

En sammenligning af cefovecin og amoxicillin/clavulansyre ved behandling af subkutane abscesser hos katte



Hovedopgave ved fagdyrlægekursus
Ove Stengaard Frederiksberg Dyreklinik
November 2008

INDHOLDSFORTEGNELSE

SAMMENDRAG	S 1
INDLEDNING	S 1
MATERIALE OG METODE	S 2
BEHANDLING	S 3
EKSKLUSIONSKRITERIER	S 4
MIKROBIOLOGISK UNDERSØGELSE	S 4
STATISTIK	S 4
RESULTATER	S 5
DISKUSSION	S 8
KONKLUSION	S 10
REFERENCELISTE	S 11

Sammendrag

En sammenligning af cefovecin og amoxicillin/clavulansyre ved behandling af subkutane abscesser hos danske katte. I undersøgelsen indgik 29 katte. Der er foretaget bakteriologisk dyrkning af indholdet i abscesserne og lavet resistensundersøgelse af identificerede aerobe bakterier. Ejers compliance med hensyn til indgivelse af tabletter er blevet undersøgt. Der er sammenlignet bivirkninger for de to typer behandling.

Undersøgelsen viste, at der var klinisk helbredelse i 100 % af tilfældene både for behandling med cefovecin og amoxicillin/clavulansyre.

Indledning

I klinikken er hudproblemer et af de hyppigst forekommende problemer hos selskabsdyr, og for kattens vedkommende er subkutane abscesser det mest almindelige hudproblem¹. I en undersøgelse foretaget af Hill var 36 % af hudproblemer hos katte subkutane abscesser². Abscesserne opstår oftest sekundært til kattebid ved slagsmål³. Kattens bid laver et lille punktformigt hul i huden, som går dybt i det underliggende væv. Abscessen udvikles i løbet af 2 - 4 dage^{4 5}.

I abscesserne vil man typisk finde bakterier stammende fra kattens mundhuleflora³ og almindelige isolater inkluderer som den hyppigste *Pasteurella multocida*^{6 7}, men også β -haemolytisk streptokok, *Stafylokokkus* spp., *Corynebacterium* spp. og et antal af anaerobe arter, som *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Actinomyces* spp., *Peptostreptokokkus* spp., *Clostridium* spp. og *Fusobacterium* spp.^{3 4 8 9 10 11 12}.

Valget af antibiotika til behandling af disse abscesser er ofte amoxicillin, amoxicillin/clavulansyre eller et cefalosporinpræparat¹³ som for eksempel cefalexin, der er et 1.generations cefalosporin^{2 14}. Et nyere semisyntetisk cefalosporinpræparat af 3. generation cefovecin er udviklet som en vandig opløsning til subkutan injektion med en halveringstid på 166 timer. Det giver en terapeutisk koncentration i 14 dage¹⁵.

Cefovecin udviser in vitro aktivitet over for størstedelen af de aerobe og anaerobe bakterier som findes i abscesser hos katte. Der er dog ingen virkning overfor *Enterokokkus* spp.^{16 17}.

Cefalosporiner af 3.generation indeholder en β -lactamring¹⁶ som er stabil overfor penicillin β -lactamase¹⁸, ligesom clavulansyre er det^{17 19}.

Amoxicillin er et bredspektret semisyntetisk penicillin med bactericid effekt¹⁸ og i kombination med clavulansyre (Synulox®) er det virksomt over for de typiske bakterier, som findes i

kattebylder¹⁴. Der i blandt *Bacteriodes fragilis* som i en undersøgelse af Indiveri udviste stor resistens over for amoxicillin²⁰.

Dette studie omfatter effekten af behandling af subkutane abscesser hos katte med amoxicillin/clavulansyre eller cefovecin. Hypotesen er, at behandling med cefovecin vil give et ligeså godt resultat som de mere gængse behandlinger med amoxicillin eller amoxicillin/clavulansyre, der bliver brugt til behandling af subkutane abscesser hos katte^{6 13}. Resistensundersøgelse af identificerede aerobe bakterier i abscesserne vil blive beskrevet. Desuden vil bivirkninger af ordineret medicin og ejernes compliance med hensyn til indgivelse af tabletter bliver berørt.

