



Antibiotikaeinsatz im Bereich der Eutergesundheit reduzieren!

Welche Möglichkeiten und Grenzen gibt es?

Was ist zu empfehlen?

Dipl.-Ing.agr.Univ./Dr.med.vet.

Wilfried Wolter

Fachtierarzt für Milchhygiene

In enger Zusammenarbeit mit

Frau Dr. Friederike Reinecke

Frau Dr. Irene Noll

Herrn Dr. Rainer Schäfer

Regierungspräsidium Gießen/Hessen



AFEMA **Oberösterreichischer Milchprüfing**

29. Baumgartner Fachgespräche



Ist-Situation?

1,5 - 2,5 antibiotische Behandlungen/Kuh/Jahr wegen Mastitis

- 0,9 antibiotische Trockensteller
- 0,6 – 1,6 Laktationsbehandlungen

desweiteren

0 - 0,5 antibiotische Gebärmutterbehandlungen?

0 – 0,3 Behandlungen wegen Lahmheiten

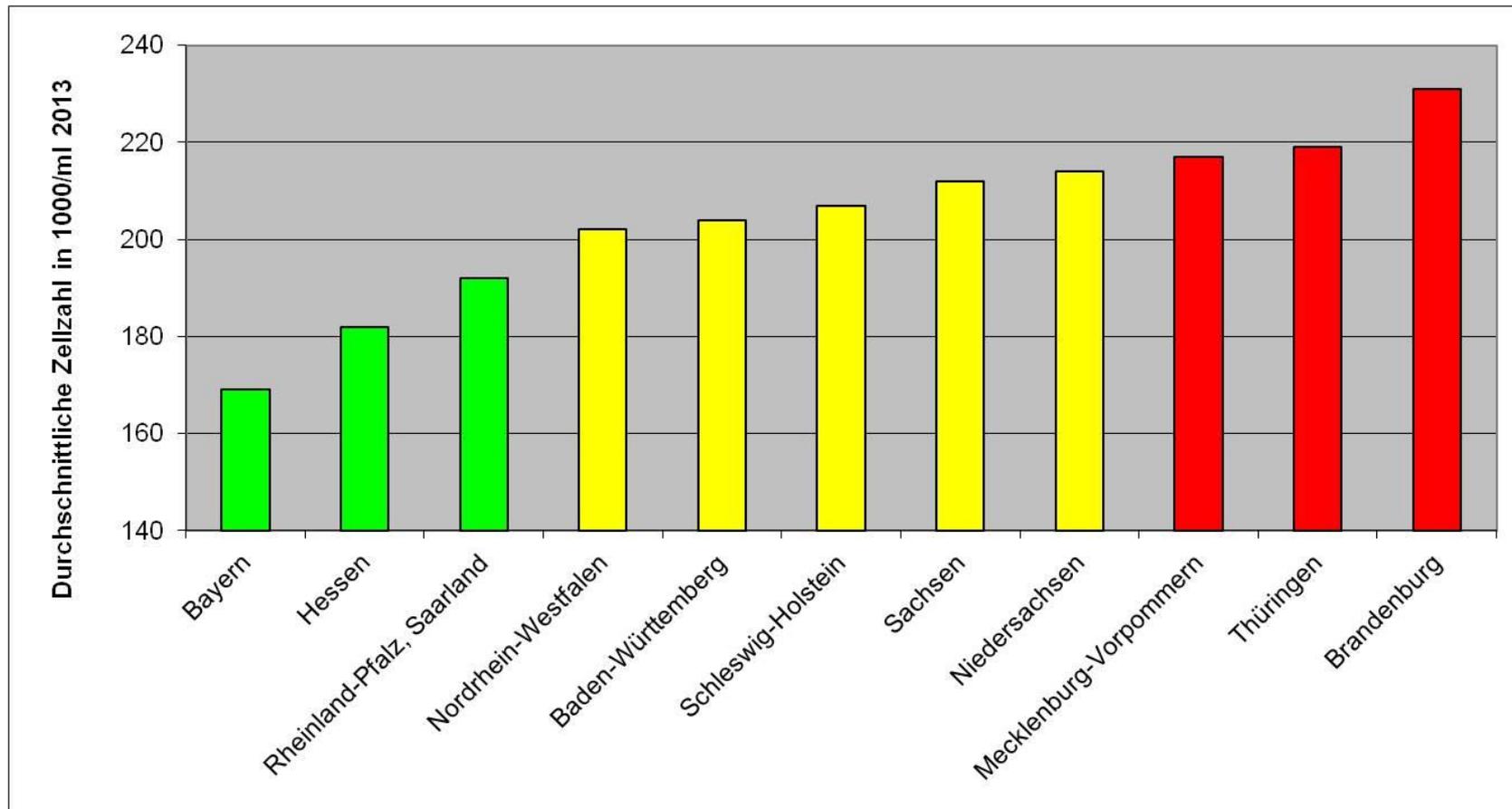
Summe: **1,5 – 3,3** antibiotische Behandlungen/Kuh/Jahr

(Schätzungen, genaue Zahlen gibt es nicht)

Reduktion notwendig, bzw. Einsatz muss gut begründet sein!



Bundesländervergleich Zellzahl der Anlieferungsmilch 2013

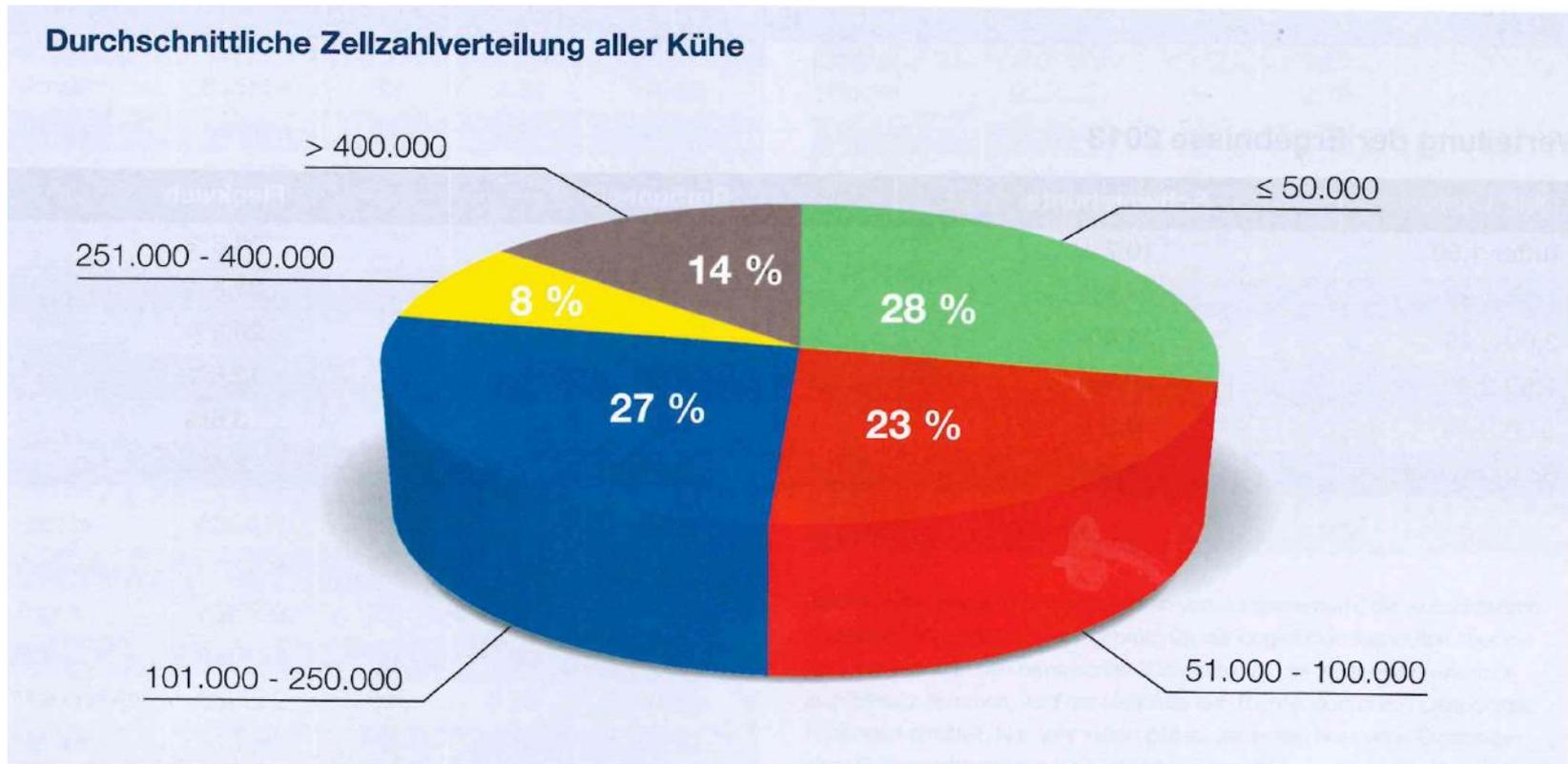




Eutergesunde Herde Häufigkeitsverteilung der monatlichen Probemelkergebnisse

2/3	< 100.000
1/4	100.000 -< 200.000
1/12	200.000 -< 400.000
Keine	> 400.000

Zellzahlverteilung der hessischen Kühe



Herausforderungen



HESSEN



- **Tierwohl-, Tierschutzdiskussion**
 - Qualzucht, Schlachtung kranker bzw. trächtiger Tiere
- **Nachhaltigkeitsdiskussion**
- **Antibiotikaeinsatz**
- **Milch verkommt vom Lebensmittel zum Rohstoff**
- **Verbrauchererwartungen**
 - Weidemilch, regional, biologisch, ohne Gentechnik, Laktose, Fett „die mit ohne Generation“
- **Quotenende – niedriger Milchpreis!**
- **Milchmengensteigerung hat Vorrang**
- **Arbeitsüberlastung!**



Der kritische **Verbraucher!**

Suche in **PharmNet.Bund** bei Eingabe

„Mastitis“ oder „Intramammär „ und „Tierarzneimittel“ ergibt

264 Präparate!

Davon ca. 20% Reserve-AB!

