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

**Herausgeber:** Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

**Band:** 107 (1965)

**Heft:** 10

**Artikel:** Bakteriologische Prüfung der Oxacillin-Wirksamkeit in Kuhmilch

**Autor:** Modde, H. / Mattes, G.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-593329

**Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

**Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

**Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 11.08.2025

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

Aus dem Bakteriologischen Institut des Kantons St. Gallen
(Vorsteher: PD Dr. U. Krech)

# Bakteriologische Prüfung der Oxacillin-Wirksamkeit in Kuhmilch[1]

Von H. Modde und G. Mattes[2]

In der Literatur findet man mehrfach [2, 3, 8, 9, 13] Hinweise darauf, daß die Hemmkonzentrationen vieler Antibiotika in Voll- und Magermilch höher liegen als in Bouillonmedien.

Price und Mitarbeiter [8] beziehen diese Tatsache auf die antagonistische Wirkung von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten.

Die gleiche Forschergruppe konnte die ebenfalls naheliegende Vermutung, daß die beobachteten Unterschiede in der antibiotischen Aktivität der Präparate durch ein besseres Wachstum der Testorganismen im Milchmedium begründet sein könnten, experimentell ausschließen [9].

Schmidt, Modde und Dinter [14] haben mitgeteilt, daß auch in Frauenmilch Aktivitätsverluste antibiotischer Präparate auftreten können.

Nach Price [8] haben derartige Beobachtungen «mehr als nur den Wert eines Laboratoriums-Phänomens, da die Präparate bei der Therapie von Rinder-Mastitiden gegenüber Kuhmilch exponiert werden.»

In diesem Zusammenhang dürfte die Prüfung der antibiotischen Aktivität halbsynthetischer Penicilline von Interesse für die Therapie sein.

Price und Mitarbeiter [8] haben darauf hingewiesen, daß ein deutlicher Rückgang im Auftreten von Str.-agalactiae-Mastitiden zu verzeichnen ist. Gleichzeitig erhöhe sich die Zahl der Mastitisfälle, die durch Mikrokokken und gramnegative Bakterien verursacht werden.

Diese Angaben sind inzwischen mehrfach bestätigt worden.

Es ist also – wie z. B. bei der Pneumonie in der Humanmedizin – bei definierten infektiösen Krankheiten unter Beibehaltung des klinischen Bildes ein «Erregerwechsel» auch in der Tierheilkunde zu verzeichnen.

Im Falle Penicillin-resistenter Mikrokokken versagt die übliche Therapie der Mastitis mit den «klassischen» Penicillinen, und es bieten sich zur Behandlung – ähnlich wie bei den entsprechenden Fällen der Mastitisbehandlung in der Humanmedizin – neben den Tetracyclinen [13] vor allem die halbsynthetischen Penicilline an.

Aufgabe der vorliegenden Mitteilung ist es, anhand eines Präparates dieser Gruppe zu prüfen, ob seine volle antibiotische Wirksamkeit in Kuhmilch gegeben ist und ob derartige Medikamente somit bei Mastitisfällen empfohlen werden können, die durch die «klassischen» Penicilline nicht zu beeinflussen sind.

---

[1] Ein Teil der Untersuchungen wurde im Institut für Medizinische Mikrobiologie Illertissen/Bayern (Damaliger Leiter: Dr. med. H. Modde) durchgeführt.

[2] Z. Z. Assistentin am Medizinisch-Diagnostischen Institut Weingarten/Württ.

Aus verschiedenen Gründen (s.u.) wählten wir ein Präparat aus der Oxacillin-Gruppe.

## Material und Methoden

### A. Material

Die verwendeten Kuhmilchproben stammten von gesunden Tieren; sie wurden unter aseptischen Kautelen entnommen und innerhalb von 3 Stunden nach der Abnahme verarbeitet.

Die für die Versuche erforderliche Keimfreiheit der Milch wurde durch Dauerpasteurisierung [4] bei 63° C erzielt, da dieses Vorgehen nach Inichow die «Eigenschaften der Milch am geringsten verändert». Wegen «Erhaltung des Rohmilchcharakters» wird dieses Verfahren auch von amerikanischen Autoren [9] bevorzugt.

Der pH-Wert jeder Milchcharge wurde mit einer kombinierten Glaselektrode (pH-Meter E 150 A der Firma Metrohm, Herisau) ermittelt.

