

# Die Behandlung von chronisch-subklinischen Staphylokokkenmastitiden beim laktierenden Rind durch die Verabreichung von hohen Spiramycindosen

Autor(en): **Schällibaum, M. / Nicolet, J. / Bosson, J.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **123 (1981)**

PDF erstellt am: **25.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592079>

## **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.

Schweiz. Arch. Tierheilk. 123, 277–292, 1981

Aus der Eigenössischen Forschungsanstalt für Milchwirtschaft  
(Direktor: Prof. B. Blanc) und  
aus dem Veterinär-bakteriologischen Institut der Universität Bern

## **Die Behandlung von chronisch-subklinischen Staphylokokkenmastitiden beim laktierenden Rind durch die Verabreichung von hohen Spiramycindosen**

von M. Schällibaum<sup>1</sup>, J. Nicolet und J. Bosson

### **Einleitung**

Die durch *Staphylococcus aureus* verursachten chronisch-subklinischen Mastitiden beim Rind haben in den letzten Jahren stark an Bedeutung zugenommen. Sie machen in vielen Ländern den grössten Anteil der Euterinfektionen aus und stellen ohne Zweifel das vordringlichste Mastitisproblem dar (Glawischnig et al., 1968; Gedek, 1972). Die wirtschaftlichen Schäden, die durch diese Euterinfektion verursacht werden, sind hinlänglich bekannt (Baumgartner, 1970; Neumeister, 1970; Reichmuth et al., 1970).

Bei der Bekämpfung der Staphylokokkenmastitis spielt die Antibiotikatherapie – neben den übrigen Massnahmen, wie Verbesserung der Melkhygiene, Optimierung der Melktechnik, prophylaktische Zitzendesinfektion nach dem Melken und Ausmerzungen unheilbar kranker Tiere – eine wichtige Rolle.

Die Behandlung der chronischen Staphylokokkenmastitis während der Laktation ist problematisch und führt sehr oft nicht zum erwünschten Erfolg. Die Angaben in der Literatur über die Heilerfolgsquoten sind unterschiedlich und variieren zwischen 25 bis 30 Prozent (Postle und Natzke, 1974; Newbold, 1974; Davis et al., 1975; Wilson et al., 1972). Die Erfolgsaussichten sind bei der Behandlung während der Trockenzeit deutlich besser (Schalm und Ormsbee, 1949; Jackson, 1971; Neumeister et al., 1973).

Dodd und Griffin (1975) zeigten in einer dreijährigen Untersuchung an 30 Herden, dass 61 Prozent der *S.aureus* Infektionen auf die Behandlung mit Cloxacillin während der Trockenzeit ansprachen. Die Behandlung während der Laktation mit dem gleichen Medikament erbrachte eine Erfolgsquote von nur 26 Prozent.

Trotz dieser ungünstigen Voraussetzungen ist der Tierarzt in gewissen Fällen, meistens im Zusammenhang mit der Sanierung von Problembeständen, vor das Problem gestellt, Staphylokokkenmastitiden noch während der Laktation zu behandeln. Dies trifft insbesondere für schweizerische Verhältnisse zu, wo die Milch im Rahmen der Qualitätsbezahlung unter anderem auf den Zellgehalt untersucht wird und der wiederholt positive Laugentest für den Milchproduzenten empfindliche Milchpreisabzüge, im Extremfall sogar die Milchlieferungssperre zur Folge haben kann.

---

<sup>1</sup> Adresse: Eidg. Forschungsanstalt für Milchwirtschaft, CH-3097 Liebefeld-Bern

Neben den echten Resistenzproblemen steht die in vitro-Empfindlichkeit von euterpathogenen Staphylokokken gegenüber einer Reihe von Antibiotika in einem äußerst ungünstigen Verhältnis zur unzureichenden in vivo-Wirkung. Diese Tatsache kann teilweise durch die spezifischen pathologisch-anatomischen Veränderungen erklärt werden, die mit der Staphylokokkenmastitis einhergehen. Es handelt sich dabei vor allem um abgekapselte Infektionsherde, die teilweise disseminiert im Interstitium des Eutergewebes liegen und die bei der Behandlung vom Wirkstoff nicht oder nur in ungenügenden Konzentrationen erreicht werden (*Pattison, 1958; Anderson, 1979*).

Spiramycin gehört zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika und ist eine Mischung von drei organischen Basen mit ähnlichen chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften. Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Spiramycin ist mit demjenigen des Penicillins vergleichbar, erfasst darüber hinaus aber auch gewisse Penicillin-resistente Mikroorganismen (*Pinnert-Sindico, 1955; Sous, 1958; Sutherland, 1962*).

In verschiedenen experimentellen Arbeiten wurde gezeigt, dass Spiramycin nach parenteraler Verabreichung ähnliche Serumkonzentrationen erreicht wie z. B. Penicillin, im Gewebe jedoch in Konzentrationen nachgewiesen werden kann, die die Serumkonzentration um ein Vielfaches übersteigen (*Sutherland, 1962; Eidus, 1962; Greenberg, 1960*).

Pharmakokinetische Studien an laktierenden Kühen und kleinen Ruminanten haben gezeigt, dass das Spiramycin eine hohe Affinität zum Eutergewebe aufweist und in der Milch über längere Zeit in therapeutisch wirksamen Konzentrationen vorkommt (*Ziv, 1974; Szokolay, 1968*).

Die günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften und die gute Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken sind ohne Zweifel wichtige theoretische Voraussetzungen, die für den Einsatz von Spiramycin bei der Behandlung der chronischen Staphylokokkenmastitis sprechen.

In der vorliegenden Arbeit, die sich in zwei Teile gliedert, versuchten wir folgende Fragen abzuklären:

Teil I:

- Ausscheidung von Spiramycin mit der Milch nach verschiedener Applikationsart (intramammär, intramuskulär, Kombination der beiden), verschiedener Dosierung und verschiedenen Behandlungsschemas
- Euterreizung nach intramammärer Spiramycin Infusion

Teil II:

- Wirksamkeit von Spiramycin bei der Behandlung von chronischen *S. aureus*-Mastitiden

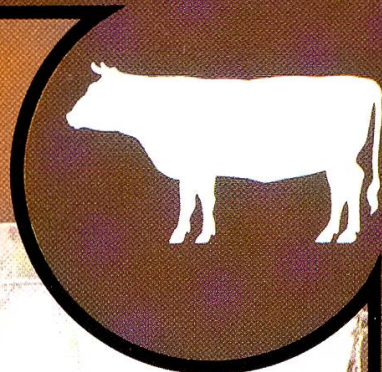
## Material und Methoden

### Teil I

#### Versuchstiere

Für die Ausscheidungsstudien und die Untersuchungen über die Euterreizung von Spiramycin wurden 11 anstaltseigene Simmentaler Kühe verwendet. Angaben über Alter, Laktationsnummer,