PharmNet.Bund

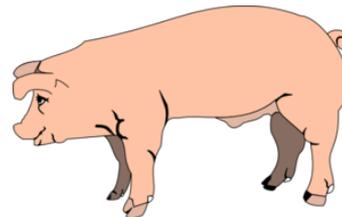
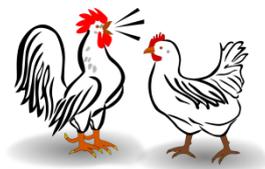
Das Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder



Krankenhauskeime

- 900.000 infizieren sich mit Krankenhauskeimen davon sterben 30.000 Menschen
- Schätzung 5-10% gehen auf AB-Einsatz in der Landwirtschaft zurück
- 45.000 bis 90.000 Infektionen durch Landwirtschaft und 1500 bis 3000 Menschen sterben

(Prof. Dr. Gastmeier, Direktorin des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Berliner Charite und Leiterin des Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen)



Multiresistente Keime

HESSEN



MRSA, MR-CNS und ESBL immer häufiger auch in Rohmilch



MRSA (Methicillin resistente *S. aureus*)

MR-CNS (Methicillin resistente *Coagulase-negative Staphylococci*)

mecA Gen auf der mobilen Gencassette SCC codiert für verändertes PBP2 α

ESBL (Extended-Spectrum Beta-Lactamase)



Zoonosen-Monitoring 2014

Matrix	Anzahl untersuchter Proben (N)	MRSA-verdächtige Proben (n)	MRSA-verdächtige Proben (in %) (95% Konfidenzinterv)
Erzeugerbetrieb			
Sammelmilch aus konventionellen Betrieben	372	36	9,7 (7,0-13,1)
Sammelmilch aus ökologischen Betrieben	303	5	1,7 (0,6-3,9)



Mastitiserreger

4 große Gruppen von Mastitiserregern:

~~1. Infektiöse Streptokokken~~

~~*S. agalactiae/S. dysgalactiae*~~

~~2. *S. aureus*~~

3. Umweltstreptokokken

S. uberis (*S. dysgalactiae*)

4. *E. coli*/Coliforme Keime

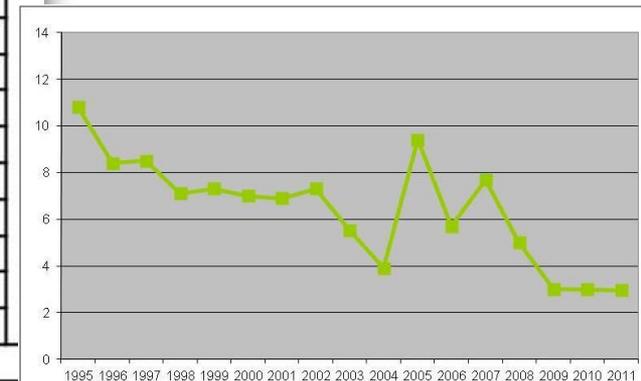
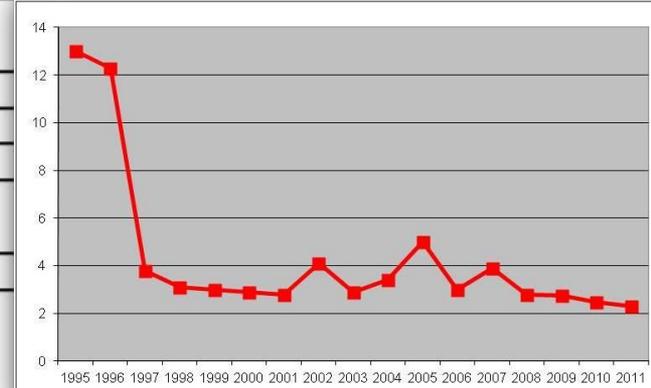
Klebsiella spp. u.a.m.





Mastitiserregernachweise 2015

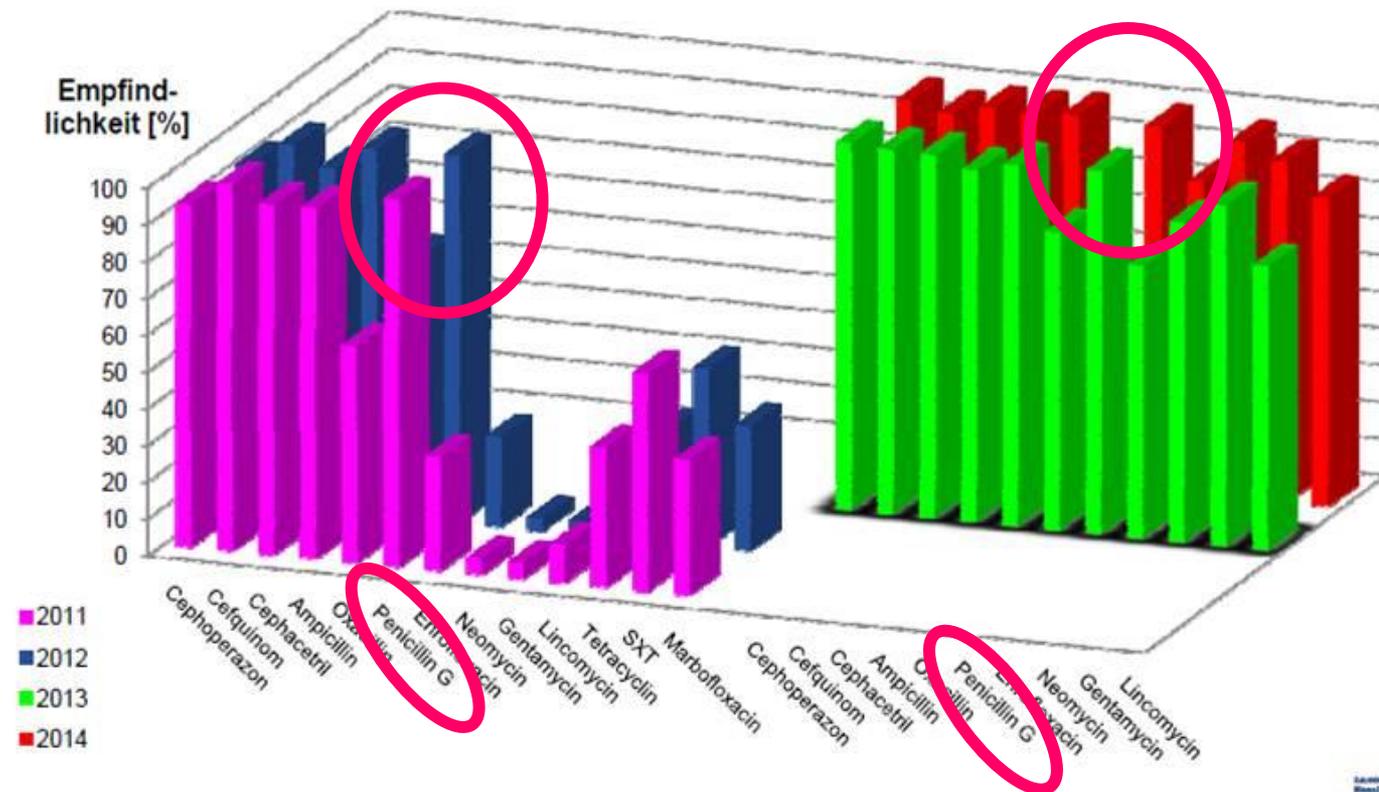
Mastitiserreger	Anzahl [%] in 2015	Tendenz im Vergleich zum Vorjahr
Koagulase-negative Staphylokokken	20,97	Leicht steigend
Äskulinpositive Streptokokken	4,54 (Sc. uberis ausdifferenziert: 2,52)	fallend
Enterokokken	0,51	gleich
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,84	gleich
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,21	angestiegen
Streptokokken der Lancefieldgruppe G	0,05	gleich
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,38	fallend
Coliforme Keime (z.B. Enterobacter, Serratia, Citrobacter,....)	0,30	fallend
<i>Escherichia coli</i>	0,45	gleich
<i>Klebsiella sp.</i>	0,17	
<i>Pasteurella multocida</i>	0,04	
<i>Proteus sp.</i>	0,07	
<i>Pseudomonas sp.</i>	0,04	
Hefen	0,17	
Prototheken	0,11	steigend
<i>Listeria sp.</i>	0,008	
<i>Corynebacterium sp.</i>	20,40	fallend
<i>Lactococcus sp.</i>	0,30	Nicht erfasst
<i>Aerococcus sp.</i>	1,02	Nicht erfasst
Kontaminationsflora	6,75	gleich
Kulturell kein Keimgehalt	42,00	steigend



