

AntibioticScout.ch: Entscheidungshilfe für den umsichtigen Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen: Anwendung beim Rind

R. Peter¹, C.R. Müntener¹, D.C. Demuth¹, D. Heim², F. Stucki², M. Mevissen³, C. Gerspach⁴, M. Kaske⁴, A. Steiner⁵, M. Meylan⁵, M. Bodmer⁵, G. Schüpbach-Regula⁶, M. Feldmann⁷, H. Naegeli¹

¹Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, ²Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, Bern, ³Abteilung Veterinär-Pharmakologie und Toxikologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, ⁴Klinik für Wiederkäuer, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, ⁵Wiederkäuerklinik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, ⁶Veterinary Public Health Institute, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, ⁷Rindergesundheitsdienst, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich

Zusammenfassung

Seit Jahren wird der Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung diskutiert, insbesondere wegen unsachgemässer Anwendung sowie der Umweltbelastung mit Antibiotikarückständen, die das Auftreten und die Ausbreitung von Resistenzen fördern. Antibiotika sind jedoch wesentlich für eine erfolgreiche und nachhaltige Bekämpfung bakterieller Krankheitserreger. Mit dem Ziel, den Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung zu optimieren und damit die Entwicklung von Resistenzen zu reduzieren, bietet AntibioticScout.ch eine Entscheidungshilfe für den umsichtigen Gebrauch dieser Wirkstoffe („prudent use“). Gleichzeitig wird das Augenmerk auf die unterstützende Therapie und Ansätze zur Prävention gerichtet. Massnahmen zur Verbesserung der Tiergesundheit und des Tierwohls unter Beachtung der Grundsätze der guten veterinärmedizinischen Praxis sind primäre und wirkungsvolle Instrumente zur Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes. Diese notwendige Reduktion muss daher mit geeigneten Managementstrategien in der Tierhaltung einhergehen. Insbesondere Hygiene und tiergerechte Haltungsbedingungen sowie die Implementierung von Biosicherheits-Massnahmen sind für die Optimierung der Gesundheit der Nutztierbestände entscheidend.

Schlüsselwörter: Antibiotikaresistenz, antimikrobielle Wirkstoffe, Prävention, Nutztiere, Rind, Entscheidungshilfe

AntibioticScout.ch: Decision support for the prudent use of antimicrobials: Application in cattle

The administration of antibiotics in livestock has been criticized for many years, in particular because of an inappropriate use and the appearance of antibiotic residues in the environment, which can promote the emergence and spread of resistant bacteria. However, antibiotics are essential for the successful and sustainable control of bacterial pathogens. With the aim of optimizing the use of antibiotics in food animals and minimizing the prevalence of resistant bacteria, AntibioticScout.ch provides a decision aid for the prudent use of antimicrobial drugs. This approach emphasizes the importance of supportive therapy and the hallmarks of preventive concepts. Procedures to improve animal health and animal welfare in accordance with the principles of good veterinary practice are primary and effective tools to reduce the use of antimicrobial drugs. The necessary reduction in the use of antibiotics must, therefore, be accompanied by appropriate management strategies in animal husbandry. In particular, hygiene, animal welfare and biosecurity measures are crucial to ensure an optimal health status in farm animals.

Keywords: antibiotic resistance, antimicrobial agents, prevention, livestock, cattle, decision support

<https://doi.org/10.17236/sat00154>

Eingereicht: 05.12.2017
Angenommen: 02.02.2018

AntibioticScout.ch:
Entscheidungshilfe für
den umsichtigen Einsatz
von antimikrobiellen
Wirkstoffen: Anwendung
beim Rind