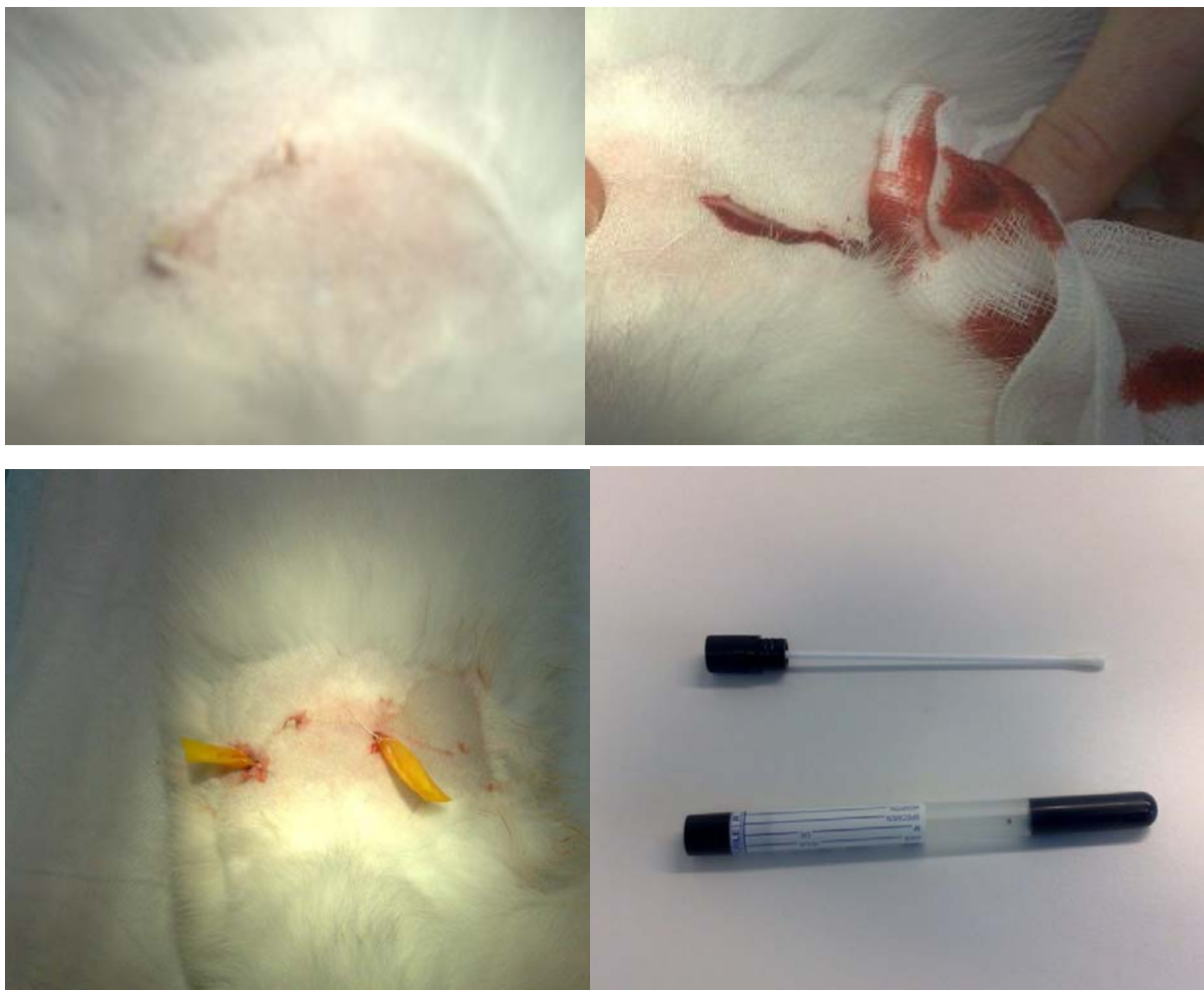
Materiale og Metode

Forsøget er designet som et parallelt behandlingsgruppestudie med to grupper.²¹

Katte med subkutane abscesser fra 2 praksis på Sjælland indgår i undersøgelsen. Alle dyrlæger fulgte samme procedurer omkring identifikation og behandling. Abscessen blev diagnosticeret ved en blød, øm fluktuerende hævelse under huden, som indeholdt pus efter spaltning af abscessen. Ejerne blev informeret om, at deres kat indgik i undersøgelsen. Der var ingen af ejerne, som ikke ønskede at lade deres kat indgå i undersøgelsen. Kattene blev vejjet, og der blev foretaget temperaturmåling ved hver undersøgelse dag 0 og dag 8 -10. Ejerne, hvis katte indgik i gruppen behandlet med tabletter, skulle udfylde et skema ved afslutning af behandlingen angående familiære forhold. Se Tabel 4.