Landesbetrieb Hessisches Landeslabor

Auswertung der Antibiogrammergebnisse (2011-2014)

Äskulin-positiver Streptokokken



Tagung der AG Sachverständigenausschuss Subklinische Mastitis, Hannover, 12. + 13. März 2015



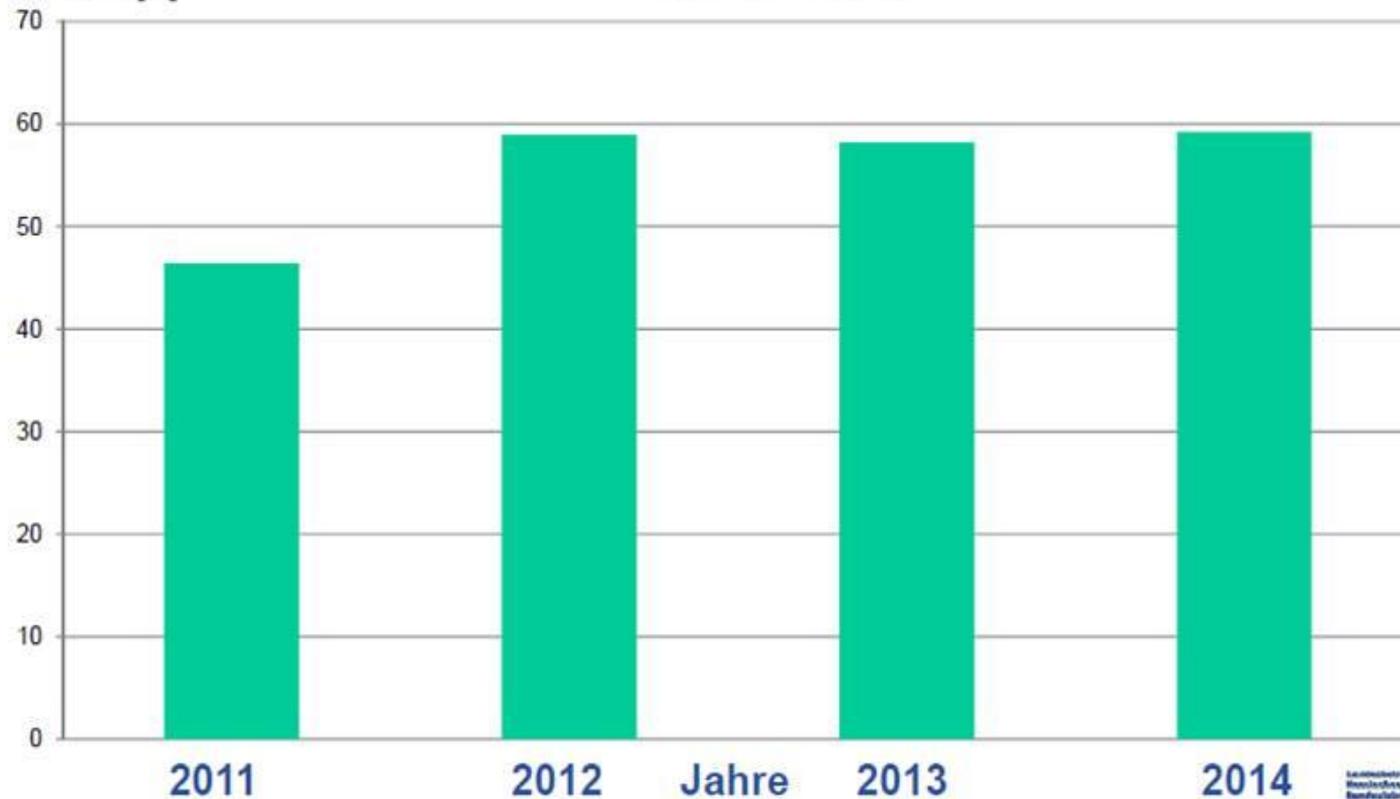
Landesbetrieb Hessisches Landeslabor

Auswertung der Antibiogrammergebnisse (2011-2014)

Staphylococcus aureus

Empfindlichkeit gegenüber
Penicillin [%]

PEN empfindlich [%]



Tagung der AG Sachverständigenausschuss Subklinische Mastitis, Hannover, 12. + 13. März 2015



Aus Milchproben isolierte multiresistente Erreger

Auftragsnr. 2014	Erreger	Tierart	Resistenzklasse
141014732-2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Rind	ESBL
141013899-4	<i>Enterobacter cloacae</i>	Rind	ESBL
141013105 ZSP	<i>Staphylococcus aureus</i>	Rind	MRSA
141010897-4	<i>Escherichia coli</i>	Rind	ESBL
141010897-1	<i>Escherichia coli</i>	Rind	ESBL
141010057-1	<i>Escherichia coli</i>	Rind	ESBL
141010000-12	<i>Escherichia coli</i>	Rind	ESBL
141008403-2	<i>Escherichia coli</i>	Rind	ESBL
141007647-1	<i>Escherichia coli</i>	Rind	ESBL
141004015-2	<i>Escherichia coli</i>	Rind	ESBL
n = 10 Isolate			
Auftragsnr. 2013	Erreger	Tierart	Resistenzklasse
13101052-14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Rind	ESBL
13101026-1	<i>Escherichia coli</i>	Rind	ESBL
13101020-2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Rind	ESBL
13100986-60	<i>Escherichia coli</i>	Rind	ESBL
n = 4 Isolate			

Tagung der AG Sachverständigenausschuss Subklinische Mastitis, Hannover, 12. + 13. März 2015





Gesamthemmstoffmilch – Waste Milk Mengen in der BRD

- 945000t Hemmstoffmilch intramammäre Behandlungen
- 276000t Hemmstoffmilch Kolostralphase
- 600000 – 1 Mio. t Hemmstoffmilch systemische AB-Gabe

Gesamt“hemmstoffmilch“ BRD ca. 1,82 – 2,22 Mio. t Milch

Diese „Hemmstoffmilch“ wird auf dem landwirtschaftlichen Betrieb entsorgt und in den meisten Betrieben an Kälber oder andere Tiere verfüttert!



Was und wieviel Rückstände enthält Waste Milk

(Randall et al., 2014, Research in Veterinary Science 96, 15-24)

•Waste Milk aus 103 Farmen in England und Wales wurde untersucht auf antibiotische Rückstände und ESBL *E. coli* 66 von 103 (64%) der Proben enthielten mindestens ein β -Lactam Antibiotikum

z.B.:

Penicillin G (32,0%)	5 -	2500 μ g/Kg	
Amoxicillin (6,8%)	5 -	1300 μ g/Kg	
Cloxacillin (3,95%)	4 -	230 μ g/Kg	
Cefalexin (5,8%)	4 -	660 μ g/Kg	
Cefalonium (7,8%)	6 -	580 μ g/Kg	
Cefquinom (21,4%)	4 -	4600 μ g/Kg	(27000 μ g/Kg in einer Farm)

Nachweisgrenzen
MRL (Maximum Residual Limit = maximal erlaubte Rückstandsmenge lt. EU-Vorgaben)
DL (Detection Limit = Nachweisgrenze des Tests)

Antibiotikaliste		
β -Laktame	MRL (μ g/l)	DL (μ g/l)
Penicillin G	4	2-4
Ampicillin	4	3-4
Amoxicillin	4	3-4
Oxacillin	30	3-4
Cloxacillin	30	3-4
Dicloxacillin	30	6-8
Nafcillin	30	20-30
Cefquinom	20	15-20
Cefacetril	125	50
Cefalonium	20	6-8
Cefazolin	50	50
Cefoperazone	50	5
Cephapirin	60	8-10
Ceftiofur	100	50-70

Behandlung der subklinischen Mastitis



- Laktationstherapie nur bei Galt- und G-Streptokokken
- Kein Zeitdruck
- Zytobakteriologische Untersuchungen unverzichtbar
- Leitkeim muss bekannt sein
- Gezielte Therapie im Rahmen einer Bestandssanierung
- Trockenstelltherapie besser
- Neuinfektionen verhindern!