Grafik + Foto Urs Waldvogel



MEDISOL  
Zitzentauchen

MEDISEC  
Trockenstellen

IKS-registriert

# MEDIVET

Von Tierärzten für Tierärzte

6301 Zug/Steinhausen  
Telefon 042/411522





Grafik + Foto Urs Waldvogel

IKS-registriert

# MEDI VET

Von Tierärzten für Tierärzte

6301 Zug/Steinhausen  
Telefon 042/4115 22



Laktationsmonat, Körpergewicht, Milchleistung und Eutergesundheit sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Versuchstiere

Kuh Nr.	Lakt. Nr.	Lakt. Monat	Körpergewicht (kg)	Tagesmilchleistung (kg)	Schalmttest				Bakt. Befund
					HL	HR	VL	VR	
1	3	4	601	16,4	-	-	-	-	negativ
2	2	5	625	17,0	-	-	-	-	negativ
3	1	3	596	18,5	-	-	-	-	negativ
4	4	7	620	10,6	-	-	-	-	negativ
5	6	8	615	15,3	-	-	-	-	negativ
6	4	3	598	6,1	-	+	-	-	*andere Staphylokokken <sup>1</sup>
7	4	6	600	17,0	+++*	-	+++*	-	* <i>S. aureus</i>
8	6	5	610	18,0	-	+++*	-	+++*	* <i>S. aureus</i>
9	4	5	675	10,8	-	-	-	-	negativ
10	3	8	600	18,6	+	+++*	+++*	-	* <i>S. aureus</i>
11	3	7	625	10,5	-	+	+++*	-	* <i>S. aureus</i>

<sup>1</sup> *S. epidermidis* und andere, nicht weiterdifferenzierte, Micrococcaceen.

### Behandlungsschema

Für die Untersuchungen über das Ausscheidungsverhalten von Spiramycin wurden drei verschiedene Applikationsarten gewählt:

- intramammär
- intramuskulär
- Kombination (intramuskulär-intramammär)

#### Intramammäre Behandlung

Kuh Nr.	Dosierung (mg Spiramycin pro Infusion)			Vierteil			
	Zeit 0	24 h	48 h	HL	HR	VL	VR
1	250	-	250	T	R	T	0
2	500	-	500	T	R	T	0
3	500	500	500	T	R	T	0

T: behandelt R: Infusion von 10 ml steriler Ringerlösung 0: keine Behandlung

#### Intramuskuläre Behandlung

Kuh Nr.	Dosierung (mg Spiramycin/kg Körpergewicht)			
	Zeit 0	24 h	48 h	72 h
4	15	-	15	-
5 + 6	15	-	-	15
7 + 8	15	7,5	7,5	-



*Kombinierte Behandlung*

Kuh Nr.	INTRAMUSKULÄR (mg Spiramycin/kg Körpergewicht)					INTRAMAMMÄR (mg Spiramycin/Infusion)				behandelte Viertel
	Zeit 0	12 h	24 h	36 h	48 h	Zeit 0	12 h	36 h	48 h	
9	15	–	–	–	15	250	–	–	250	HL, HR
10	15	–	–	7,5	–	500	–	500	–	HL, HR, VL, VR
11	15	–	–	–	7,5	500	–	–	500	HL, HR, VL, VR

Die intramuskulären Injektionen wurden jeweils auf 2 verschiedene Stellen in der Glutealmuskulatur verteilt.

Die Behandlungen erfolgten jeweils im Anschluss an das Melken.

**Medikamente**

Intramammäre Behandlung: Spiramycin-Adipat, 5% Injektionslösung (Suanovil 5, SPECIA)  
Biologischer Titer: 5%

Intramuskuläre Behandlung: Spiramycin-Adipat, 20% Injektionslösung (Suanovil 20, SPECIA)  
Biologischer Titer: 19,6%

**Probefassungen**

Im Abstand von 12 Stunden wurden von allen Kühen unmittelbar vor dem Melken Viertelmilchproben gefasst.

*Teil II**Tiermaterial*

Insgesamt wurden 70 Kühe mit chronisch-subklinischen Staphylokokkenmastitiden behandelt. Die Mastitisfälle wurden uns von praktizierenden Tierärzten der Region Bern und Fribourg zugewiesen. Den beteiligten Tierärzten möchten wir an dieser Stelle für die Überlassung der Fälle bestens danken. Alle Tiere hatten eine Vorgeschichte von chronischer Staphylokokkenmastitis.

**Probefassungen**

Zehn Tage und unmittelbar vor der Behandlung wurden Viertelmilchproben für die bakteriologische und cytologische Untersuchung gefasst. Die Behandlungskontrollen erfolgten jeweils 10, 20 und 27 Tage nach der letzten Behandlung.

Ein Viertel wurde als infiziert betrachtet, wenn aus beiden aufeinanderfolgenden Proben der gleiche Erreger isoliert werden konnte und die Zellzahlen deutlich erhöht waren (mehr als 500000 pro ml).

Eine Mastitis galt als abgeheilt, wenn die Milchproben steril waren und weniger als 500000 Zellen pro ml enthielten.

**Therapieplan**

Alle Kühe wurden jeweils unmittelbar nach dem Melken behandelt. Es wurden die gleichen Medikamente verwendet wie in Teil I.

Gruppe A: Anzahl Tiere: 10 Anzahl Viertel: 15  
Therapie: 3 × 500 mg Spiramycin (Suanovil 5%) *intramammär* im Abstand von 24 Std.

- Gruppe B: Anzahl Tiere: 12 Anzahl Viertel: 18  
Therapie:  $2 \times 15$  mg Spiramycin (Suanovil 20%)/kg Körpergewicht *intramuskulär* im Abstand von 72 Std.
- Gruppe C: Anzahl Tiere: 25 Anzahl Viertel: 32  
Therapie:  $2 \times 15$  mg Spiramycin (Suanovil 20%)/kg Körpergewicht *intramuskulär* im Abstand von 36 Std. und  $3 \times 500$  mg Spiramycin (Suanovil 5%) *intramammär* im Abstand von 24 Std.
- Gruppe D: Anzahl Tiere: 23 Anzahl Viertel: 35  
Therapie: 15 mg/7,5 mg Spiramycin (Suanovil 20%)/kg Körpergewicht *intramuskulär* im Abstand von 24 Std. und  $2 \times 500$  mg Spiramycin (Suanovil 5%) *intramammär* im Abstand von 24 Std.

### Laboruntersuchungen

#### Bakteriologie

0,1 ml Milch wurden auf Schafblutagar (5%) ausgestrichen und während 18–24 Stunden bei 37 °C inkubiert.