For at vurdere katteejernes compliance blev de kontrolleret ved optælling af resterende tabletter to dage før afslutning af behandlingsforløbet. Klienterne var ikke informeret om, at de blev kontrolleret.

Kattene blev bedøvet i Zoletilblanding. Området over hævelsen blev barberet og desinficeret med sprit. Der blev incideret i abscessen, hvorefter der blev udtaget kulsvaberprøver til dyrkning hos IDEXX Vet Med Lab. Der blev foretaget både aerob og anaerob dyrkning. Abscessen blev gennemskyllet med chlorhexidin 0,05 % og der blev isat dræn, hvis muligt. Drænet blev fjernet efter 3 - 5 dage. Se Figur 1.



Figur 1. Billeder af A. byld. B. byld spaltet. C. dræn isat. D. Kulsvaber som materialet blev udtaget med.

Behandling

Kattene blev inddelt efter lodtrækning i to behandlingsgrupper. Den ene gruppe af katte blev behandlet med cefovecin foretaget som en subkutan injektion i form af Convenia® 8mg/ kg legemsvægt . Den anden gruppe af katte blev behandlet med amoxicillin/clavulansyre først som injektion med Synulox® 8,75 mg/kg legemsvægt subkutan, dernæst blev der udleveret tabletter til opfølgende peroral behandling i ti dage 12,5 mg/kg legemsvægt to gange dagligt. Ejerne skulle stå for tablet behandlingen. Begge grupper af katte blev behandlet med Metacam® inj 0,3 mg/kg legemsvægt subkutan.

Dag 0 repræsenterer første dag, hvor katten indtræder i undersøgelsen.

Dag 3-5. Kattene blev kontrolleret og et eventuel dræn blev fjernet.

Dag 8-10. Kattene blev kontrolleret en sidste gang i klinikken, hvor effekten af behandlingen blev evalueret.

Eksklusionskriterier

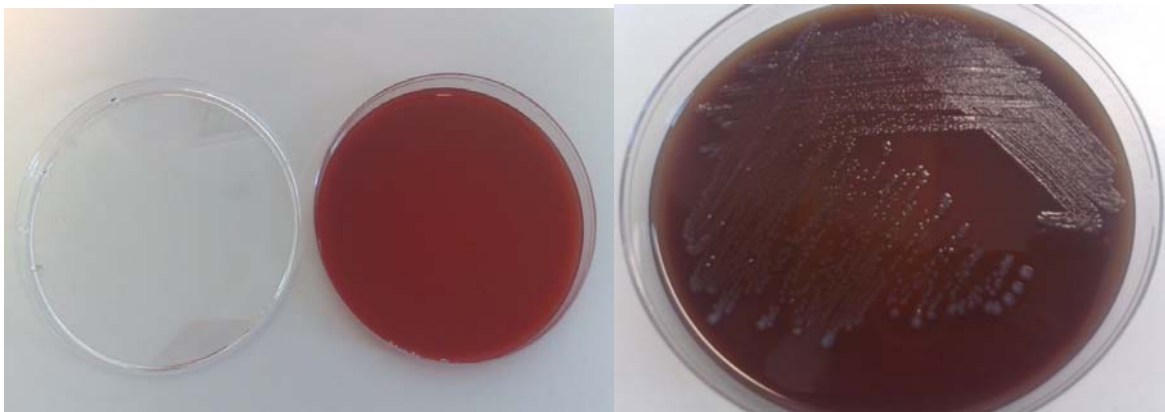
Kattene måtte ikke have fået antibiotika i 14 dage før behandlingen, korttids steroidbehandling i 10 dage før eller depot steroidbehandling de sidste 30 dage før behandling af abscessen. Der måtte ikke bruges topikal medicin. Ligeledes blev katte som ikke blev evalueret to gange efter første behandling udelukket, hvilket skete for en kat i denne undersøgelse.