Enormes Einsparpotential

Bis hin zu 75% der Behandlungen



Begrenzte Möglichkeiten der intramammären Therapie

Übersicht 2: Intramammäre Therapie-Möglichkeiten

Mastitiserreger	Laktationstherapie intramammär	Wirkstoffklasse	Bemerkungen
<i>S. agalactiae</i> / <i>S. canis</i>	+++	Penicillin	Penicillin, keine synthetischen Penicilline
<i>S. dysgalactiae</i>	+++	Penicillin	Penicillin, keine synthetischen Penicilline
<i>S. aureus</i> Penicillinase-negativ	(+)	Penicillin	Penicillin, keine synthetischen Penicilline, Laktationsbehandlung nur ausnahmeweise gerechtfertigt
<i>S. aureus</i> Penicillinase-positiv	(+)	Cloxacillin, Oxacillin	Laktationstherapie nur in seltenen Ausnahmefällen, Selektion auf Methicillin-resistente Keime (MRSA)
Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)	keine Therapie	–	Therapie nicht notwendig wegen milden Verlauf und Selbstheilung
<i>S. uberis</i>		Penicillin	Max. einmal während der Laktation, Therapieerfolge mäßig bis schlecht, verlängerte Therapiedauer > 3 Tage nur selten empfehlenswert
Enterokokken			Selbstheilung häufig
<i>E. coli</i>			Intramammäre Therapie sinnlos, bei schweren Fällen
Klebsiellen spp.	keine Therapie	–	Intramammäre Therapie sinnlos, bei schweren Fällen parenterale Therapie (i.m. i.v., s.c.) u.a. in Verbindung mit NSAID und Rehydratation
<i>Corynebacterium</i> spp.	keine Therapie	–	Harmlose Zitzenkanalbesiedler, nicht therapiewürdig
Hefen, Prototheken	keine Therapie	–	Selbstheilung, Ausmelken, Merzung

In vielen Fällen wirkt Penicillin. Aber nicht bei allen Mastitiserregern ist eine Behandlung notwendig oder möglich.



Keine antibiotische Therapie bei.....

- Bei Nachweis von **Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS)** oder/und **Corynebacterium spp.** bei Vierteln mit Zellzahlerhöhungen ist eine antibiotische Therapie völlig sinnlos.
- **Enterokokken** sind in aller Regel von Natur aus resistent gegen die verfügbaren Antibiotika und aus diesem Grund sollte auch hier nicht behandelt werden.
- Mit **Hefen, Prototheken, Nocardien** oder anderen seltenen Mastitiserregern befallene Viertel dürfen nicht antibiotisch behandelt werden!



Mastitisdiagnostik/Mastitisbehandlungen

Laktation

- ca. 25 Mio. Euterinjektoren/Jahr
- ca. 2 Mio. untersuchte Milchproben/Jahr (VGP, EM)
entspricht etwa 0,5 Mio. Kühe

Ø 4 Eutertuben/Mastitisfall ergibt 6,25 Mio.
Behandlungen/Jahr (nur intramammär)



Verhältnis Diagnostik/Therapie > 1:12



Antibiotikaverbrauch 2014

Anwendungsarten

Anwendungsart	Abgegebene Menge [t] 2011	Abgegebene Menge [t] 2014	
Oral	1373,17	1155,895	-15,8%
Parenteral	59,41	62,749	5,6%
Intramammär	11,63	9,273	-20,3%
Intrauterin	4,76	4,813	1,2%
Sonstige	5,15	6,293	22,2%

9,273t/1238t = 0,0075 also 0,75% der Gesamtwirkstoffmenge

Wallmann, DTBL 2/2015



Reserveantibiotika?

- **Fluorchinolone**

Wirkstoffe: Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin
19 Präparate z.B.: Baytril, Marbocyl, Advocid

- **Cephalosporine 3. und 4. Generation**

Wirkstoffe: Cefoperazon, (Ceftiofur), Cefquinom
Präparate z.B.: Pathozone, Peracef,
Cobactan, Ceffect, Virbactan, Cefquinor u.a.m.

- **(Trockensteller Cephalosporine 1. Generation)**

Cepravin Dry Cow (Cefalonium), Masti-Safe (Cefapirin),
Celidocin TS (Cefazolin)



Reserveantibiotika und Milch!!!!



Zusammenfassung

Rund 80 Prozent der Milchkühe in Deutschland erhalten Antibiotika vor der Geburt des jeweils nächsten Kalbes, jede zehnte Behandlung erfolgt laut Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) mit sogenannten Reserveantibiotika aus der Wirkstoffgruppe der Cephalosporine der 4. Generation. Die Weltgesundheitsorganisation, WHO, stuft diese Antibiotikawirkstoffgruppe als „besonders wichtig“ für den Menschen ein und weist darauf hin, dass diese Arzneien in der Humanmedizin benötigt werden, weil in bestimmten Fällen herkömmliche Antibiotika nicht wirken. Dazu zählen etwa Salmonellenerkrankungen bei Kindern, wenn bereits Antibiotikaresistenzen vorliegen.

Praktiker und Tierärzte berichten in Übereinstimmung mit wissenschaftlichen Untersuchungen über steigende Einsätze von Reserveantibiotika im Kuhstall. Dies erhöht die Gefahr, dass sich bei Kühen gegen diese „letzten Mittel“ resistente Keime entwickeln, die dann auch auf Menschen übertragen werden können. Bereits heute sterben in Deutschland pro Jahr mehr als 15.000 Menschen, weil Antibiotika nicht mehr wirken.

Antibiotikabgabe in der Tiermedizin

2014 (BVL) - Reserveantibiotika



• Fluorchinolone	12,3t	+4,1t	+50,0%
• Cephalosporine (3.Gen.)	2,3t	+0,2t	+ 8,7%
• Cephalosporine (4.Gen.)	1,4t	+0	+ 0,0%

Vergleich mit 2011

12,3t Fluorchinolone
entspricht 2,4 Mio. Kühe 3x parenteral

1,4 t Cephalosporine (4. Gen.)
entspricht 8,5 Mio. Eutertuben (75mg/Tube)

Wallmann, DTBL 9/2015



Wirkstoff: Cefquinomsulfat

Präparatenamen: Cobactan, Virbactan, Ceffect

„Cefquinomsulfat“ **selektiert** auf resistente Stämme wie Bakterien, **die Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBL)** tragen, und kann eine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen, wenn diese Stämme auf Menschen übertragen werden, z. B. Lebensmittel.

VETIDATA Anwendungshinweise Stand 12.3.2014



Reserveantibiotika? - Resistenztest

- BTK-Ausschuß für Arznei- und Futtermittelrecht diskutiert für den Einsatz von Fluorchinolone und 3./4. Gen. Cephalosporine die „Sinnhaftigkeit“ eines Antibiogramms entsprechend §56a der 16.AMG-Novelle, daß Resistenztests in bestimmten Fällen vorgeschrieben werden können. (DTB 9/2015 S.1270)

**Zwingender Resistenztest kommt
einem Anwendungsverbot gleich.**



Nur Therapie restriktiver Einsatz von Reserve-AB



Eckpunkte für weitere Regelungen für den Einsatz von Antibiotika bei Tieren

Einleitung

Jeder Einsatz von Antibiotika – bei Mensch und Tier – trägt zur Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen bei. Die Entwicklung von Resistenzeigenschaften ist dabei ein natürlicher Prozess, mit dem sich Bakterien vor der Wirkung von Antibiotika schützen. Da die Entwicklung neuer antibiotischer Wirkstoffe stagniert, wirken sich Resistenzentwicklung und –ausbreitung bei den vorhandenen Antibiotika nachteilig auf die Behandlungsmöglichkeiten von Infektionserkrankungen aus.



Antibiotikaabgabemenge 2014

Wirkstoffe intramammär in Anzahl Euterinjektoren

15773262 Euterinjektoren zur Laktationsbehandlung für 4,2 Mio. Milchkühe entspricht ca.

Ø 3,75 Euterinjektoren/Kuh/Jahr

Anteil Reserveantibiotika ca. 30 %

(Peracef, Cobactan u.a.)



Abgabe von Euterinjektoren 2013-2014			
Antibiotikaklasse	2013	2014	
Aminoglycoside	3.836.004	2.240.274	-41,6%
Cephalosporine	5.765.529	7.177.189	24,5%
Folsäureantagonisten	311.964	**	
Lincosamide	18.864	671.712	3460,8%
Makrolide	51.104	**	
Penicilline	16.532.029	10.308.365	-37,6%
davon Benzylpenicillin	14.064.385	2.617.163	-81,4%
Gesamtergebnis*/***	26.517.507	15.773.262	-40,5%
*Kombinationspräparate mit mehreren Wirkstoffen werden nur einmal gezählt			
** Wahrung des Geschäfts- und Betriebsgeheimnisses			
*** inklusive Folsäureantagonisten und Makrolide			



Bundestierärztekammer (BTK)

Arbeitsgruppe Tierarzneimittel (AGTAM)
der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz

Leitlinien
für den sorgfältigen Umgang mit
antibakteriell wirksamen
Tierarzneimitteln
- mit Erläuterungen -



**Antibiotika sind nicht dazu geeignet,
schlechte Haltungsbedingungen,
Managementfehler
oder mangelhafte Hygienestandards
zu kompensieren.**