*S.aureus* wurde aufgrund der Kolonief orm, Hämoly sinproduktion (alpha, beta) und der Koagulaseproduktion identifiziert.

Von allen isolierten *S.aureus*-Stämmen wurde die minimale Hemmkonzentration (MHK) für Spiramycin bestimmt.

#### Zellzahlbestimmung

Mikroskopische Auszählung der somatischen Zellen (Methode nach *Breed*).

#### Spiramycinnachweis

Der quantitative Spiramycinnachweis in Milch wurde biologisch mit dem Agardiffusionstest («cylinder-cup» Methode) durchgeführt. Als Teststamm wurde *Sarcina lutea* (ATCC 9341) verwendet (*Videau*, 1976; *Arret*, 1971).

Die Nachweisgrenze für Spiramycin in der Milch liegt für diese Methode bei 0,1 µg/ml.

### Resultate

#### Teil I

Aus redaktionellen Gründen mussten die Resultate über das Ausscheidungsverhalten von Spiramycin mit der Milch und die zellulären Reaktionen der behandelten Viertel zusammengefasst werden. Interessenten können eine ausführliche Dokumentation bei untenstehender Adresse beziehen<sup>2</sup>.

#### *Ausscheidung von Spiramycin mit der Milch nach intramammärer Applikation*

Das Ausscheidungsverhalten von Spiramycin mit der Milch nach intramammärer Infusion ist in der Abbildung 1 dargestellt.

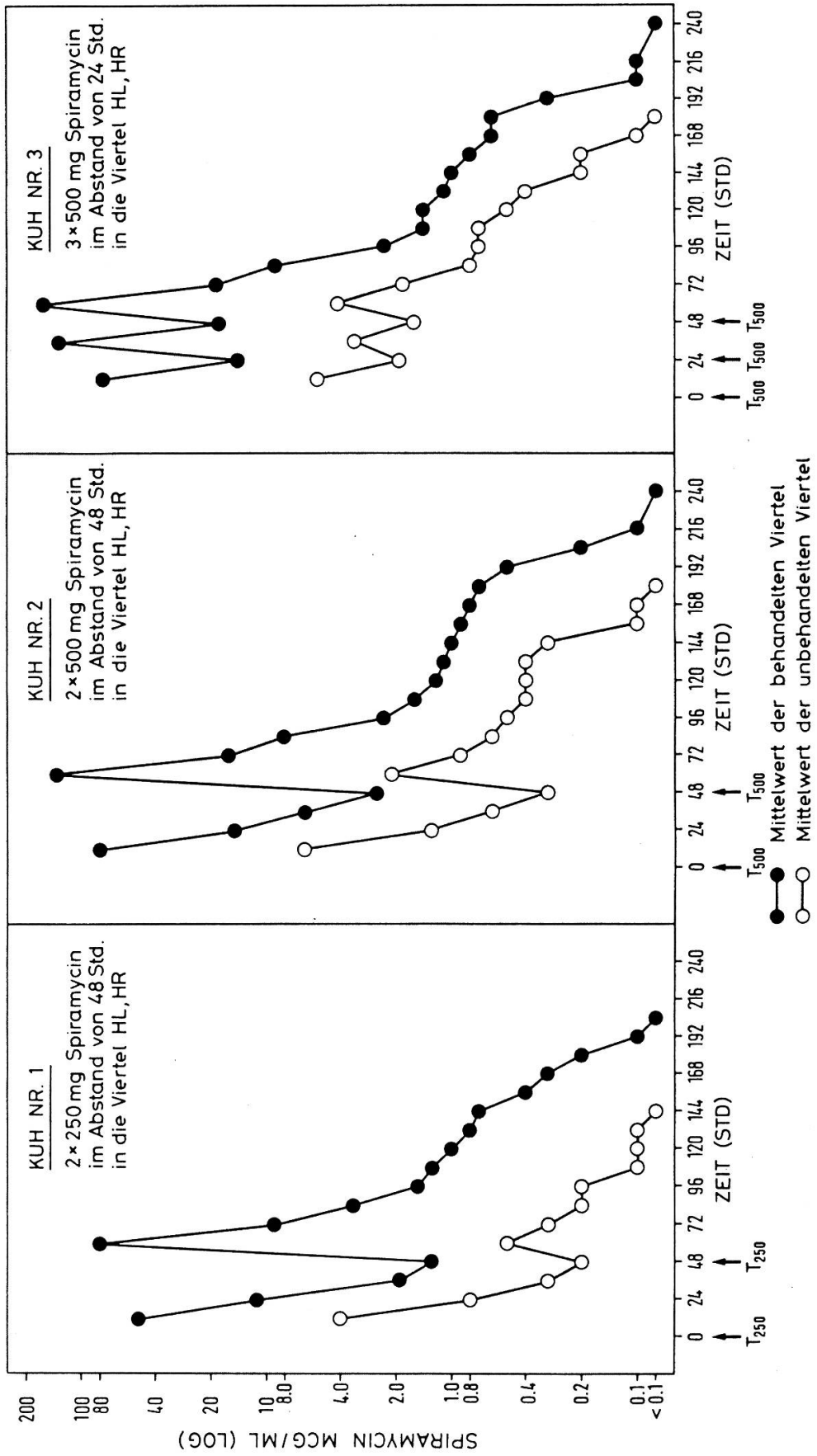
Nach zweimaliger Infusion von 250 mg Spiramycin im Abstand von 48 Stunden konnte das Antibiotikum während 192 Stunden, d.h. während 5 Tagen nach der letzten Behandlung nachgewiesen werden.

---

<sup>2</sup> M. Schällibaum, Eidg. Forschungsanstalt für Milchwirtschaft, CH-3097 Liebefeld-Bern



ABILDUNG 1 : SPIRAMYCIN - KONZENTRATIONEN IN DER MILCH VON 3 KÜHEN NACH INTRAMAMMÄRER VERABREICHUNG VON SPIRAMYCIN - ADIPAT 5% (SUANOVIL 5<sup>R</sup>, SPECIA)



Nach zweimaliger und dreimaliger Infusion von 500 mg im Abstand von 48 Stunden bzw. 24 Stunden beträgt die Ausscheidungszeit 216 Stunden. Das Antibiotikum konnte also während 7 Tagen nach der letzten Behandlung in der Milch nachgewiesen werden.

In der Milch der unbehandelten Viertel erschien das Spiramycin je nach Behandlungsintervall und Dosierung während 132–168 Stunden in nachweisbaren Konzentrationen.

Die Dauer der therapeutisch wirksamen Konzentrationen (MHK 4.0 mcg/ml) in der Milch betrug nach zweimaliger Verabreichung von 250 mg 48 Std. und nach zweimaliger bzw. dreimaliger Verabreichung von 500 mg 72 und 84 Std. (Tabelle 2).