Mikrobiologisk undersøgelse

Dyrkningen blev foretaget på IDEXX Vet Med Lab ved en aerob og anaerob dyrkning. Den aerobe dyrkning blev foretaget ved udstrykning af kulsvaberprøven på MacConkey-II-agar og Trypticase-soya-agar tilsat 5 % fåreblod (TS-blodagar) og inkuberet i varmeskab ved 37° C. For TS-blodagaren de første 24 timer ved tilføjelse af 7 % CO₂. Der blev foretaget aflæsning efter 24 og 48 timer. Der blev foretaget resistens undersøgelse for cefovecin og amoxicillin/clavulansyre af de bakterier, der blev identificeret ved den aerobe dyrkning²². Figur 2.

Ved den anaerobe dyrkning blev der strøget ud på en Schädler-agar indeholdende vitamin K1 og 5 % fåreblod og inkuberet ved 37° C i 72 timer. Der blev ikke lavet resistensundersøgelse af identificerede anaerobe bakterier, da IDEXX Vet Med Lab ikke kunne udføre dette.

Svaberprøverne blev sat til opformering af bakterier i en hjerne-hjerte-bouillon ved 37° C, og der blev foretaget genudsæd, hvis der ikke var vækst ved første dyrkning.



Figur 2 A. Blodagarplade. B. Blodagarplade med *Pasteurella multocida*.

Statistik

Effekten samt bivirkningerne af de to behandlinger sammenlignes. Materialet er analyseret ved

de statistiske analyser χ^2 og t-test²³ med signifikansgrænse på 95 % niveau ($p < 0,05$). Desuden undersøges ejernes compliance med hensyn til indgivelse af tabletter til kattene.

Resultater

Kattene var 3,9 år i gennemsnit med en variation fra 7 måneder op til 12 år.

Der blev behandlet 14 katte med cefovecin og 14 katte med amoxicillin/clavulansyre.

Fordelingen på køn og alder fremgår af Tabel 1.

Tabel 1. Katte i studiet. N = 28.

	Cefovecin	Amoxicillin/clavulansyre
Antal katte	14	14
Ren race	2	2
Alm. huskat	12	12
Han intakt	3	2
Han kastreret	5	10
Hun intakt	0	1
Hun steriliseret	6	1
Alder år	0,6 – 12	1 – 8,4
½1 Gennemsnit alder år	4,8	3,4

De subkutane bylders placering fordelte sig med 16 tilfælde på forparten (forben, hoved, hals og bryst) og 12 tilfælde på bagparten (bagben, hale, lænd).

Ved undersøgelsen på 10. dagen var alle 28 katte klinisk raske.

Der blev isoleret aerobe bakterier i 21 prøver svarende til 75 % af tilfældene og anaerobe bakterier i 12 prøver svarende til 43 % af tilfældene og ingen vækst i 5 prøver svarende til 18 %.

Den hyppigste isoleret bakterie var *Pasteurella multocida* i 14 prøver. Figur 2b. Derudover blev isoleret *Streptokokkus canis*, *Stafylokokkus aureus*, *Pantoea agglomeans*. Af anaerobe bakterier blev der isoleret *Fusobacterium species*, *F. necroforum*, *F. nucleatum*, *Clostridium bif fermentans*, *Prevotella melaninogenica*, *Peptostreptokokkus anaerobius*, *Prevotella (Bacteroides oralis)*, *Porfyromonas asaccharolyticus*, *P. endodontalis*, *Actinomyces meyeri* og *Bifidobacterium adolescentis*.

De fundne aerobe bakterier var alle følsomme for cefovecin og amoxicillin/clavulansyre. To af tre *Stafylokokkus aureus* isolater var resistente for penicillin og amoxicillin. Tabel 2.

Tabel 2. Identificerede bakterie isolater samt antibiotika følsomhed af identificerede aerobe bakterier.

	Antal Isolater	Følsom for		
		Cefovecin	Amoxicillin/ Clavulansyre	Penicillin
Aerobe				
<i>Pasteurella multocida</i>	14	14/14	14/14	Ikke undersøgt
<i>Streptokokkus canis</i>	3	3/3	3/3	3/3
<i>Stafylokokkus aureus</i>	3	3/3	3/3	1/3
<i>Stafylokokkus</i> sp(koag neg)	1	1/1	1/1	1/1
<i>Pantoea</i> (enterobacter) <i>agglomeans</i>	1	1/1	1/1	1/1
Anaerobe				
<i>Fusobacterium</i> species	4			
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	2			
<i>Fusobacterium necroforum</i>	1			
<i>Peptostreptokokkus anaerobius</i>	3			
<i>Prevotella</i> (<i>Bacteroides oralis</i>)	2			
<i>Clostridium Bifermentans</i>	1			
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1			
<i>Porfyromonas asaccharolyticus</i>	1			
<i>Porfyromonas endodontalis</i>	1			
<i>Actinomyces meyeri</i>	1			
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1			