Managementmaßnahme - Melkhygiene





Keep cows dry, clean and comfortable

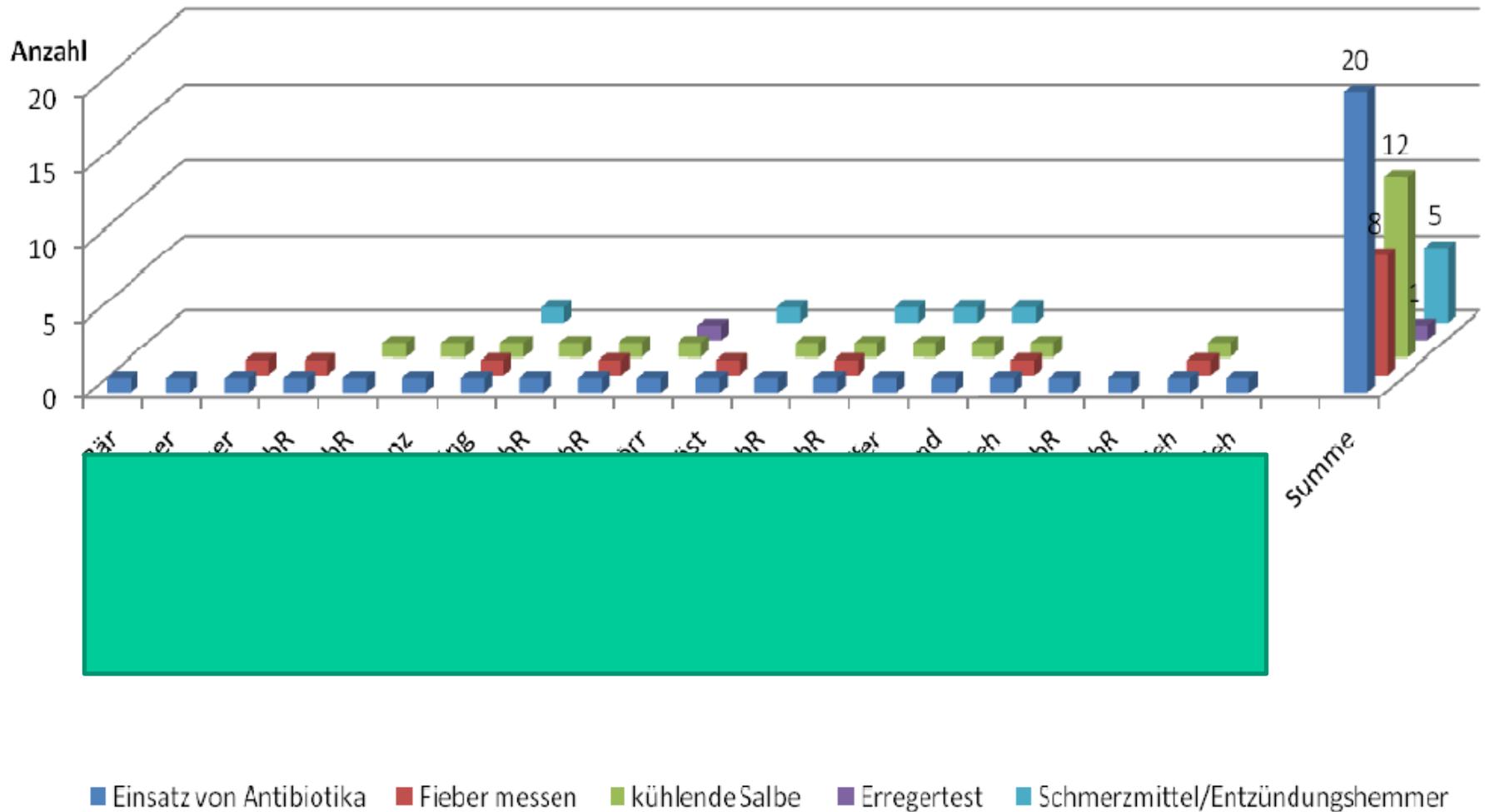
Halte Kühe trocken, sauber und bequem

Keep bacteria cold, thirsty and hungry

Halte Bakterien kalt, durstig und hungrig



Maßnahmen bei Mastitis mit plötzlich Flocken und erhitztem, geschwellenem Euter Nicht Coli-Mastitis

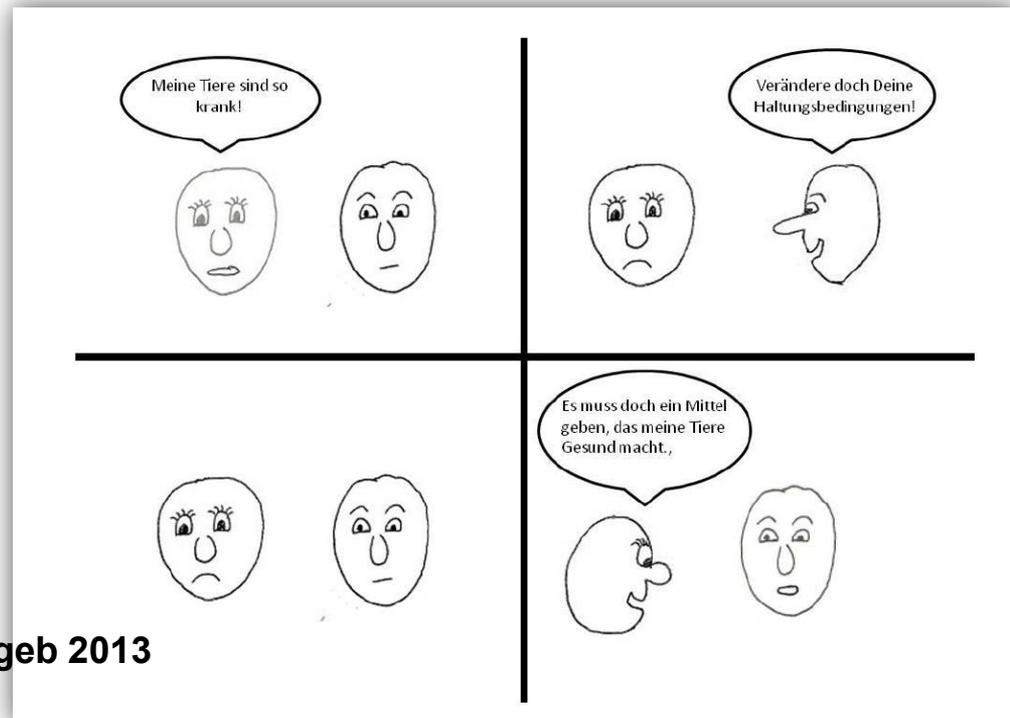


Antibiotika-“Junkies“



Kennen sie folgende Geschichte, die Paul Watzlawick einmal erzählt hat? Da steht in Mitteleuropa ein Mann auf dem Dorfplatz und klatscht immerzu in die Hände. Auf die Frage warum er das tue, antwortet er: „Um die Elefanten zu verjagen“ Auf den Hinweis, dass es in dieser Region keine Elefanten gibt, erwidert unser kluge Mann: „Sehn sie es wirkt“.

Oft werden Antibiotika verwendet, ohne dass es bewiesen ist, dass es ohne diese nicht geht. Aber sicherheitshalber werden sie eingesetzt. Wenn dann Alles gut gegangen ist, sagt man sich, dass es ohne Antibiotika nicht geht.



Aus „Antibiotika bei Tieren“, Erich Leitgeb 2013



Wenig erlaubte Wirkstoffe und Präparate in USA

FDA-Approved Drugs for Intramammary Use Lactating Cows

Active Ingredient	Drug Type	Milk Withholding Time	Meat Withholding Time	Product Name	Manufacturer/Marketer
Amoxicillin trihydrate	Rx	60 hours	12 days	Amoxi-Mast®	Merck Animal Health
Ceftiofur hydrochloride	Rx	72 hours	2 days	SPECTRAMAST™ LC	Zoetis, Inc.
Cephapirin (sodium)	O-TC	96 hours	4 days	Today®	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.
Cloxacillin (sodium)	Rx	48 hours	10 days	Dariclox®	Merck Animal Health
Hetacillin (potassium)	Rx	72 hours	10 days	Hetacin®K;	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.
Penicillin G (procaine)	O-TC	60 hours	3 days	Hanford's/US Vet MASTICLEAR™	G.C. Hanford Mfg. Co.
Pirlimycin	Rx	36 hours	9 days*	Pirsue® Sterile Solution	Zoetis, Inc.

*9-day meat withhold following infusion twice at a 24-hour interval 21-day meat withhold following any extended duration of therapy (infusion longer than twice at 24-hour interval up to 8 consecutive days).



Wer entscheidet über AB-Behandlung bei Mastitis!

- Behandlungsentscheidung durch LW, Melkpersonal, Herdenmanager (HM)
- Wirkstoffauswahl nach????, Erfahrungswerten des Personals, LW oder HM
- Behandlungsintervalle und –dauer nach Beipackzettel oder anhand klinischer Symptome
- Behandlungsempfehlungen von BBTA liegen vor???
- Extended Therapy????? –illegal!
- Probenentnahme für zytobakteriologische Untersuchung?
- Hygienische Applikation?????





Wartezeit einhalten!!