R. Peter et al.

Einleitung

Der Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung sowie auch hierzulande immer häufigere Nachweise von multiresistenten Keimen und zum Beispiel *Escherichia coli* mit erweitertem Resistenzspektrum (extended spectrum) gegen Betalaktame (ESBL) bei landwirtschaftlichen Nutztieren oder auf Lebensmitteln, geben immer wieder Grund zu Diskussionen (Pipoz et al., 2016). Ein unangemessener Einsatz der Antibiotika, die Verwendung dieser Wirkstoffe zu nicht-therapeutischen Zwecken sowie die Belastung der Umwelt mit Antibiotikarückständen können das Auftreten und die Ausbreitung resistenter Mikroorganismen begünstigen (Ferri et al., 2017). Es ist jedoch unbestritten, dass bei vielen bakteriellen Infektionen eine Therapie mit antimikrobiellen Wirkstoffen notwendig ist. Hier sind Tierärzte und Landwirte nicht zuletzt aus Tierschutzgründen verpflichtet, eine möglichst rasche Heilung anzustreben. Um diesen beiden Anliegen gerecht zu werden, existieren neben den rechtlichen Vorgaben wie der teilrevidierten Tierarzneimittelverordnung (TAMV), die seit dem 1. April 2016 die Abgabe von Antibiotika zur prophylaktischen Behandlung sowie kritischer Antibiotika auf Vorrat verbietet, Leitfäden und Empfehlungen zum sorgfältigen Einsatz von Antibiotika (Teale und Moulin, 2012; OIE, 2015; OIE, 2016). Das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie unterstützt mit der benutzerfreundlichen Entscheidungshilfe AntibioticScout.ch die praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzte bei der umsichtigen Verschreibung und Anwendung antibiotischer Wirkstoffe („prudent use“). Bezüglich der Antibiotikatherapie beim Rind beruht AntibioticScout.ch auf wissenschaftlichen Studien, auf breit gestütztem Fachwissen von Expertinnen und Experten, Klinikern und Klinikern der Vetsuisse-Fakultät mit ihren Standorten in Bern und Zürich sowie Vertretern der Schweizerischen Vereinigung für Wiederkäuergesundheit (SVW) und der Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte (GST). Diese wurden in einem Therapieleitfaden zusammengefasst (<https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/tiere/tierkrankheiten-und-arzneimittel/tierarzneimittel/therapieleitfaden.pdf.download.pdf/therapieleitfaden-de-dez-2017.pdf>) und in AntibioticScout.ch übernommen. Somit bietet AntibioticScout.ch eine praxisorientierte Entscheidungshilfe für den sorgsam und evidenzbasierten Einsatz antimikrobiell wirksamer Arzneimittel und dient der Sicherstellung der Wirksamkeit von Antibiotika gegen bakterielle Infektionskrankheiten. Die Datenbank wird laufend mit zusätzlichen Tierarten, Indikationen sowie praktischen Empfehlungen ergänzt, und die einzelnen Rubriken werden im Rahmen eines kontinuierlichen Optimierungsprozesses regelmässig den jeweils neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrungen aus der Praxis angepasst. Das System bietet

im Rahmen der Tierarzneimittel-Vigilanz ein vereinfachtes Online-Formular zur Meldung von Vorfällen, die auf eine fehlende Wirksamkeit antimikrobieller Wirkstoffe schliessen lassen. Meldungen über Unwirksamkeiten beim Einsatz eines Antibiotikums liefern Hinweise für das Auftreten von resistenten Bakterien.

Praktische Anwendung der AntibioticScout Entscheidungshilfe

Die spezifischen Empfehlungen zur Antibiotikaverschreibung beim Rind können via PC, Notebook, Tablet oder Smartphone bequem mit allen üblichen Webbrowsern auf der Website des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie über den URL <http://www.AntibioticScout.ch> abgerufen werden. Bei der Suche nach dem empfohlenen Antibiotikum muss zuerst die Tierspezies gewählt werden. Nachdem die Tierart „Rind“ bestimmt wurde, sind das Organsystem sowie die Indikation anzuwählen. Für alle Indikationen sind in einem allgemeinen Teil die Ursachen und Schlüsselfaktoren, die Bedeutung der Erkrankung, die betroffenen Organe, die relevante Symptomatik, und die häufigsten Erreger zusammengefasst. Wählt man „Diagnose“ an, so findet man Hinweise auf die notwendigen, klinischen und gegebenenfalls labordiagnostischen Untersuchungen. Nach Auswahl der Indikation sind in absteigender Aufzählung alle dafür zugelassenen antibiotischen Wirkstoffe als „first line“, „second line“ und „third line“ - getrennt nach oraler und parenteraler Applikation - aufgelistet. Auch die für eine bestimmte Indikation kontraindizierten Wirkstoffe (z. B. aufgrund bekannter fehlender Wirksamkeit oder bei kritischen Antibiotika, weil Alternativen zur Verfügung stehen) sind angegeben. Der unterstützenden Therapie kommt eine wichtige Bedeutung zu, da diese in vielen Fällen für eine Heilung unabdingbar ist und zusammen mit dem Einsatz des Antibiotikums durchgeführt werden sollte. Darunter fallen auch präventive Massnahmen, die längerfristig zu einer Reduktion der Krankheitsfälle und dadurch zu einer Senkung des Antibiotikaverbrauchs auf Betriebsebene führen.

