *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Rhodococcus equi*, *Listeria monocytogenes* strains and the gram-positive cocci. Against one quarter only of all *Actinomyces pyogenes* strains used the baquiloprim-sulphadimidine mixtures showed synergism.

Baquiloprim used exclusively showed a high antibacterial efficiency in-vitro. The baquiloprim-sulphadimidine mixtures showed a synergistic interaction of a high degree against half of all tested strains with a high antibacterial efficiency against a braod spectrum of bacteria.