Undersøgelsen af kattenes temperatur viste en temperaturstigning på grund af infektionstilstanden til 39,2° C i gennemsnit. Temperaturen faldt mest på de 10 dage for gruppen behandlet med cefovecin 1,10° C mod 0,59° C for gruppen behandlet med amoxicillin/clavulansyre. Resultatet er signifikant ved en t-test $t = 2,10$; $P < 0,05$.

Den gennemsnitlige vægt hos kattene er steget henholdsvis 140 gram for gruppen behandlet med cefovecin og 110 gram for gruppen behandlet med amoxicillin/clavulansyre, hvilket ikke er signifikant forskelligt $t = 0,31$; $P > 0,05$.

Der blev fundet bivirkning hos fem katte, der blev behandlet med amoxicillin/clavulansyre. Fem katte fik diarre, hvoraf to katte havde nedsat appetit og en kat desuden opkast. I gruppen

behandlet med cefovecin fandtes bivirkninger hos to katte. Disse fik diarree og den ene kat desuden nedsat appetit. Se Tabel 3. Forekomsten af bivirkninger er ikke signifikant forskellige for de to grupper.. $\chi^2 = 2,40$; $P > 0,05$.

Tabel 3. Registrerede bivirkninger under forsøget. En kat kan have flere symptomer samtidigt. N = 28.

	Cefovecin	Amoxicillin/clavulansyre
Reaktion på injektionssted	0/14	0/14
Diarree	2/14	5/14
Opkast	0/14	1/14
Savlen	0/14	0/14
Nedsat appetit	1/14	2/14

Undersøgelse af klient compliance viste, at 4 ud af 14 tilfælde (29 %) blev der ikke brugt det forventede antal tabletter, som ejerne var blevet instrueret i at anvende. Resultatet for mangelfuld compliance på 29 % er ikke signifikant $\chi^2 = 2,63$; $P > 0,05$. Af Tabel 4 kan ses, at de fire klienter, som ikke har givet tabletterne efter forskriften, alle er under 35 år.

Tolv ud af 14 klienter angav, at det ikke havde været svært at give deres kat tabletter.

Tabel 4. Compliance for tabletindgivelse.

	Ja	Nej
Brugt forventet antal tabletter	10/14	4/14
Mand	3/4	1/4
Kvinde	6/8	2/8
Både mand og kvinde	1/2	1/2
Alder år under 35	3/7	4/7
Alder år over 35	7/7	0/7
Enlig	0	0
Samboende	10/14	4/14
Hjemmeboende børn	7/10	3/10
Flere dyr i husstanden	5/7	2/7
Besvær med at give tabletter til katten	2/14	12/14

Diskussion

Compliance i forhold til medicin defineres som det omfang, hvormed ejerne overholder instruktionerne fra dyrlægen om den ordinerede medicin til deres dyr²⁴. Det er vigtigt at ejerne overholder en af dyrlægen foreskrevet behandling, da patientens mulighed for helbredelse ellers forværres²⁵. En for tidlig afbrydelse af behandling kan forårsage recidiv, øgede omkostninger til medicin og dyrlæge besøg²⁵. En ejers manglende compliance kan forårsage overvejelse af en given medicins effektivitet, for lav dosis eller forkert diagnose, resulterende i øget medicinforbrug eller udskrivelse af mere bredspektret medicin²⁵. Nedsat compliance kan føre til akkumulation af ubrugt medicin i hjemmet, med risiko for senere upassende brug og udvikling af resistente bakterier²⁵. I en human undersøgelse fra 1994 fandtes, at behandling af *M. tuberculosis* førte til signifikant reduktion i hyppigheden af medicinresistens og recidiv hvis personerne blev observeret, mens de indtog deres medicin²⁶.

Til måling af ejernes compliance kan bruges forskellige metoder. Elektronisk monitorering giver oftest det mest nøjagtigt svar. Tælling af piller inden afslutning af behandlingsperioden er bedre end efter afslutning af perioden, og det dårligste resultat fås, hvis ejerne selv skal evaluere deres egen compliance ved spørgsmål²⁷.