Die Zellzahlen in der Milch der behandelten Viertel blieben während der ganzen Versuchsdauer normal. Eine Reizwirkung des Medikamentes auf das Eutergewebe konnte nicht festgestellt werden.

#### *Ausscheidung von Spiramycin nach intramuskulärer Behandlung*

Die Ausscheidung von Spiramycin mit der Milch nach intramuskulärer Verabreichung ist in der Abbildung 2 zusammengefasst. Nach zwei intramuskulären Injektionen von je 15 mg Spiramycin pro Körpergewicht im Abstand von 48 Stunden wurde das Antibiotikum während 264 Stunden in nachweisbaren Konzentrationen ausgeschieden (während 9 Tagen nach der letzten Behandlung).

Bei einem Behandlungsintervall von 72 Stunden beträgt die Ausscheidungszeit sogar mehr als 312 Stunden (über 10 Tage nach der letzten Injektion). Im letzteren Fall wurden während 7 Tagen therapeutisch wirksame Konzentrationen in der Milch festgestellt (Tabelle 2).

Bei den Kühen 7 und 8 (15/7,5/7,5 mg/kg Körpergewicht im Abstand von 24 Std.) ist die Ausscheidungszeit kürzer.

Die Dauer der therapeutisch wirksamen Konzentrationen in der Milch betrug für Viertel mit normaler Sekretion 84 Stunden, für Viertel mit gestörter Sekretion 72 Stunden.

In der Milch der erkrankten Viertel konnte nach der Behandlung ein massiver Abfall der Zellzahlen festgestellt werden.

#### *Ausscheidung von Spiramycin mit der Milch nach kombinierter Behandlung (intramammär und intramuskulär)*

Die Ergebnisse dieses Versuches sind in der Abbildung 3 dargestellt.

Die Ausscheidungszeiten für Spiramycin variieren je nach Dosierung und Behandlungsintervallen. Bei der Kuh Nr. 9 ( $2 \times 15$  mg/kg Körpergewicht und  $2 \times 250$  mg intramammär im Abstand von 48 Stunden) beträgt die Ausscheidungszeit 264 Stunden. Die Kuh Nr. 10 (15/7,5 mg pro Körpergewicht und  $2 \times 500$  mg intramammär im Abstand von 36 Stunden) und Nr. 11 (gleiche Dosierung im Abstand von 48 Stunden) schieden das Antibiotikum während mehr als 336 Stunden aus.

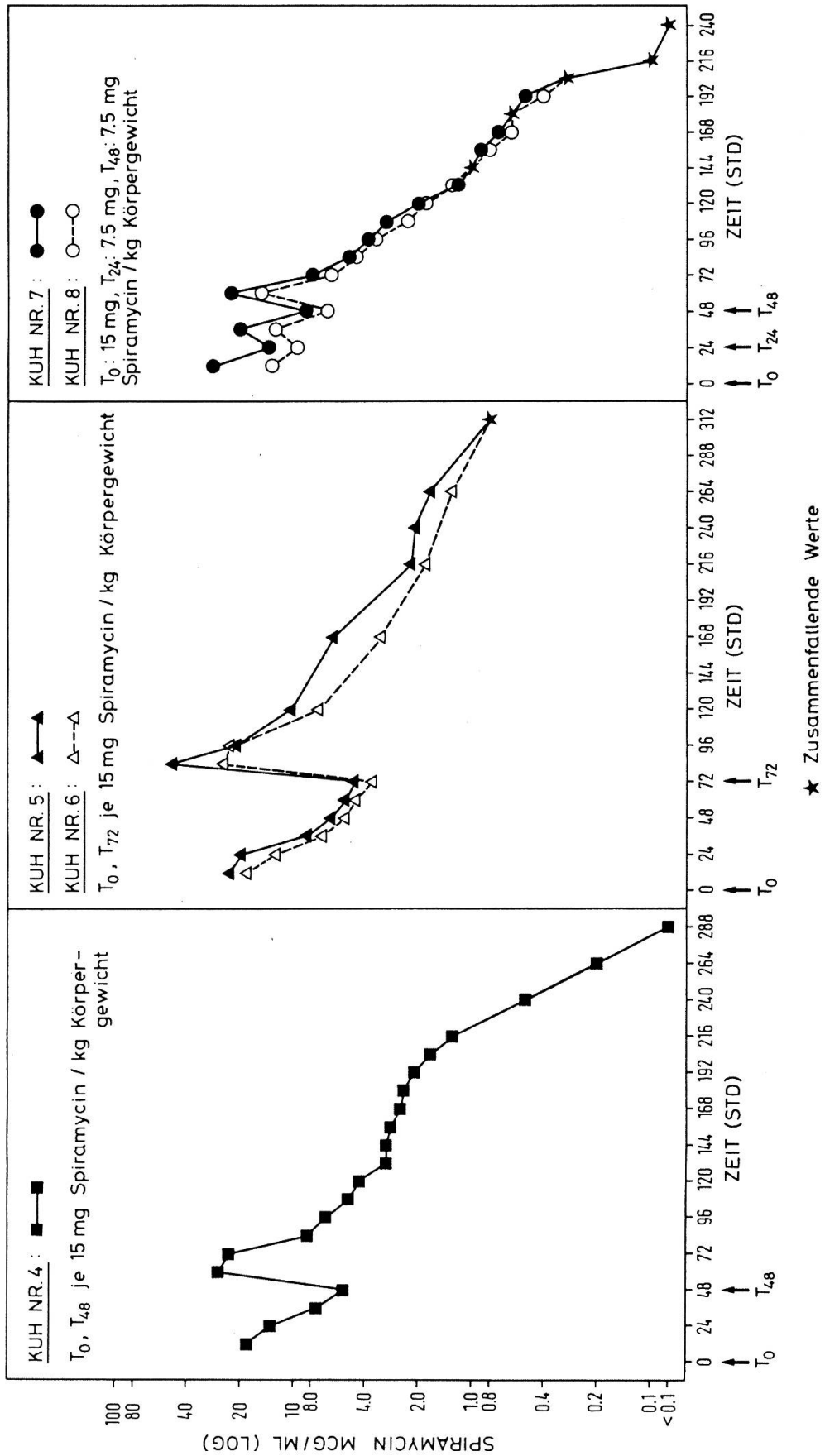


Tabelle 2 Dauer der antibakteriell wirksamen Konzentration von Spiramycin in der Milch und Ausscheidungszeiten nach verschiedener Dosierung und Applikation