Als Kontroll-Medium diente Bouillon, die auf den mittleren Laktosegehalt der Kuhmilch (4,6%) sowie auf die pH-Werte 6,6, 6,7, 6,8 und 6,9 eingestellt war.

Bei allen Versuchen verwendeten wir das halbsynthetische Penicillin Stapenor ® der Firma Bayer-Leverkusen, gelöst in aqua tridest.

Als Teststämme fanden Verwendung: Str. agalactiae G 76 mit einer mittleren Stapenor-Sensibilität von 0,15 $\gamma$/ml, Staph. aur. haem. SG 511 (Berlin) mit einer mittleren Empfindlichkeit gegen Stapenor von 0,07 $\gamma$/ml und ein aus Mastitiseiter isolierter Stamm der gleichen Species, der eine mittlere Stapenor-Sensibilität von 0,15 $\gamma$/ml aufwies (jeweils 24 Stunden alte Bouillon-Kulturen).

### B. Methodik (Röhrchentest)

Unter Verwendung der präparierten Milch und der Kontrollflüssigkeit wurden Verdünnungsreihen vorbereitet. Die Wasserstoffionenkonzentration der Standard-Bouillon entsprach jeweils dem für die einzelnen Milchchargen ermittelten pH-Wert.

Nach Hinzugabe des Antibiotikums und erfolgter Dilution wurden die Röhrchen der Test- und Kontrollreihen mit je einem Tropfen Bouillonkultur der angegebenen Teststämme (aufgeteilt nach 3 Untersuchungskollektiven) inokuliert und anschließend 18 Stunden bei 37° C im Thermostaten bebrütet.

Bei diesem Verfahren wird die Aktivität des Antibiotikums direkt in der Milch geprüft, kann aber wegen der Nichtanwendbarkeit der Nephelometrie nur indirekt abgelesen werden. Wir bedienten uns hierzu der Indikatormethode.

In einer Reihe von Vorversuchen bewährte sich hinsichtlich Farbton und Endpunktschärfe am besten Bromkresolpurpur (0,1%ige alkoholische Lösung). Jedem Röhrchen (das nach der Verdünnung 2,5 ml Flüssigkeit enthielt) wurden nach der Bebrütung 2 Tropfen dieses Indikators zugesetzt, anschließend erfolgte Durchmischung.

Das Ableseverfahren erfordert außer der Standard- und der Wachstumskontrolle auch noch Farbkontrollen der (keimfreien und beimpften) Milch, die zum Vergleich mit den Versuchsröhrchen dienen.

Aus Gründen der methodischen Einheitlichkeit wurde auch bei den Bouillon-Standardkontrollen der Farbumschlag bewertet, obwohl hier auf Grund der Trübung hätte geurteilt werden können.

Durch die Adaptation des Laktosegehaltes der Bouillon in den Standardreihen an die durchschnittlichen Laktose-Werte der Kuhmilch wurde der gleiche Grad der Säurebildung und damit die Gleichheit des Ableseverfahrens garantiert; nach Zusatz von Bromkresolpurpur färben sich Milch und Laktose-Bouillon, wenn durch das Wachstum der Bakterien Laktosespaltung und damit Säuerung der Medien eingetreten ist, gelb; Blaufärbung der Milch und dadurch angezeigtes Fehlen von Bakterienwachstum

wurde als Maßstab der Stapenor-Aktivität in der Mich (und entsprechend bei den Kontrollen) betrachtet und notiert.

Die Endpunktschärfe des oben angegebenen Verfahrens ist u.a. eine Funktion des Laktosegehaltes der Medien und des Laktosespaltungsvermögens der verwendeten Testbakterien. Da das letztere von Stamm zu Stamm verschieden ist, wird die Endpunktschärfe innerhalb einer Versuchsanordnung bei Verwendung mehrerer Teststämme variabel sein. Sie betrug bei den oben beschriebenen Versuchen im Durchschnitt 2 Röhrchen (Übergangswert grün zwischen blau und gelb). Die bessere Endpunktschärfe bei früheren Untersuchungen [12] mit Frauenmilch (1 Röhrchen als Übergang) führen wir u.a. neben der Verwendung eines anderen Indikators vor allem darauf zurück, daß auf Grund des höheren Gehaltes der Muttermilch an Laktose (7,1%) mehr Zucker zur Spaltung vorhanden war und somit eine vergleichsweise höhere Säureproduktion resultierte.