I en undersøgelse udført på hunde viser ejernes compliance sig at være bedre, hvis piller ordineres to gange dagligt frem for tre gange dagligt²⁵. I flere undersøgelser ligger ejernes compliance for 100 % brug af tabletter varierende fra 27 %²⁸ over 34 %²⁵, 41 %²⁹ til 44 %²⁴, men sænkes compliancegrænsen til 80-90 % brug af forventet tabletter, øges resultatet for ejernes compliance til 82 %²⁵, 88 %²⁴, 91 %²⁷. Hvilken klinisk relevans de manglende 10 til 20 % af dosis har for helbredelsen er afhængig af, hvilken sygdom der behandles og foreskrevet medikament²⁵.

Der er tilsyneladende ingen rapporter om ejeres compliance angående medicin til katte⁸. Ifølge Stegemann må det antages, at compliance for kattepatienter ligger lavere end hundepatienter, idet det er sværere at give katte tabletter end hunde⁸.

I denne undersøgelse mente kun 14 % af klienterne, at det havde været svært at give katten tabletter, og ejernes compliance er på 71 %, hvilket er højere end andre studier^{24 25 28 29}.

Klienterne er i dette forsøg blevet kontrolleret ved optælling af overskydende tabletter to dage før afslutning af behandlingsforløbet²⁷, da det ville give det mest pålidelige resultat i denne undersøgelse. Forsøgsmaterialet er ikke stort nok, hvilket bevirker at resultatet for mangelfuld compliance på 29 % ikke er signifikant. Af undersøgelsen kunne det tyde på, at personer under

35 år ikke i samme udstrækning som personer over 35 år fuldfører en behandling efter forskrifterne. Undersøgelsen har ikke kunne give en forklaring på dette, da eventuelle andre stress faktorer, som hjemmeboende børn eller flere husdyr i husstanden, ikke har påvirket compliance i negativ retning i disse grupper.

Af forebyggende indgreb kan kastration af hankatte eller hormonbehandling af disse med progesteron være en fordel for at undgå slagsmål og dermed abscesser^{1 6}. Kastration resulterer i nedsat aggressivitet og mindre omstrejfen af hankattene i 80 -90 % af tilfældene¹. I denne undersøgelse var 15 af 28 katte kastrerede hankatte og kun 5 hankatte ikke neutraliseret. Grunden til det høje antal af kastrerede hankatte i denne undersøgelse er formentlig, at de klienter, der indgår i undersøgelsen, selv har henvendt sig til klinikken, og derfor er villige til at ofre penge på behandling af deres katte. Klienter, der er villige til at ofre penge på behandling af deres katte i dette område af landet vil ofte få dem kastreret som unge. Andelen af kastrerede hankatte med abscesser vil derfor i denne undersøgelse formentligt være overrepræsenterede.

I tilfælde af recidiverende eller ikke helende abscesser kan dette skyldes mangelfuld immunrespons som ved FeLV eller FIV-infektioner, andre infektioner som svampe, parasitter, actinomyces eller neoplasier som lymfosarcom og pladecellecarcinom¹.

I undersøgelsen fandtes stafylokokinfektioner i fire tilfælde, heraf var to isolater resistente for penicillin og amoxicillin men ikke for cefovecin eller amoxicillin/clavulansyre Methicillinresistente Stafylokker (MRSA). (Methicillin er et semisyntetisk penicillin virksom for β -lactamase-positive *stafylokokkus aureus*). Methicillinresistensen er normalt forårsaget af et mecA-gen. Et penicillin-bindende- protein PBP2a som er tydeligt i bakteriecellevæggen er kode for mecA. PBP2a har lav affinitet for alle β -lactam antibiotika, hvilket bevirker, at bakterier indeholdende PBP2a er upåvirkelig for methicillin³⁰. Idet MecA-genet er fundet både hos koagulase-negative og koagulase-positive stafylokokker, er methicillinresistens ikke kun begrænset til *stafylokokkus aureus*, men også andre stafylokok-typer³⁰. Hvis fremtidige undersøgelser med et større patientmateriale, viser samme resultat som denne undersøgelse, tyder det på, at der er udviklet penicillin og amoxicillinresistente stafylokokker i et større omfang.

Det er beskrevet, at hunde og katte kan virke som reservoir og overføre MRSA til mennesker^{30 31}.