	INTRAMAMMÄR			INTRAMUSKULÄR			KOMBINATION		
Minimale Hemmkonzentration von Spiramycin (MHK) mcg/ml	2 × 250 mg im Abstand von 48 Std.	2 × 500 mg im Abstand von 48 Std.	3 × 500 mg im Abstand von 24 Std.	2 × 15 mg/kg KG im Abstand von 72 Std.	2 × 15 mg/kg KG im Abstand von 48 Std.	15/7,5/7,5 mg/kg KG im Abstand von 24 Std.	2 × 15 mg/kg KG im Abstand von 48 Std.	15/7,5 mg/kg KG im Abstand von 36 Std.	15/7,5 mg/kg KG im Abstand von 48 Std.
0,5	144	180	180	> 312	180*/192**	240	288*/312**	312*/336**	
1,0	120	132	132	264	132*/144**	216	264*/288**	288*/312**	
2,0	60	96	96	240	108*/120**	204	240*/240**	192*/264**	
4,0	48	72	84	168	72*/ 84**	144	156*/168**	144*/168**	
6,0	48	72	84	108	72*/ 72**	108	96*/ 96**	120*/120**	
Ausscheidungszeiten (Std.)	180	216	216	264	312	216	> 336	> 336	

\* Mastitis \*\* Normal

ABBILDUNG 2 : SPIRAMYCIN-KONZENTRATIONEN IN DER MILCH BEI 5 KÜHEN NACH INTRAMUSKULÄRER VERABREICHUNG VON SPIRAMYCIN-ADIPAT (SUANOVIL 20<sup>R</sup>, SPECIA) (MITTELWERT DER 4 VIERTEL)



★ Zusammenfallende Werte

ABBILDUNG 3 : SPIRAMYCIN-KONZENTRATIONEN IN DER MILCH BEI 3 KÜHEN NACH KOMBINIERTER (INTRAMAMMÄRER UND INTRAMUSKULÄRER) VERABREICHUNG VON SPIRAMYCIN-ADIPAT

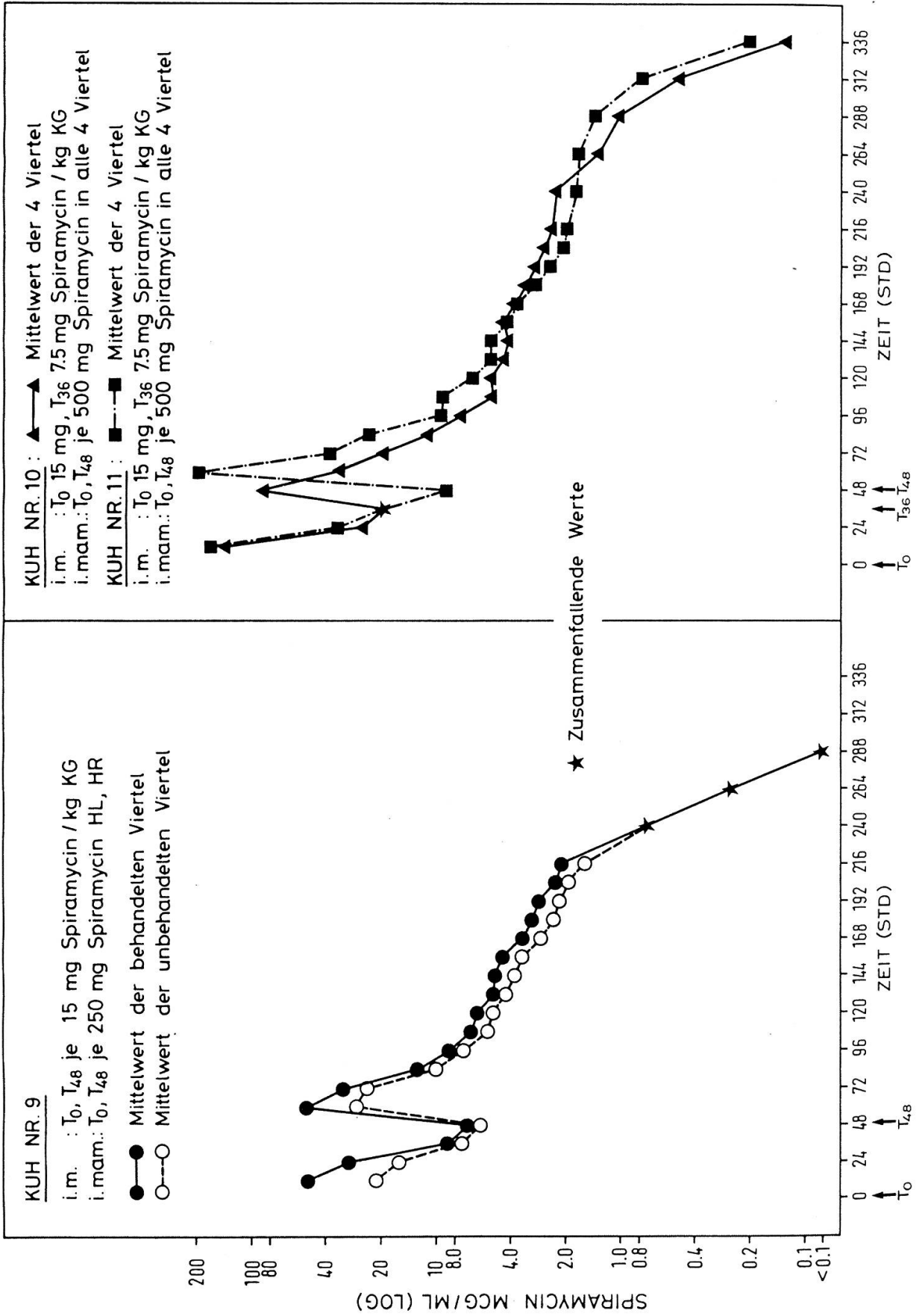




Tabelle 3 Heilungsrate von chronischen Staphylococcus aureus-Mastitiden nach parenteraler und/oder intramammärer Behandlung mit Spiramycin während der Laktation

Art der Behandlung	Dosierung	Vor der Behandlung infizierte Kühe N (= 100%)		Tage nach der Behandlung		Geheilte Viertel (%)	
		10	20	10	20	10	20
Nur IM	2 × 10 g (im Abstand von 72 Stunden)	12	18	25	16	22	16
Nur intramammär	3 × 500 mg (im Abstand von 24 Stunden)	10	15	50	30	53	40
IM	2 × 10 g (im Abstand von 36 Stunden)						
Intramammär	3 × 500 mg (im Abstand von 24 Stunden)	25	32	52	44	75	62
IM	10 g am 1., 5 g am 2. Tag						
Intramammär	2 × 500 mg (im Abstand von 24 Stunden)	23	35	69	60	71	65

Therapeutisch wirksame Konzentrationen in der Milch konnten während 144 bis 168 Stunden nachgewiesen werden (Tabelle 2).