Anhand von drei Krankheitsbildern aus der Rindermedizin, bei denen häufig Antibiotika eingesetzt werden, soll im Folgenden die Benutzung von AntibioticScout.ch veranschaulicht sowie Empfehlungen zur unterstützenden Therapie und Prophylaxe-Massnahmen vorgestellt werden.

Selektives Trockenstellen

Die Mastitis der Milchkuh ist eine ernstzunehmende und akut schmerzhaft Infektion des Euters. Viele Fak-

toren beeinflussen die Eutergesundheit. Bei der bakteriellen Besiedlung des Euters spielen insbesondere Tier-, Stall-, Fütterungs- und Herdenmanagement eine grosse Rolle. Die Ursache einer Mastitis liegt somit in den Umständen, die dazu führen, dass Mastitiserreger ins Euter eindringen, sich darin vermehren und eine Infektion hervorrufen können. Mastitiden führen nicht nur zu hohen wirtschaftlichen Verlusten, sondern auch zu Störungen des Betriebsablaufs (Hoedemaker et al., 2013; Heiniger et al., 2014). Das routinemässige Trockenstellen mit Antibiotika, das bislang häufig als wichtige Massnahme zur Kontrolle von Mastitiden galt, wird mehr und mehr vom sogenannten selektiven Trockenstellen abgelöst. Entgegen der Empfehlung, stets alle Kühe einer Herde mit Antibiotika trockenzustellen, um bestehende Infektionen zu heilen oder vor Neuinfektionen zu schützen, haben verschiedene Studien gezeigt (Huxley et al., 2002; Crispie et al., 2004; Cameron et al., 2014; Cameron et al., 2015), dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Neuinfektionen gibt, wenn man ein generelles Trockenstellen mit Antibiotika mit einem selektiven Vorgehen vergleicht. Dies gilt allerdings nur für Herden mit einer guten Eutergesundheit und bedeutet, dass einer eutergesunden Kuh kein antibiotischer Euterschutz verabreicht werden muss. Zudem konnte in einer Studie von Pol und Ruegg (2007) begründet werden, dass die Resistenzlage der Mastitiskerme in einem Betrieb wesentlich von der Intensität und der Art des Einsatzes von antimikrobiellen Wirkstoffen abhängt. Daher kann mit dem gezielten Einsatz von Antibiotika, sowohl hinsichtlich der Abstimmung des Wirkstoffes auf die Empfindlichkeit des Erregers, als auch angesichts der Einsatzfrequenz, die Resistenzsituation positiv beeinflusst werden. Seit der Revision der TAMV am 1. April 2016, ist die Abgabe von Antibiotika zur prophylaktischen Behandlung auf Vorrat nicht mehr erlaubt. Antibiotische Trockensteller dürfen nur noch für bestimmte Kühe abgegeben werden, bei welchen der Einsatz dieser Präparate ausreichend begründet werden kann. In der Studie von Kretzschmar et al. (2013), die auf 100 Schweizer Milchviehbetrieben durchgeführt wurde, stellten 69% der Betriebsleiter alle ihre Kühe mit einem antibiotischen Euterschutz trocken. Dieser Anteil wird sich durch die neue Gesetzgebung vermutlich deutlich vermindern, allerdings liegen darüber noch keine aktuellen Zahlen vor. Ein betriebsindividuelles Trockenstellkonzept basierend auf tierärztlichen Abklärungen (Tankmilchzellgehalt, bakteriologische Milchprobenuntersuchungen) muss entsprechend Teil eines fachgerechten Einsatzes der antibiotikahaltigen Trockensteller sein.

Als Grundlage für die Entscheidung, ob eine Kuh mit Antibiotika trockenzustellen ist, gelten das Jahresmittel der sogenannten theoretischen Tankzellzahl des Betriebes, die letzten drei monatlichen Zellzahlmessungen der