I en engelsk undersøgelse af 187 stafylokok isolater var alle isolater følsomme for amoxicillin/clavulansyre og cefalexin, mens 18 isolater var resistente overfor et antibiotika og to af isolaterne var resistente overfor mere end to undersøgte antibiotika³¹.

Konklusion

I undersøgelsen faldt temperaturen mest på de 10 dage for gruppen behandlet med cefovecin, mens der ikke var signifikant forskel på vægtforøgelsen de to grupper imellem.

Brug af cefovecin til behandling af subkutane abscesser hos katte kan være et alternativ til den mere gængse behandling med amoxicillin^{6 13}, da der ikke er fundet resistens over for nogle af de identificerede bakterier for cefovecin, men to tilfælde af *stafylokokkus aureus* resistent over for amoxicillin. Alle katte behandlet med cefovecin er blevet klinisk raske ligesom kattene, der blev behandlet med amoxicillin/clavulansyre. Der blev ikke fundet flere bivirkninger ved brug af cefovecin i forhold til amoxicillin/clavulansyre behandlede katte. To tilfælde i cefovecingruppen og fem i amoxicilin/clavulansyregruppen. Forsøgsgrupperne er dog for små til at kunne påpege en reel forskel. For klienter, der har svært ved at give deres kat tabletter, kan en injektion af cefovecin med 14 dages virkning være et godt alternativ til en opfølgende tabletbehandling med amoxicillin/clavulansyre.

Jeg vil gerne takke Orion Pharma for økonomisk støtte til at få foretaget dyrkninger fra abscesserne. En tak til dyrlæge Margit Andreasen fra Orion Pharma, dyrlæge Signe Stige Hansen fra IDEXX Vet.Med.Lap Aps og studerende Ditlev Hinnerskov fra DTU for hjælp med diverse problemer undervejs. Desuden en tak til personalet på Frederiksberg Dyreklinik for tålmodig assistance.