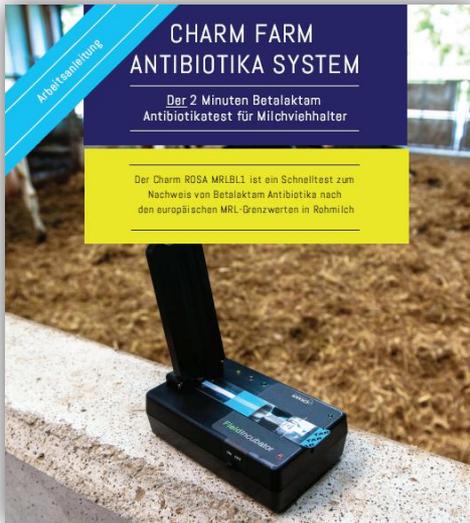


Tabelle 1: Positives Ergebnis nach Einzelsubstanzen

Betalaktam	EU MRL (ppb)	Nachweisgrenze
Amoxicillin	4	3 - 4
Ampicillin	4	3 - 4
Cefacetril	125	30 - 40
Cephalonium	20	8 - 12
Cefazolin	50	40 - 50
Cefoperazon	50	3 - 5
Cefquinom	20	20 - 30
Ceftiofur und Metaboliten	100	60 - 100
Cephapirin	60	15 - 20
Cloxacillin	30	15 - 20
Dicloxacillin	30	10 - 15
Oxacillin	30	10 - 20
Penicillin G	4	2 - 3

Nachweisgrenzen

MRL (Maximum Residual Limit = maximal erlaubte Rückstandsmenge lt. EU-Vorgaben)
DL (Detection Limit = Nachweisgrenze des Tests)

Antibiotikalist		
β-Laktame	MRL (µg/l)	DL (µg/l)
Penicillin G	4	2-4
Ampicillin	4	3-4
Amoxicillin	4	3-4
Oxacillin	30	3-4
Cloxacillin	30	3-4
Dicloxacillin	30	6-8
Nafcillin	30	20-30
Cefquinom	20	15-20
Cefacetril	125	50
Cephalonium	20	6-8
Cefazolin	50	50
Cefoperazone	50	5
Cephapirin	60	8-10
Ceftiofur	100	50-70

EcoTest easy MRL basiert auf der spezifischen Antigen-Antikörperreaktion und der Immunchromatografie. Die oben genannten Antibiotika in der Probe führen zu einer konzentrationsabhängigen Farbreaktion auf dem Teststreifen.



Antibiogramm



Antibiogramme (Mikrobouillondilution [nach CLSI])

		PEN	AMC	AMP	CEZ	CPZ	CEQ	ERY	K/G	MAF	OXA	PIR
1498	Streptococcus uberis	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
1762	Staphylococcus aureus	E	E	E	E	E	E	I	E	E	E	E
1905	Staphylococcus sp.	R	E	R	E	E	E	E	E	E	E	E
2101	Staphylococcus xylosus	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	R
2118	Streptococcus uberis	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E

N: nicht getestet

E: empfindlich

I: intermediär

R: resistent

AMC: Amoxicillin/Clavulansäure

AMP: Ampicillin

CEZ: Cefazolin

CPZ: Cefoperazon

CEQ: Cefquinom

ERY: Erythromycin

K/G: Kanamycin/Cepahlexin

MAF: Marbofloxacin

OXA: Oxacillin

PEN: Penicillin G

PIR: Pirlimycin

Penicillin

Breitspektrumpenicillin

Penicillinasefeste Penicilline

Cephalosporine 1. Gen.

Cephalosporine 3. Gen.

Cephalosporine 4. Gen.

Makrolide

Fluorchinolone

Benzylpenicillin, Procain-Penicillin

Ampicillin, Amoxicillin

Cloxacillin, Oxacillin

Cefazolin, Cephalexin, Cephapirin

Cefoperazon

Cefquinome

Erythrotil, Tylosinbase

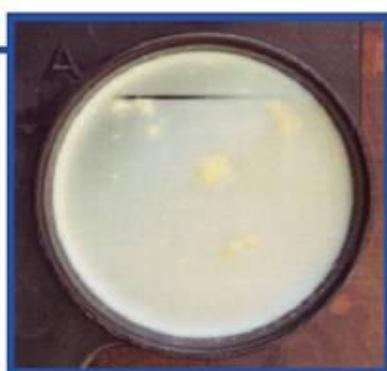
Marbofloxacin, Enrofloxacin



Mastitistherapie



“Wissenschaftlich fundierte Therapieentscheidung”

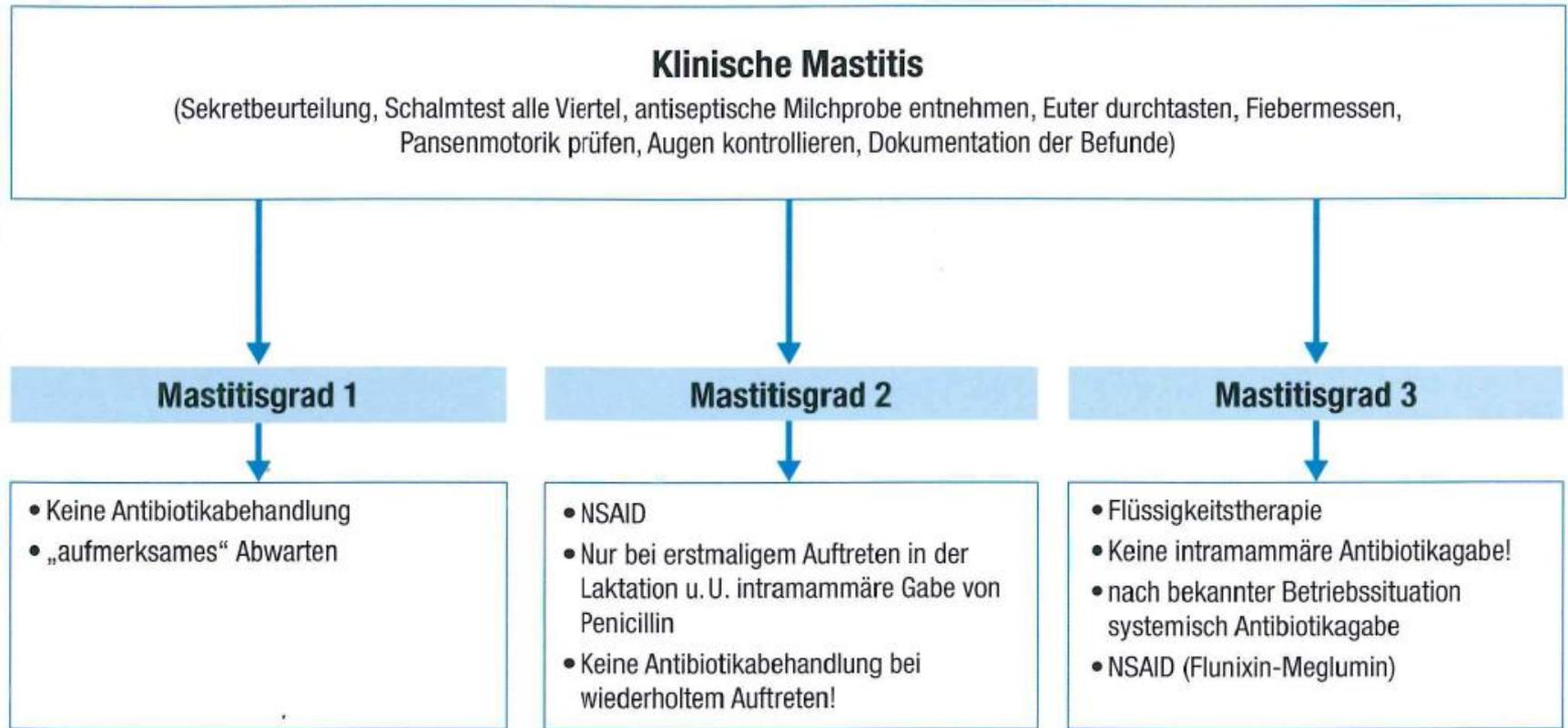


Mastitisgrad	Symptom 1	Symptom 2	Symptom 3
1	Milch verändert	x	x
2	Milch verändert	Viertel vergrößert, fester als andere Viertel	x
3	Milch verändert	Viertel vergrößert, fester als andere Viertel	Fieber > 39,5°C / Untertemperatur

Nach IDF 1999



Einteilung einer klinischen Mastitis



Mastitis lässt sich in drei verschiedene Schweregrade einteilen. Davon hängt ab, wie Sie bei der Behandlung der Eutererkrankungen vorgehen sollten.



Für Mastitisbehandlungen zugelassene Entzündungshemmer (NSAID)

Wirkstoff	Präparatenamen	Wartezeit Milch	Bemerkungen
Carprofen	Rimadyl, Carprosol	0 Tage	Zur Reduktion klinischer Symptome bei akuter Mastitis
Ketoprofen	Dinalgen, Ketoprozol, Romefen	0 Tage	Zur Linderung von Entzündungen, Fieber und Schmerzen bei akuter Mastitis
Meloxicam	Metacam, Rheumocam, Meloxidyl, Melosolute	5 Tage	Zur Unterstützung der Behandlung der akuten Mastitis
Metamizol	Vetalgin, Novaminsulfon, Metapyrin	4 Tage	Schmerzbehandlung bei u.a. fieberhaften Erkrankungen wie schwere Mastitiden
Flunixin-Meglumin	Paraflunixin RPS 50	1,5 Tage	Zur Ergänzung der antimikrobiellen Behandlung bei akuter Mastitis

Tiere mit Schwellungen, Rötungen, Fieber oder Schmerzen sollten, nicht zuletzt auch aus Tierschutzgründen, mit sogenannten Nicht-Steroidalen Antiphlogistika (NSAID) behandelt werden.