Weitere Einzelheiten über dieses Verfahren können der ausführlichen Veröffentlichung von Schmidt und Modde [12] entnommen werden.

Wir haben die o.a. Untersuchungen nur unter Verwendung von Vollmilch vorgenommen, da früher durchgeführte Versuche ergaben, daß dem Milchfett hinsichtlich der Antibiotika-Hemmung praktisch keine Bedeutung zukommt und weil ferner bei der Mastitis-Therapie lediglich die Wirkung der Präparate in Vollmilch interessiert.

Bei unseren Versuchen wurden nur die *bakteriostatischen* Hemmkonzentrationen des Stapenors berücksichtigt; auf Prüfung der *bakteriziden* Wirkung konnte verzichtet werden, da (nach Angaben der Herstellerfirma) bei diesem Präparat «die bakteriostatischen und bakteriziden Grenzkonzentrationen eng zusammenliegen und sich häufig sogar entsprechen».

## Ergebnisse

Tabelle 1 Ergebnisse der Stapenor-Aktivitätsprüfung nach 18stündiger Wirkung in Kuhmilch bei 37 °C (Teststamm Str.-agalactiae)

| γ Stap./ml | 0,6 | 0,3 | 0,15 | 0,07 | 0,03 | 0,01 | Farb- und Wachstumskontrolle | Farb- und Steril.-kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Versuch | – | – | – | + | ++ | ++ | ++ | – |
| Kontrolle | – | – | – | + | ++ | ++ | ++ | – |

Tabelle 2 Ergebnisse der Stapenor-Aktivitätsprüfung nach 18stündiger Wirkung in Kuhmilch bei 37 °C (Teststamm SG 511, Berlin)

| γ Stap./ml | 0,6 | 0,3 | 0,15 | 0,07 | 0,03 | 0,01 | Farb- und Wachstumskontrolle | Farb- und Steril.-kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Versuch | – | – | – | – | + | ++ | ++ | – |
| Kontrolle | – | – | – | – | + | ++ | ++ | – |

Die in den Tabellen 1 bis 3 angegebenen Ergebnisse sind Mittelwerte aus je 50 Versuchen.

Die Schwankungen der Resultate betrugen maximal eine halbe bis eine Verdünnungsstufe (s.u.).

Tabelle 3 Ergebnisse der Stapenor-Aktivitätsprüfung nach 18stündiger Wirkung in Kuhmilch bei 37 °C (Teststamm «Mastitis»)

| γ Stap./ ml | 0,6 | 0,3 | 0,15 | 0,07 | 0,03 | 0,01 | Farb- und Wachstums-kontrolle | Farb- und Steril.-kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Versuch | – | – | – | + | ++ | ++ | ++ | – |
| Kontrolle | – | – | – | + | ++ | ++ | ++ | – |

In den Tabellen bedeuten: ++ = Gelbfärbung = starkes Bakterienwachstum; + = Grünfärbung = schwaches Wachstum; – = Blaufärbung = kein Wachstum von Bakterien. Blaufärbung bedeutet also volle Stapenor-Aktivität, Gelbfärbung volle Stapenor-Unwirksamkeit.

Geringe Fluktuationen der Ergebnisse, wie sie bei den oben beschriebenen Untersuchungen aufgetreten sind, dürfen auf unterschiedlichen Laktosegehalt und geringe Eigen-Bakterizidie der verschiedenen Milchchargen bezogen werden, Faktoren, mit denen – im Gegensatz zur auf Mittelwerte eingestellten und immunologisch indifferenten Kontroll-Bouillon – bei dieser Methode gerechnet werden muß.

Minimale Farbunterschiede durch stärkere oder schwächere Säureproduktion infolge von Differenzen im Laktosegehalt der Milch sind also bei der Beurteilung der Resultate ebenso zu berücksichtigen wie die mehr oder weniger geringen Eigenbakterizidie-Schwankungen dieses Mediums.

In keinem Falle jedoch waren die dadurch bedingten Verschiebungen der Ergebnisse relevant, sie lagen fast ausnahmslos unterhalb einer Verdünnungsstufe und damit innerhalb der Fehlerbreite des Röhrchenverdünnungstests.