betreffenden Kuh, deren Krankheitsvorgeschichte, die Ergebnisse bakteriologischer Untersuchungen und Antibiogramme von Milchproben. Bei Kühen mit niedrigen individuellen Zellzahlen (<150'000 Zellen/ml) aus einem Betrieb ohne Herdenproblematik (Betrieb mit theoretischer Tankzellzahl <150'000 Zellen/ml im Jahresmittel) kann auf Antibiotika verzichtet und stattdessen zur Verhinderung von Neuinfektionen in der Galtzeit ein Zitzenversiegler eingesetzt werden. Von Problemtieren ist eine Milchprobe zu entnehmen; bei Nachweis von Staphylokokken, *Escherichia coli*, Klebsiellen, Serratien oder Enterokokken ist ein Antibiogramm anzufertigen. Bei Kühen von Problembetrieben (>150'000 Zellen/ml Tankzellzahl im Jahresmittel) ist ein genereller Antibiotikaeinsatz zum Trockenstellen im Falle von Bestandsproblemen mit *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus agalactiae* vorzusehen. Liegen Umweltkeime vor (*E. coli*, andere Staphylokokken oder Streptokokken) wird zwischen Kühen unterschieden, die eine individuelle Zellzahl von <150'000 Zellen/ml aufweisen, bei welchen ein Trockenstellen ohne Antibiotika empfohlen wird, und Tieren mit einer individuellen Zellzahl von >150'000 Zellen/ml mit oder ohne klinischen Mastitis, die mit einem antibiotischen Trockensteller gemäss Ergebnis der Milchprobe versorgt werden (s. Merkblatt zugänglich unter: http://www.wiederkaeuerklinik.unibe.ch/unibe/portal/fak_vetmedizin/a_dept_dkv/inst_wiederkaeuer/content/e18951/e63082/e441604/e441607/MB_Selektives_Trockenstellen-2017-07-20_Vetsuisse_BE_ger.pdf). Ist der Antibiotika-Einsatz begründet, sollte sich die Wirkstoffwahl am Keimspektrum und an der Resistenzlage auf dem Betrieb orientieren. Wie im AntibioticScout.ch dargelegt, ist Penicillin bei einer Infektion mit Streptokokken, *Staphylococcus aureus* oder *Corynebacterium bovis* das Mittel der Wahl. Dabei ist jedoch zu beachten, dass *Staphylococcus spp.* oft eine Penicillin- sowie Cloxacillinresistenz aufweisen (Frey et al., 2013). In einer Studie zur Untersuchung der Empfindlichkeit von grampositiven Mastitiserregern gegenüber Antibiotika wiesen 16,4% der *Staphylococcus aureus* Isolate eine Penicillinresistenz auf (Overesch et al., 2013). Eine andere Studie deutet aber mit einer nachgewiesenen Penicillinresistenz bei 35% der *Staphylococcus aureus* Isolaten und 54,2% der anderen *Staphylococcus spp.* auf einen Anstieg der Prävalenz von penicillinresistenten Staphylokokkenstämmen in den Jahren 2003 bis 2013 hin (Rüegsegger et al., 2014). Beim Vorliegen von *Staphylococcus spp.* mit einer Methicillinresistenz wird ein Präparat mit Aminoglykosiden empfohlen. Kritische Antibiotika wie zum Beispiel Makrolide oder Cephalosporine der 4. Generation dürfen nur bei erwiesenem Bedarf nach Erstellung eines Antibiogramms eingesetzt werden.

Da bei einer Mastitis mehrere Faktoren eine ursächliche Rolle spielen, kann eine Kontrollstrategie nur erfolg-

AntibioticScout.ch:
Entscheidungshilfe für
den umsichtigen Einsatz
von antimikrobiellen
Wirkstoffen: Anwendung
beim Rind

R. Peter et al.

AntibioticScout.ch:
Entscheidungshilfe für
den umsichtigen Einsatz
von antimikrobiellen
Wirkstoffen: Anwendung
beim Rind

R. Peter et al.

reich sein, wenn alle Mastitis-begünstigenden Faktoren minimiert oder beseitigt werden. Ziel aller vorbeugenden Massnahmen ist es, sowohl die Infektionsgefahren zu reduzieren, als auch die Abwehr der Tiere gegenüber den Mastitiserregern zu verbessern. Das Angehen von Mastitisproblemen mit Antibiotika sollte immer mit der Behebung von Managementproblemen einhergehen. Die Unterscheidung zwischen kuh- und umweltassoziierten Erregern ermöglicht die Wahl sinnvoller Prophylaxemassnahmen. Bei den kuhassoziierten Keimen steht die Übertragung während der Melkzeit im Vordergrund. Besonderes Augenmerk liegt hier bei der Melktechnik sowie der Melkhygiene und -arbeit. Bei den Keimen, die vorwiegend aus der Umwelt der Tiere stammen, stehen optimierte Haltungsbedingungen mit einer guten Liege- und Laufflächenhygiene, sowie eine angepasste Fütterung im Vordergrund. Das selektive Trockenstellen unter Beachtung der Situation im Gesamtbestand ist somit ein geeigneter Weg, um einen unnötigen Antibiotikaeinsatz zu vermeiden (Berry und Hillerton, 2002; Hoedemaker et al., 2013; Scherpenzeel et al., 2014; Scherpenzeel et al., 2016).