Referenceliste

-
- ¹ Scott,D.W. : Feline dermatology 1900-1978: a monograph. Journal of the American Animal Hospital Association 1980, 16,331-442.
- ² Hill,P.B., Lo,A., Eden,C.A., Huntley,S., Morey,V., Ramsey,S., Richardson,C., Smith,D.J., Sutton,C., Taylor,M.D., Thorpe,E., Tidmarsh,R. & Williams,V.: Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. Veterinary Record 2006, 158, 533-539.
- ³ Scott,D.W., Miller,W.H. & Griffin, C.E.: Bacterial skin disease. In: Muller and Kirk`s Small Animal Dermatology. 6th edn. Ed W. Muller. W.B. Saunders, Philadelphia, PA. USA. 2001, pp 274-335.
- ⁴ Matousek,J.L.: Infectious Skin Diseases. Chapter 84 In: Handbook of small animal practice. 4th edn. Rhea V. Morgan, Ronald M. Bright, Margarat S. Swartout. W.B. Saunders Philadelphia, Pa, USA 2003, pp 842-857
- ⁵ Shearer,D.H. :BSAVA manual of mall animal dermatology editors: Aiden P. Foster and Carol Foil. Quedgeley British Small Animal Veterinary Association cop 2003, pp78-79.
- ⁶ Rosser,E.J., Ihrke, Jr. & Ihrke, P.J.:Infectious skin diseases Bacterial Diseases. In Feline medicine edn. Paul w Pratt, Santa Barbara, Calif. American Veterinary Publications 1983, pp562-566
- ⁷ Hoshuyama,S, Kanoë, M., Aminoto,A.:Isolation of Obligate and Facultative Anaerobic Bacteria from Feline Subcutaneous Abscesses. Journal of veterinary medical science 1996, 58 (3), 273-274.
- ⁸ Stegmann,M.R., Sherington,J., & Passmore,C.: The efficacy and safety of cefovecin in the treatment of feline abscesses and infected wounds. Journal of Small Animal Practice 2007, 12, 683-689.
- ⁹ Jang,S.S., Brehner,J.E., Dabaco,L.A. & Hirsh, D.C.: Organismes isolated from dogs and cats with anaerobic infections and susceptibility to selected antimicrobial agents. Journal of the American Veterinary Medicical Association 1997, 210, 1610-1614.
- ¹⁰ Dow,S.W., Jones, R.L. Adney, W.S.: Anaerobic Bacterial infections and response to treatment in dogs and cats: 36 cases (1983-1985) Journal of the American Veterinary Medical Association 1986, 189 (8), 930-934
- ¹¹ Berg,J.N., Fales,W.H. & Scanlan, C.M.: Occurrence of anaerobic bacteria in diseases of the dog and cat. American Journal of Veterinary Research 1979,40, 876-881.
- ¹² Igimi,S, Atobe,H., Tohya,Y., Inoue,A., Takahashi,E. & Konishi. Characterization of the most frequently encountered Staphylococcus sp. In cats. Vetrinay Microbiology 1994, 39, 255-260.
- ¹³ Holst,E., Rolluf,J., & Miorner,H,: In vitro activities of cafcanel and some other cephalosporins against Pasteurella multocida. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1989,33, 2142-2143.
- ¹⁴ White,S.: Systemic treatment of bacterial skin infections of dogs and cats. Vetrinary dermatology 1996,7, 133-143.
- ¹⁵ Stegmann,M.R., Sherington, J., Coati, N., Brown,S.A. & Blanchflower,S.: Pharmacokinetics of cefovecin in cats. Journal of Veterinary Pharmacologyand Therapeutics 2006, 29,413-524.
- ¹⁶ Stegmann,M.R., Passmore, C. A., Sherington, J., Lindemann, C.J., Papp,G., Weigel,D.J. & Skogerboe,T.L.: Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extended-spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2006, 50 ,2286-2292.
- ¹⁷ Hornish,R.E. & Kotarski,S.F.: Cephalosporins in Veterinary Medicine –Ceftiofur use in Food Animals. Current Topics in Meicinal Chemistry 2002,2, 717-731.
- ¹⁸ Demain, A.L. & Elander, R.P.: The β -lactam antibiotics: past,present, and future 1999, 75 ,5-19.
- ¹⁹ Schwarz,S. & Noble,W.C.: Aspects of bacterial resistance to antimicrobials used in veterinary dermatological practice 1999, 10, 163-176.
- ²⁰ Indiveri,M.C. & Hirsh,D.C.: Clavulanic acid-potentiated activity of amoxicillin against Bacteroides fragilis. American Journal of Veterinary Research. 1985, 46 (10), 2007-2009
- ²¹ EMEA. Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP). Guideline on Statistical Principles for Veterinary Clinical Trials. EMEA/CVMP/816/00-FINAL.<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/ewp/081600en.pdf> 2001
- ²² Standard operative procedure (SOP) for bacteriological handling : Standardarbeitsanweisung Kultivierung von Tupferproben zum Nachweis pathogener Bakterien und zum Nachweis von Hefen in VM Proben. IDEXX Vet Med Labor 2005 version C
- ²³ Houe H., Agger J.F. & Nielsen S.S.: En hurtig-guide til test af hypoteser fra praksis Vetrinær Epidemiologi 2006
- ²⁴ Grave,K & Tanem,H.: Compliance with short term oral antibacterial drug treatment in dogs. Journal of Small Animal Practice 1999, 40 (4), 158-162.
- ²⁵ Barter,L.S., Watson,A.D. & Maddison,J.E.: Owner compliance with short term antimicrobial medication in dogs. Australian Veterinary Journal 1996, 74 , 277-280.

-
- ²⁶ Weis,S.E., Slocum,P.C., Blais, F.X., King,B., Nunn,M., Matney,G.B., Gomez,E. & Foresman,B.H.: The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *The New England Journal of Medicine* 1994, 330 (17), 1179-11184.
- ²⁷ Adams,V., Campbell,J., Waldner,C., Dowling,P. & Shmon,C.: Evaluation of client compliance with short-term administration of antimicrobials to dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005, 226 (4), 567-574.
- ²⁸ Bomzon,L.: Short-term antimicrobial therapy – a pilot compliance study using ampicillin in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 1978, 19, 697- 700.
- ²⁹ Amberg-Alraun,A., Thiele,S., Thiele, S, & Kietzmann,M.: Untersuchung zur Tierhalter-Compliance in der Kleintierpraxis 2004, 49 (6), 359-366.
- ³⁰ Duquette,R.A. & Nuttall,T.J.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dogs and cats: an emerging problem ?. *Journal of Small Animal Practice* 2004, 45, 591-597.
- ³¹ Patel, A.,Lloyd,D.H. & Lamport,A.I.: Antimicrobial resistance of feline staphylococci in south-eastern England. *Veterinary Dermatology* 1999, 10 ,163-176.