Zwischen Vierteln mit normaler und Vierteln mit gestörter Sekretion bestehen diesbezüglich deutliche Unterschiede.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Ausscheidungsstudie wurden bei den Behandlungsversuchen in Teil II für die intramammäre Behandlung eine Milchablieferungssperre von 10 Tagen und für die intramuskuläre bzw. Kombinationsbehandlung eine Milchablieferungssperre von 15 Tagen angeordnet.

## Teil II

### *Wirksamkeit von Spiramycin bei der Behandlung von chronisch-subklinischen STAPHYLOCOCCUS AUREUS-Mastitiden*

Die Resultate dieses Behandlungsversuches sind in der Tabelle 3 festgehalten.

Daraus geht hervor, dass die Erfolgsquote durch die alleinige intramammäre oder intramuskuläre Behandlung relativ schlecht ist.

Hingegen scheint die gleichzeitige intramammäre und parenterale Behandlung mit Spiramycin sehr wirksam zu sein.

Zehn Tage nach Behandlungsschluss waren 75 bzw. 71% der behandelten Viertel sowohl klinisch als auch bakteriologisch abgeheilt. Bei den Nachkontrollen, die 27 Tage nach der Behandlung durchgeführt wurden, konnten immer noch 62% der Viertel als geheilt betrachtet werden.

Die minimalen Hemmkonzentrationen für Spiramycin lagen bei den isolierten Staphylokokkenstämmen zwischen 0,5 bis 2,0 µg/ml (MHK 0,5 mcg/ml: 14%; MHK 1,0 mcg/ml: 33%; MHK 2,0 mcg/ml: 53%).

Zwischen Behandlungserfolg bzw. Misserfolg und den minimalen Hemmkonzentrationen für die isolierten Stämme bestand keine gesicherte Beziehung.

## Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass das Makrolid-Antibiotikum Spiramycin äusserst günstige pharmakokinetische Voraussetzungen für eine Mastitisbehandlung mit sich bringt. Je nach Applikationsart und Dosierung konnten in der Milch während 48 bis 168 Stunden nach der letzten Behandlung antibakteriell wirksame Spiramycinkonzentrationen (MHK 4,0 mcg/ml) in der Milch nachgewiesen werden.

Die Spiramycinkonzentrationen, die in der Milch gefunden werden, spiegeln nur einen Teil der effektiven Konzentrationen im Milchdrüsengewebe wider. Ziv (1974) zeigte, dass die Gewebekonzentrationen um einen Faktor von 2–3 höher liegen, als die Konzentrationen in der Milch. Die hohe Affinität zum Eutergewebe erklärt unter anderem auch die zum Teil extrem langen Ausscheidungszeiten des Medikamentes (bis zu 15 Tage nach der letzten Behandlung).

Unsere Resultate über das Ausscheidungsverhalten von Spiramycin mit der Milch sind mit den Ergebnissen anderer Untersucher weitgehend vergleichbar (Ziv, 1974; Desmoulins et al., 1977; Szokolay et al., 1968).

Die Gewebeverträglichkeit der verwendeten 5% Lösung von Spiramycin-Adipat darf als sehr gut bezeichnet werden. Nach intramammärer Applikation konnten keine Euterreizungen bzw. Zellzahlerhöhungen in der Milch festgestellt werden. Hingegen traten nach intramuskulärer Verabreichung der 20% Lösung leichte bis mittelgradige Schwellungen an der Injektionsstelle auf, die sich aber nach 4–5 Tagen ohne feststellbare Indurationen zurückbildeten.

Im Zusammenhang mit den pharmakokinetischen Untersuchungen an Kühen, die an Mastitiden erkrankt waren und in der Milch zum Teil sehr starke Zellzahlerhöhungen aufwiesen, konnte nach der Behandlung jeweils eine relativ rasche Abnahme bzw. Normalisierung der Zellzahlen festgestellt werden. Ob dieser spontane Rückgang der Zellzahlen in der Milch direkt mit der therapeutischen Wirksamkeit des Medikamentes im Zusammenhang steht, oder ob eventuell andere Mechanismen (z. B. Immunosuppression) mitspielen, bleibt offen.

Die Ergebnisse der Versuche zur Behandlung von chronisch-subklinischen Staphylokokkenmastitiden weisen darauf hin, dass mit der alleinigen intramuskulären oder intramammären Verabreichung von Spiramycin keine wesentlich besseren Erfolge erzielt werden können als mit der herkömmlichen Therapie.

Dagegen scheint die kombinierte intramuskuläre und intramammäre Behandlung mehr Erfolg zu versprechen. Eine Heilungsrate von 62% der behandelten Viertel darf, insbesondere im Zusammenhang mit chronischen Staphylokokkenmastitiden, als ausserordentlich gut bezeichnet werden. Die gute Wirksamkeit dieser Behandlungsart kann vor allem durch die lange Verweildauer (über 200 Stunden) des Antibiotikums im Euter in therapeutisch wirksamen Konzentrationen erklärt werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in erster Linie darin, die Pharmakokinetik von Spiramycin bei hohen Dosierungen und den damit verbundenen, günstigen Voraussetzungen zur Behandlung von therapieresistenten Staphylokokkenmastitiden zu studieren. Aus diesem Grunde entsprechen die von uns gewählten Dosierungen und Behandlungsintervalle nicht den Empfehlungen des Herstellers des verwendeten Präparates.

Wegen der verlängerten Ausscheidungszeit, welche auf die wiederholte Behandlung mit zum Teil sehr hohen Spiramycindosen zurückzuführen ist, scheint uns die beschriebene Behandlungsart für die Routinetherapie nicht empfehlenswert. Hingegen kann sie in speziellen Fällen, vor allem wenn es sich um wertvolle Zuchtkühe mit therapieresistenten Staphylokokkeninfektionen handelt, durchaus gerechtfertigt sein, sofern der Tierbesitzer eine längere Milchablieferungssperre in Kauf nehmen will.

### Zusammenfassung

Anhand von Untersuchungen an laktierenden, gesunden und an Mastitis erkrankten Kühen wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Spiramycin in der Milch nach intramammärer, intramuskulärer und kombinierter intramammär/intramuskulärer Verabreichung studiert.

Je nach Dosis und Applikationsart erschien das Antibiotikum in der Milch während 48 bis 168 Stunden in therapeutisch wirksamen Konzentrationen (MHK 4,0 mcg/ml). Spiramycinrückstände konnten in der Milch während 180 bis 360 Stunden nachgewiesen werden, wobei letztere Zahl auf einer Dosierung basiert, die doppelt so hoch ist, wie sie vom Hersteller des Medikamentes für die Routinebehandlung empfohlen wird.