Aus allen Tabellen ist ersichtlich, daß die Hemmkonzentrationen des Stapenors gegen die Testbakterien in Kuhmilch mit denen in der Kontroll-Bouillon identisch waren.

## Diskussion

Mit Hilfe der oben beschriebenen Methodik hat sich kein Anhalt für Hemmung oder Inaktivierung des Stapenors in Kuhmilch ergeben.

Eigene – noch unveröffentlichte – in-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, daß die halbsynthetischen Penicilline Baycillin®, Binotal® und Stapenor® in Frauenmilch ihre volle antibiotische Wirksamkeit behalten.

Rummel [10] berichtet über sehr gute klinische Erfolge mit einem semisynthetischen Penicillin bei Mastitispatientinnen.

Im Analogieschluß (chemische und biologische Ähnlichkeit von Frauen- und Kuhmilch) kann daher angenommen werden, daß Stapenor auch in vivo keine Wirkungseinbuße durch Kuhmilch erleidet.

Bei Antibiotika-Titrationen in Milch ist zu berücksichtigen, daß dieses Medium – zumindest für einige Stunden nach der Abnahme – über gewisse bakterizide bzw. bakteriostatische Potenzen (s. o.) verfügt, die allerdings in Anbetracht der hohen Bakterieneinsaat im Experiment nicht als erheblich zu betrachten sind.

Es sei hier nur am Rande erwähnt, daß auf Grund der «unspezifischen Infektabwehr» (Lysozym, Lactenin, Properdin usw.) und der Phagozytosevorgänge sowie spezifischer Antikörper gegen verschiedene Bakterienarten andere Wechselbeziehungen zwischen Antibiotika und Makroorganismus bestehen als zwischen Antibiotikum und Milch bei den oben beschriebenen in-vitro-Versuchen.

Bei in-vitro-Tests können vornehmlich folgende Momente, welche die Antibiotika-Wirksamkeit zu beeinflussen vermögen, geprüft werden: Wasserstoffionenkonzentration, Eiweißbindung, Hemmung der Antibiose durch Ionen und die Temperaturabhängigkeit des antibiotischen Effektes.

Ein bei Antibiotika-Untersuchungen in Milch besonders zu beachtendes Moment, nämlich die Beeinflussung der Ergebnisse durch unterschiedliche pH-Werte der verschiedenen Milchchargen [11], entfällt hier, da methodisch so vorgegangen wurde, daß die Medien der Versuchs- und Standardreihen bei jeder Untersuchung jeweils die gleichen pH-Werte hatten.

Wesentliche therapeutische Vorzüge der Oxacillin-Präparate (deren eines wir stellvertretend für die Gruppe der halbsynthetischen Penicilline bei unseren Versuchen verwendeten) sind:

Größere antibakterielle Wirksamkeit als die anderer halbsynthetischer Penicilline [1].

Die Gewebekonzentration an freiem Oxacillin entspricht der Serumkonzentration [7].

Oxacillin «erscheint in Serumkonzentrationen, die weit über den für eine klinische Wirkung erforderlichen Werten liegen» [6].

Bakterizider Wirkungsmodus (s. o.).

Oxacillin ist infolge seiner Penicillinasefestigkeit in der Lage, die Resistenz von Staphylokokken gegen Penicillin zu durchbrechen [15].

Oxacillin-resistente Staphylokokkenstämme sind nur selten aus pathologischem Material isoliert worden [5].

Gelegentlich gefundene primär Oxacillin-resistente Staph.-aureus-Stämme zeigten einen «geringen Resistenzgrad» [7].

Es ist nicht zu bezweifeln, daß diese bakteriologisch gesicherten Fakten die Oxacillin-Präparate (und wegen ähnlicher bakteriologischer Eigenschaften wohl ebenfalls andere halbsynthetische Penicilline) auch für die Mastitisbehandlung als besonders geeignet erscheinen lassen.

## Zusammenfassung

Da aus mehreren Gründen die Behandlung von Mastitiden mit «klassischen» Penicillinen auch in der Tierheilkunde oft versagt, ist es wichtig, über die antibiotische Aktivität neuer Präparate in Kuhmilch orientiert zu sein.