Bestandsspezifischen Vakzine bei E. coli/coliformen Keimen

Erfahrungen aus Hessen:

- ca. in 50 Betrieben mit hochgradigen Verlauf der E. coli und Klebsiellenmastitis eingesetzt
- Starke Reduktion der klinischen Fälle
- Impfschema 2x 2ml subkutan
- Gute Verträglichkeit
- **Vorraussetzung:**
rechtzeitige Erregerisolierung





Antibiotikaeinsatz zum Trockenstellen

Wirkstoffmenge nur für die Trockenstellanwendung

2011 5,864 t

2012 6,485 t

2013 6,003 t

2014 5,212 t entspricht 9.249.520 Euterinjektoren

ausreichend für 2,3 Mio. Kühe

Schätzung (30% Remontierungsrate, ØZKZ 418 Tage)

In Deutschland wurden 2014 4,2 Mio. Milchkühe gehalten.

$4.2 \text{ Mio. Kühe} \times 0,7 \times 365/418 = 2.6 \text{ Mio. Kühe}$

$2.3 \text{ Mio.} / 2,6 \text{ Mio.} \approx 89\%$

**89% der deutschen Milchkühe werden
immer noch antibiotisch trocken gestellt!**



Antibiotikaeinsatz zum Trockenstellen

**Anteil von Reserveantibiotika: ca. 12%!
(Wirkstoff: Cefquinome)**



Abgabe von Trockensteller 2013-2014			
Antibiotikaklasse	2013	2014	
Aminoglycoside	3.836.004	3.899.900	1,7%
Cephalosporine 1. Gen.	361.732	352.063	-2,7%
Cephalosporine 4. Gen.	921.000	1.056.189	14,7%
Penicilline	13.478.204	13.010.040	-3,5%
davon Benzylpenicillin	8.753.328	6.882.680	-21,4%
Gesamtergebnis*/***	9.214.204	9.249.520	0,4%
*Kombinationspräparate mit mehreren Wirkstoffen werden nur einmal gezählt			
** Wahrung des Geschäfts- und Betriebsgeheimnisses			
*** inklusive Folsäureantagonisten und Makrolide			





Einfluß der Trockenstelltherapie auf ESBL/AmpC E. coli

Eigene Untersuchungen –vorläufige Ergebnisse–



•3 Betriebe mit 100, 150 und 200 Kühen

Durchschnittsleistung >9000Kg/Kuh und Jahr

Betrieb 1: Trockenstellbehandlung mit Virbactan/ITS teilweise

Betrieb 2: Trockenstellbehandlung Benestermycin und ITS

Betrieb 3: keine Trockenstellbehandlung

	Betrieb 1: $n_1=$	Betrieb 2: $n_2=$	Betrieb 3: $n_{gesamt}=$	
Kottupfer	52	34	26	112
positiv ESBL	39	0	1	40
positiv AmpC	37	13	1	51



Wohin mit „Waste Milk“???????

- Es fällt viel zu viel hemmstoffhaltige Milch an!
- Reserveantibiotikarückstände exorbitant hoch!
- Hohe Resistenzraten bei Kälbern nachweislich durch Verfütterung hemmstoffhaltiger Milch mitbegründet!
- Trockenstellpräparat fördert sehr frühe Entstehung von Resistenzen
- Waste Milk ist kein Futtermittel
- Vollständiger Verzicht auf 4. Generation Cephalosporine zur Laktationsbehandlung und zum Trockenstellen zwingend erforderlich?

Wohin mit „Waste Milk“ ????



Hauttiere (und zwar Hunde) tragen relativ mehr resistente Keime in und an sich als Masthähnchen. (BVL,2015)



Erfolg der jetzigen Trockenstellbehandlungen

- „Neuinfektions“rate in der TS-Phase: **28%**
- „Heilungs“rate in der TS-Phase : **50%**

MilchQplus

³ Anteil der Tiere mit > 100.000 Zellen/ml in der ersten MLP nach der Kalbung an allen Tieren mit ≤ 100.000 Zellen/ml zum Trockenstellen

⁴ Anteil der Tiere mit ≤ 100.000 Zellen/ml in der ersten MLP nach der Kalbung an allen Tieren mit > 100.000 Zellen/ml zum Trockenstellen



Einsatz von Antibiotika zur ...

- **Therapie**
Behandlung erlaubt wenn ein Erreger nachgewiesen wurde
- **Metaphylaxe**
fürsorglicher Einsatz erlaubt wenn ein Erreger bei der Kuh oder im Stall vorhanden ist
- **Prophylaxe**
nicht (immer) möglich zur Vorbeugung Eutergesundheitsstörungen





Antibiotische Trockensteller

Wirkstoffgruppen

1. Penicilline mit Aminoglykoside:

Geeignet für Streptokokken, Staphylokokken u.coliforme Keime
 sehr gute Resistenzlage, keine Hemmstoffproblematik
 Mittel der 1. Wahl für *S. uberis*, für über 90 % der Betriebe
 geeignet. Sehr gutes Preis-Leitungsverhältnis
 2 Präparate (Benstermycin, Mastitar forte)

2. Synthetische Penicilline

Nur zur Therapie von penicillinase-produzierendem *S. aureus*.
S. uberis häufig resistent. Hemmstoffproblematik
 Häufig vermehrt bei E. coli und *S. uberis*-Mastitiden p.p.
 18 Präparate: (Orbenin Extra, Stapenor Retard, ...)

3. Cephalosporine-Cefquinome

„Reserveantibiotikum“ einsetzen
 (Virbactan, ...)





Wenige Präparate in USA

FDA-Approved Drugs for Intramammary Use Non-lactating Cattle**

Active Ingredient	Drug Type	Milk Withholding Time	Meat Withholding Time	Product Name	Manufacturer/Marketer
Ceftiofur hydrochloride	Rx	None*	16 days	SPECTRAMAST™ DC	Zoetis, Inc.
Cephapirin (benzathine)	O-TC	72 hours	42 days	Tomorrow Infusion	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.
Cloxacillin (benzathine)	Rx	None	30 days	Dry-Clox®	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.
	Rx	None*	28 days	Orbenin-DC®	Merck Animal Health
Penicillin G (procaine)	O-TC	72 hours	14 days	Hanford's/US Vet godry™	G.C. Hanford Mfg. Co.
		Postcalving			
Penicillin G (procaine)/ Novobiocin	O-TC	72 hours Postcalving	30 days	AlbaDry® Plus Suspension	Zoetis, Inc.

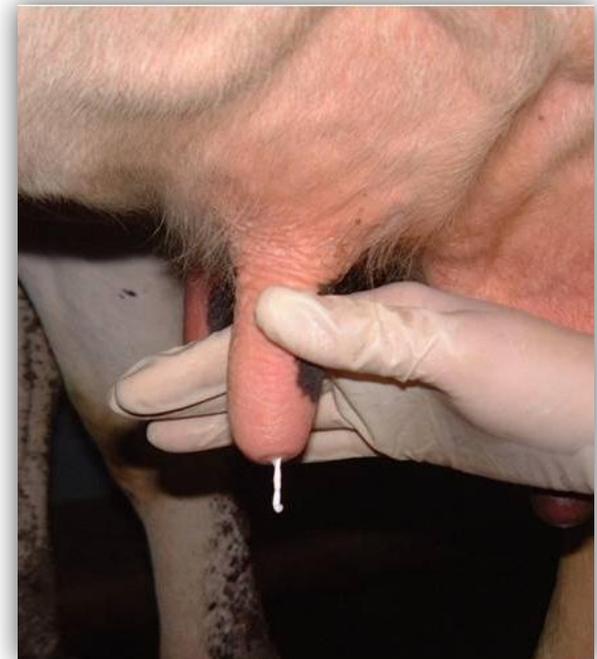
** The term non-lactating cattle is defined as dairy bulls, dairy calves, and replacement heifers. Read label indications carefully. Some products are not approved for non-ruminating calves and female dairy cattle 20 months of age and older. Some products cannot be used with veal calves. Carefully consult the labels.

* Do not use within 4 weeks (28 days) of calving.



Schutz vor Neuinfektionen

Teatsealer-interner Zitzenversiegler





Schutz vor Neuinfektionen

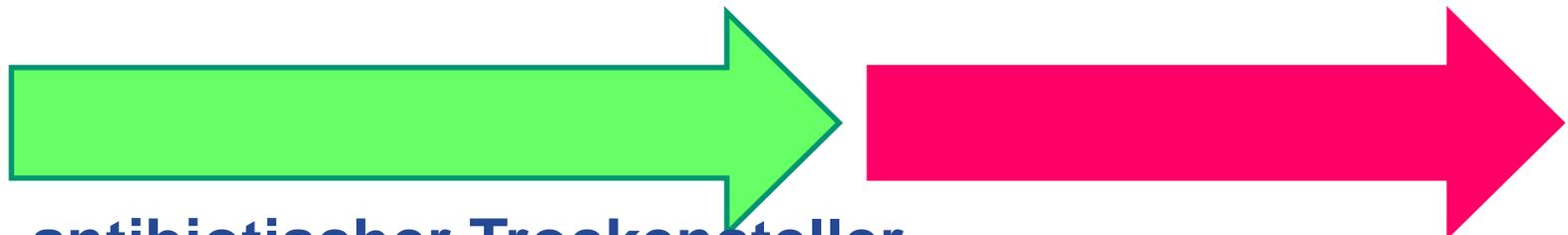
TS-Zeitpunkt

Tag 35

Geburt



Interner Zitzenversiegler-ITS



antibiotischer Trockensteller



Single-Cow-Decision (SCD) gesund oder krank???