Nach der intramammären Verabreichung einer 5% Lösung von Spiramycin-Adipat konnten keine Euterreizungen festgestellt werden.

Die Behandlungsversuche an insgesamt 70 Kühen (100 Viertel) mit chronisch-subklinischen Staphylokokkenmastitiden zeigten, dass mit der alleinigen intramammären oder intramuskulären Verabreichung von Spiramycin keine wesentlich besseren Resultate erzielt werden als mit den herkömmlichen Therapien.

Hingegen erbrachte die kombinierte intramammäre und intramuskuläre Behandlung sehr gute Erfolge. Bei der Nachkontrolle 27 Tage nach Behandlungsabschluss konnten 62% der Viertel als geheilt betrachtet werden. Wegen der verzögerten Ausscheidung des Medikamentes mit der Milch scheint uns die wiederholte Verabreichung von hohen Spiramycindosen für die Routinebehandlung nicht empfehlenswert, es sei denn, der Tierbesitzer nehme eine längere Milchablieferungssperre in Kauf. In speziellen, therapieresistenten Fällen kann diese Behandlungsart jedoch durchaus gerechtfertigt sein.

### Résumé

Dans une série d'examens sur des vaches saines en lactation et sur des vaches atteintes de mastites, on a étudié les propriétés pharmacocinétiques de la spiramycine dans le lait, après application intramammaire ou intramusculaires ou intramammaire/intramusculaire combinée.

Suivant la dose et le mode d'application, on a mis en évidence l'antibiotique dans le lait pendant 48 à 168 heures à des concentrations thérapeutiques efficaces (CMI 4,0 mcg/ml). On trouve encore des résidus de spiramycine dans le lait pendant 180 à 360 heures, les dernières durées étant relatives à un dosage double de celui recommandé par le fabricant pour un traitement de routine.

L'application intramammaire d'une solution à 5% d'adipate de spiramycine n'a donné lieu à aucune irritation de la mamelle.

Des essais de traitement sur 70 vaches (100 quartiers) atteintes de mastites staphylococciques chroniques-subcliniques ont montré qu'une application de spiramycine seule, par voie intramammaire ou intramusculaire, ne donnait pas de résultats sensiblement meilleurs que les thérapeutiques habituelles.

Par contre, un traitement combiné intramammaire et intramusculaire s'est révélé excellent. Un contrôle effectué 27 jours après la fin du traitement a permis de constater la guérison de 62% des quartiers. Comme l'élimination du médicament par le lait est retardée, il nous semble que l'application répétée de doses élevées de spiramycine n'est pas indiquée en pratique, à moins que le propriétaire n'accepte une interruption prolongée de la livraison du lait. Dans des cas spéciaux, résistant aux thérapies, ce mode de traitement peut toutefois se justifier.

### Riassunto

Sulla base di indagini eseguite su vacche in lattazione, sane e affette da mastite, sono state studiate le proprietà farmacocinetiche della Spiramicina dopo somministrazione intramammaria, intramuscolare e intramammaria combinata ad intramuscolare.

Secondo la dose e il tipo di applicazione l'antibiotico compariva nel latte in concentrazioni terapeutiche (CMI 4,0 mcg/ml) per un periodo variabile da 48 a 168 ore. Quantità residue di Spiramicina potevano essere dimostrate nel latte entro 180 fino a 360 ore dall'applicazione, nell'ultimo caso però la dose iniziale era doppia rispetto a quella consigliata dal produttore per il trattamento di routine. Dopo la somministrazione intramammaria di una soluzione al 5% di adipato di Spiramicina non si è constatata alcuna infiammazione della mammella. Le prove terapeutiche su un gruppo di 70 vacche (100 quarti) affette da mastiti stafilococciche croniche subcliniche, hanno dimostrato che con la somministrazione esclusivamente intramammaria o intramuscolare della Spiramicina i risultati non sono sensibilmente migliori che con le tradizionali terapie.

Peraltro il trattamento combinato intramammario ed intramuscolare ha portato a rilevanti successi. Nei controlli 27 giorni dopo il trattamento il 62% dei quarti potevano essere considerati guariti. Data la eliminazione ritardata del medicamento con il latte, somministrazioni ripetute di alte dosi di Spiramicina sono a nostro avviso da sconsigliare per la terapia routinaria, a meno che il

proprietario non accetti un più lungo periodo di divieto di vendita di latte. In casi in cui la resistenza alla terapia è particolarmente elevata, questo tipo di trattamento è però ampiamente giustificato.

### Summary

The pharmacokinetic properties of spiramycin were studied in the milk of normal and mastitic dairy cows during lactation after either intramammary, intramuscular or combined intramuscular and intramammary administration.

Depending on the dosage and the mode of administration, the drug appeared in milk at therapeutic concentrations (4 mcg/ml) for 48 to 168 h. Spiramycin residues were detected in milk for as long as 180 to 360 h when the dosage applied was twice as high as that recommended by the manufacturer for routine treatment.

No irritation of mammary tissue was observed after intramammary infusion of 5% spiramycin-adipate solution.

In a field trial with spiramycin on 70 lactating cows (100 quarters) with chronic-subclinical staphylococcal mastitis it has been shown that intramuscular or intramammary treatment alone does not give better results than any other traditional mastitis therapy. The efficacy of the combined intramammary and intramuscular treatment however seems to be very good. On control examinations 27 days after treatment 62% of the treated quarters could be considered as cured.

Because of the delayed excretion of the drug from the udder repeated treatment with high doses of spiramycin is not advisable as a routine practice unless the dairy farmer is willing to put up with prolonged withdrawal of the milk of the treated animal from the market. For specific, therapy-resistant cases however, the described treatment could be absolutely justified.