In diesem Zusammenhang interessieren vor allem die halbsynthetischen Penicilline.

Das Oxacillin-Präparat Stapenor® wurde mit Hilfe eines quantitativen mikrobiologischen Verfahrens auf seine antibiotische Wirksamkeit in Kuhmilch geprüft. Aktivitätsverluste konnten nicht beobachtet werden.

Auch aus anderen Gründen können Penicilline der Oxacillin-Gruppe und weitere halbsynthetische Penicilline von seiten der Bakteriologie zur Mastitisbehandlung empfohlen werden.


## Résumé

Le traitement de mastitides au moyen des pénicillines «classiques» échoue souvent et pour de nombreuses raisons également en médecine vétérinaire. Il est donc important d'être orienté sur l'activité antibiotique de nouvelles préparations dans le lait de vache.

A cet égard, ce sont avant tout les pénicillines mi-synthétiques qui nous intéressent. La préparation d'Oxacilline Stapenor® a été contrôlée par un procédé quantitatif microbiologique quant à son efficacité antibiotique sur le lait de vache. On n'a pu observer de pertes d'activité.

Pour d'autres raisons encore, les pénicillines du groupe Oxacilline et autres pénicillines mi-synthétiques peuvent être recommandées du point de vue bactériologique pour le traitement de la mastite.

## Riassunto

Poichè, per varie ragioni, il trattamento di mastiti con delle penicilline «classiche» fallisce spesso anche in medicina veterinaria, è importante orientarsi sull'attività antibiotica di nuovi preparati nel latte di vacca.

A questo riguardo interessano anzitutto le penicilline semisintetiche.

Il preparato Oxacillina Stapenor® è stato provato, con un metodo quantitativo microbiologico, nella sua efficacia antibiotica sul latte di vacca. Non si sono potute osservare deficienze di attività.

Anche per altre ragioni, le penicilline del gruppo Oxacillina e altre penicilline semisintetiche possono essere raccomandate sotto l'aspetto batteriologico per la cura delle mastiti.

## Summary

Since for several reasons the treatment of mastitis with the «classical» penicillin products is often unsuccessful in veterinary medicine, it is important to be informed about the antibiotic activity of new products in cows' milk.

In this connection the semi-synthetic penicillins are of particular interest.

The oxacillin product Stapenor® was tested by means of a quantitative microbiological process for its antibiotic effect on cow's milk. No loss of activity could be observed.

For other reasons also penicillins of the oxacillin group and other semi-synthetic penicillins may be recommended from the bacteriological point of view for the treatment of mastitis.


## Literatur


[1] Daikos G.K., Kontomichalou P. und Paradelis A.: Dtsch. med. Wschr. *88*, 1678 (1963). – [2] Deubler M.J. and Cole E.J.: Am. J. Vet. Res. *16*, 511 (1955). – [3] Edwards S.J.: J. Comp. Path. Ther. *62*, 220 (1952). – [4] Inichow G.S.: Biochemie der Milch und der Milchprodukte. VEB Verlag Technik, Berlin 1959. – [5] Marget W. und Tosberg P.: Ärztl. Forschung *17*, 605 (1963). – [6] Meyer-Rohn J.: Med. Klin. *59*, 1041 (1964). – [7] Mössner G. und Maurer H.: Med. Klin. *59*, 102 (1964). – [8] Price K.E., Zolli Z. jr., Atkinson J.C. and Luther H.G.: Antibiot. Chemother. *7*, 672 (1957). – [9] Price K.E., Gallian M.J., Heather C.D. and Luther H.G.: Antibiotics annual. Medical Encyclopedia, New York 1956. – [10] Rummel H.: Dtsch. med. Wschr. *87*, 1310 (1962). – [11] Schmidt B. und Modde H.: Geburtsh. u. Frauenheilk. *21*, 578 (1961). – [12] Schmidt B. und Modde H.: Arzneim.-Forsch. *11*, 806 (1961). – [13] Schmidt B. und Modde H.: Zbl. Vet. Med. *10* (A), 141 (1963). – [14] Schmidt B., Modde H. und Dinter W.: Arch. Hyg. *144*, 433 (1960). – [15] v. Wasielewski E. und Bredehorst H.G.: Med. Welt Nr. 50, 2662 (1964).