Liegt auf einem Viertel eine IMI vor welche eine Verabreichung eines Langzeitantibiotikums zur Therapie rechtfertigt?

- Mastitishistorie
- MLP-Zellzahlen (<100, <200 etc.) einzeln oder in Folge
- Tankmilchzellzahl
- Petrifilm, Multiplex-PCR wenn + dann immer AB
- Zytobakteriologische Untersuchung

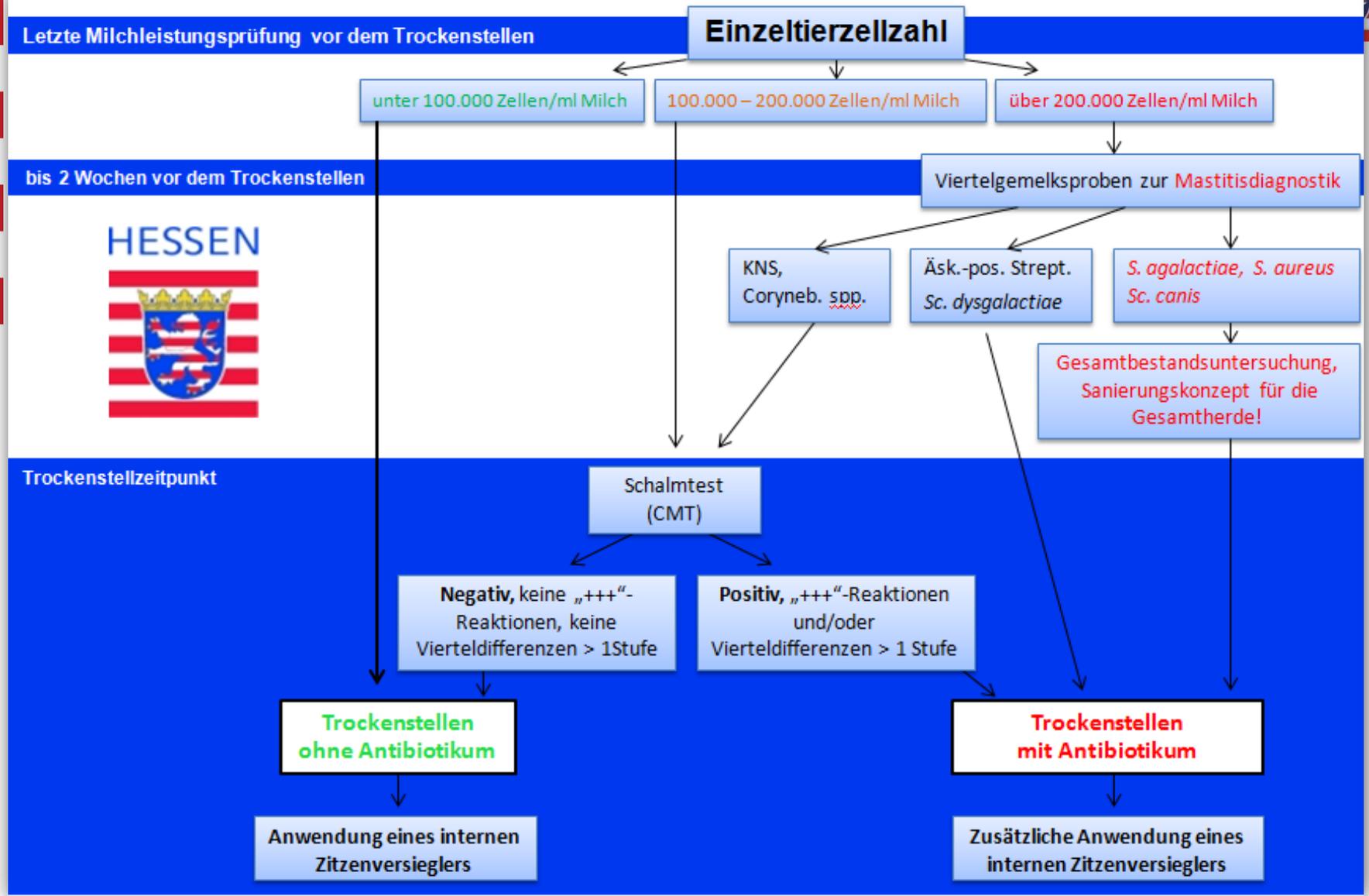
CMT oder Schalmtest-Methode der Wahl Vierteldifferenzen



CMT Interpretation



All in One - DLG Merkblatt 400





DLG-Merkblatt 400

Trockenstellen von Milchvieh

Aktuelle Empfehlungen zur praktischen Durchführung



Fachzentrum
Land- und Ernährungswirtschaft

www.DLG.org

Kostenloses Merkblatt zum Herunterladen bei der DLG



Wieviel Mastitidsdiagnostik ist nötig!

- Färsen mit ZZ >100000 in der MLP zu Beginn der Laktation
- Untersuchung aller klinischen Mastitiden in der Laktation!
- Untersuchung der Kühe mit ZZ > 200000 am Ende der Laktation



Gesunde Herde (Beispiel 100 Kühe):

30 Färsen davon ca. 10%:

Klinische Mastitiden (1%/mtl.)

Kühe mit ZZ >200000 (1/12)

3 Untersuchungen

12 Untersuchungen

10 Untersuchungen

Fazit: ca. 25% einer Milchviehherde müssen regelmäßig jährlich untersucht werden (15,00 Euro/4 = 3,75 Euro/Kuh/Jahr)



Die nordischen Länder machen es uns vor!

Sehr restriktiver AB-Einsatz, vorwiegend Penicillin

2 Eutertuben/Kuh/Jahr für Laktationsbehandlung;
 Deutschland: 6 Eutertuben/Kuh/Jahr (20% Reserve-AB)

Trockenstellen:
 80 % ohne antibiotischen Trockensteller!

Nordiska riktlinjer för mastitbehandling

Gemensamt antagna vid NMSMs årsmöte 2009-06-12
 Ideon Science Park, Lund, Sverige

Övergripande policy

- Antibiotikabehandling under laktation bör ske ertbart vid akuta kliniska mastiter.
- Vid subklinisk mastit är självkättningsgraden för hög eller utskrivningsgraden för låg för att kunna motivera kostnaden för behandling under pågående laktation.*
- Antibiotikabehandling vid subklinisk mastit bör istället ske med smittidspreparat vid sinläggning.
- Uttalat restriktiv användning ska eftersträvas för cefalosporiner och kinoloner.

* Undvikning från denna regel kan anslutas vid anmärkning i besöksregister drabbade av *Streptococcus agalactiae*.

Der „Fliegende Holländer“

Ein anderes System verfolgen die Niederlande. Hier wurde seitens der Regierung ein Reduktionsziel für die Wirtschaft vorgegeben, wobei es der Wirtschaft überlassen blieb, wie das Ziel erreicht wird. Diese Vorgehensweise hat zur Reduktion der eingesetzten Mengen um 50 % geführt. Gleichzeitig kam es auch zu einer spezifischen Reduktion von besonders kritisch bewerteten antimikrobiellen Substanzen wie den Cephalosporinen der 3. und 4. Generation und den Fluorchinolonen (Autoriteit Diergeeneesmiddelen, 2013). Dabei kam es nicht zu massiven Störungen in der Tiergesundheit. Allerdings wurden Ergebnisse begleitender Untersuchungen bisher nicht veröffentlicht. Im Jahr 2012 wurden in den Niederlanden im Vergleich zu Deutschland weniger als die Hälfte der Antibiotikamengen pro Tiereinheit eingesetzt (ESVAC, 2014).





Selektionsdruck senken!

Jetzt gilt es den Selektionsdruck zu vermindern indem in der Tierhaltung weniger Antibiotika besser eingesetzt werden.

Prof. Dr. Dr. A. Hensel, Präsident des BfR anlässlich des BfR-Symposiums
„Antibiotikaresistenzen in der Lebensmittelkette“ November 2013

- ❖ Reduzierung der Laktationsbehandlungen
- ❖ Verzicht auf wiederholte AB-Behandlung innerhalb der Laktation
- ❖ Penicillin ist Mittel der 1. Wahl
- ❖ synthetische Penicilline wie Cloxacillin, Oxacillin nur im Einzelfall bei Nachweis von *S. aureus* Penicillinase-positiv
- ❖ nur Cephalosporine der 1. Generation im Einzelfall einsetzen



Selektionsdruck senken!

- ❖ Mastitisgrad 1, KNS und/oder Corynebakterien nicht behandeln
- ❖ Cephalosporine der 3. und 4. Generation nur nach Erregerisolierung und Resistenztest einsetzen entsprechend der AB-Leitlinien
- ❖ Weitesgehender Verzicht auf Fluorchinolone



Selektionsdruck senken!

- ❖ **Selektives Trockenstellen zwingend gefordert**
- ❖ **Nur Trockensteller auf Penicillin/Aminoglycosidbasis einsetzen**
- ❖ **Nur ausnahmsweise synthetische Penicilline bei *S. aureus* Penicillinase-positiv einsetzen**
- ❖ **ITS zum Schutz vor Neuinfektionen anwenden**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!