### Literatur

- Anderson J. C. and Heneghan J. S.*: Extrapolation from experimental chronic staphylococcal mastitis in mice to experimental mastitis in cattle. *Br. Vet. J.* 135, 527–535 (1979). – *Baumgartner H.*: Eutergesundheitsdienst. Schriften der Schweiz. Vereinigung für Tierzucht 39, 3–12 (1979). – *Davies W. T. et al.*: Sodium cloxacillin for treatment of mastitis in lactating cows. *J. Dairy Sci.* 58, 1822–1827 (1975). – *Desmoulins M. et al.*: Considérations générales sur l'élimination des antibiotiques dans le lait. *Cah. Méd. Vét.* 46, 49–57 (1977). – *Dodd F. H. and Griffin T. K.*: The role of antibiotic treatment at drying off in the control of bovine mastitis. *Proc. Int. Dairy Fed. Ann. Bull.* 85, 282–302 (1975). – *Eidus L. et al.*: The affinity for monkey tissue of five antibiotics having erythromycin-like spectra. *Chemotherapia* 4, 398–404 (1962). – *Gedek W.*: Die Staphylokokken – Mastitis bei Haustieren. VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1972). – *Glawischnig E. et al.*: Die Staphylokokkenmastitis in Österreich. *Wien, tierärztl. Monatsschrift* 55, 792 (1968). – *Greenberg L. et al.*: Comparative studies of five antibiotics having antibacterial spectra similar to that of erythromycin. *Antimicrobial Agents Annual 1960*, 172–177 (1960). – *Jackson E. R.*: Elimination of intramammary infections. In: *The Control of Bovine Mastitis*, edit. British Cattle Veterinary Association (1971). – *Neumeister E.*: Über Behandlungsversuche bei der chronischen Staphylokokkenmastitis des Rindes. *Wien, tierärztl. Monatsschrift* 57, 1–18 (1970). – *Neumeister E. et al.*: Über die Euterträglichkeit, Ausscheidungsdauer und therapeutische Wirkung von Staphenor. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 80, 10–12 (1973). – *Newbould F. S. H.*: Antibiotic treatment of experimental *Staphylococcus aureus* infections of the bovine mammary gland. *Can. J. comp. Med.* 38, 411–416 (1974). – *Pattison I. H.*: The progressive pathology of bacterial mastitis. *Vet. Rec.* 70, 114–117 (1958). – *Pinnert – Sindico S. et al.*: Un nouvel antibiotique, la spiramycine. *Antibiotics Annual 1954–1955*, 724–727 (1955). – *Postle D. S. and Natzke R. P.*: Efficacy of antibiotic treatment in the bovine udder as determined from field studies. *Vet. Med./Small animal Clinician* 69, 1535–1539 (1974). – *Reichmuth I. et al.*: Zum Einfluss subklinischer Mastitis auf die Milchleistung des Rindes. *Berliner Münchner tierärztl. Wschr.* 83, 26 (1979). – *Schalm O. W. and Ormsbee R. W.*: Effect of management and therapy on staphylococcal mammary infections. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 115, 464–473 (1949). – *Sous H. et al.*: Die Mittelspektrum-Antibiotika Erythromycin, Oleandomycin, Novobiocin und Spiramycin

unter experimentellen Bedingungen. *Arzneimittelforschung* 8, 386–390 (1958). – *Sutherland R.*: Spiramycin: A reappraisal of its antibacterial activity. *Brit. J. Pharmacol.* 19, 99–110 (1962). – *Szokolay D. and Wemmert L.*: General treatment of bovine mastitis with spiramycin. *Nord. Vet. Med.* 20, 321–337 (1968). – *Videau D.*: Titrages des antibiotiques dans les liquides organiques. Unveröffentlichte Mitteilung 1976. – *Wilson C. D. et al.*: The effect of infusion of sodium cloxacillin in all infected quarters of lactating cows in sixteen herds. *Br. Vet. J.* 128, 71–78 (1972). – *Ziv. G.*: Profil pharmacocinetique de la spiramycine chez les brebis et les vaches laitières. *Cah. Méd. Vét.* 43, 371–390 (1974).

Manuskripteingang: 24.12.1980

## BUCHBESPRECHUNG

**Lehrbuch der Physiologie der Haustiere.** Von *Erich Kolb* unter Mitarbeit von *H. Gürtler, L. Schröder, H.-A. Ketz* und *H. Seidel*. 4. Auflage 1980, 950 Seiten, 328 zum Teil farbige Abbildungen, 300 Tabellen. Verlag Gustav Fischer, Jena, Preis Fr. 94.–.

Das zweiteilige Lehrbuch ist in erster Linie für Studenten der Tiermedizin bestimmt, daneben aber auch für die an den physiologischen Vorgängen bei Haustieren speziell interessierten Landwirte und Biologen, sowie für die an Haustieren experimentell tätigen Wissenschaftler. Es soll eine übersichtlich gehaltene Einführung in das umfangreiche Fachgebiet geben. Mit der Überarbeitung der 3. Auflage beabsichtigte der Autor, das Lehrbuch den grossen Fortschritten, welche auf allen Gebieten der Physiologie erzielt wurden, anzupassen. Dies ist ihm nur teilweise gelungen; so wird man z. B. in einem der ersten Kapitel vergeblich nach den Releasing-Hormonen suchen. In den Kapiteln der Ernährung, der Verdauung und Absorption werden die Eigenheiten des Stoffwechsels und der Funktion der Organe von Nutztieren mit hohen Leistungen besonders gut berücksichtigt. Im Kapitel der Physiologie der Körperflüssigkeiten sind zahlreiche Tabellen mit Konzentrations- und Aktivitätsangaben von Blutbestandteilen aufgeführt, welche jedoch nur einen Anhaltspunkt geben können, aber den heute anerkannten Arbeitsbereichen in keiner Weise entsprechen, weil sie mit überholten Methoden gemessen wurden (z. B. Enzyme, Prothrombinzeit). Das Kapitel über die Herz- und Kreislauffunktion ist ausserordentlich knapp ausgefallen. Der kardiologisch interessierte Tierarzt sucht darin vergeblich nach neuen Erkenntnissen und die Abbildungen mit EKG's, Druckkurven und Phonokardiogrammen sind recht alte, wenig detaillierte Aufnahmen von *Spörri*. Eine entsprechende Literaturangabe fehlt im Verzeichnis. Dasselbe kann zum Kapitel «die Physiologie der Atmung» bemerkt werden, wo wir von den ausgezeichneten Arbeiten von *Spörri* lediglich ein Bild eines Pferdekopfes mit einer Oberkiefermaske der Schweizerarmee finden.

Die Nierenphysiologie wird zwar eingehend beschrieben, aber die grundlegende Funktion der Henle'schen Schleife wird so kurz abgehandelt, dass der Student die Vorgänge der Primärharnkonzentration nicht begreifen kann.

Die Kapitel über die Physiologie der Fortpflanzung, der Milchdrüse, der Muskulatur, des Knochengewebes, der Nerven und Sinnesorgane sind ihrer Bedeutung bei den Nutztieren entsprechend ausführlich gestaltet. Zwei reich bebilderte Kapitel, die spezielle Bewegungslehre und das Verhalten der Haustiere runden den zweiten Teil des Lehrbuches ab. Ein Sachregister am Ende des zweiten Teiles erleichtert das Auffinden der gesuchten Abschnitte.

Das preiswerte Lehrbuch kann dem Studenten der Tiermedizin unter dem Vorbehalt empfohlen werden, dass er gewisse Ergänzungen aus anderen Quellen benötigt. Andererseits wird er sehr viele tierartsspezifische Angaben in Tabellenform finden, welche er andernorts vergeblich suchen würde.

*P. Tschudi, Bern*