Puerperale Metritis

Die puerperale Metritis ist eine Entzündung der Gebärmutterwand, die vorwiegend durch bakterielle Erreger meist innerhalb der ersten 10 Tage *post partum* entsteht. Risikofaktoren für die Entstehung von Metritiden sind Nachgeburtshalten, Geburtstraumen, mangelhafte Geburtshygiene sowie Stoffwechselstörungen wie Hypokalzämie oder Ketose, die mit einer Schwächung der Abwehrleistung einhergehen. Bei mehr als 90% der Kühe sind in den ersten beiden Wochen nach der Kalbung Bakterien im Uterus nachweisbar. Dabei sind *E. coli* und *Trueperella pyogenes* die am häufigsten isolierten Keime, gefolgt von Streptokokken und verschiedenen Anaerobiern. *E. coli* dominiert vor allem in den ersten 5 Tagen nach der Kalbung, während der Anteil an *T. pyogenes* im weiteren Verlauf des Puerperiums ab Tag 9 bis 10 deutlich zunimmt. Bei geringer bakterieller Besiedelung bzw. guter Immunregulation werden die Bakterien meistens bis zum 10. Tag *post partum* eliminiert. Kommt es jedoch zur Entzündung des Uterus, so zeigen die meisten Tiere einen bräunlich wässrigen bis viskösen und meistens übelriechenden Ausfluss (Gilbert, 2016). Die Therapieentscheidung wird durch den Schweregrad der Erkrankung in Abhängigkeit von der Störung des Allgemeinbefindens bestimmt (Sheldon, 2006). Bei Metritiden vom Grad 1 ohne klinische Allgemeinsymptome besteht keine Therapienotwendigkeit; eine Überwachung durch den Landwirt (Temperatur, Appetit, Milchleistung) ist aber erforderlich. Eine Behandlung mit einem Antibiotikum wird erst bei Metritiden ab Grad 2 mit systemischen Symptomen wie

Milchrückgang, Mattigkeit, Fieber und einem vergrößerten Uterus erforderlich (Hoedemaker et al., 2013). Die AntibioticScout-Entscheidungshilfe schlägt in erster Linie den Einsatz von Aminopenicillinen oder Tetrazyklinen vor, da diese beiden Antibiotikagruppen ein breites Wirkungsspektrum aufweisen und zu hohen Wirkstoffspiegeln im Endo- und Myometrium führen. Kritische Antibiotika wie Fluorchinolone oder Cephalosporine der 3. und 4. Generation dürfen nur nach Antibiotogramm eingesetzt werden. Die Behandlung einer Metritis erfolgt parenteral über mindestens drei Tage. Bei einer lokalen Behandlung muss beachtet werden, dass das Erzielen ausreichender Antibiotika-Konzentrationen bei intrauteriner Verabreichung gerade bei grossen Mengen an Lochialsekret in Frage gestellt wird (Pyörälä et al., 2014). Mit Ausnahme von Tetrazyklin existieren kaum evidenzbasierte Empfehlungen für antibiotische Uteruseinlagen (Drillich et al, 2001; Goshen und Shpigel, 2006). Ein Wechsel des Antibiotikums wird bei ausbleibendem Therapieerfolg oder Verschlechterung von Grad 2 zu Grad 3 mit Toxämie-Symptomen wie Inappetenz, Tachykardie, injizierte Skleren, kühle Körperoberfläche, Apathie frühestens nach dem dritten Behandlungstag empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Entzündungshemmern ist bei Metritiden empfehlenswert (Pohl et al., 2016). Spätestens ab Krankheitsgrad 3 müssen diese unbedingt eingesetzt werden. Tiere mit einer toxischen Metritis (Grad 3) benötigen darüber hinaus eine Flüssigkeitssubstitution per Drench oder Dauertropf. Da Metritiden durch eine Verschlechterung der Fruchtbarkeitsleistung sowie Milchverluste zu hohen ökonomischen Einbussen führen, ist auch hier die Prophylaxe von grundlegender Bedeutung. Durch Massnahmen wie bestmögliche Geburtshygiene und -technik, die Unterstützung des Immunsystems durch bedarfsgerechte Fütterung und Versorgung mit Mineralstoffen und Spurenelementen, ein optimiertes Trockenstehmanagement, ausreichend Flüssigkeit sowie intensive Tierbeobachtung (Messen der Körpertemperatur, Überwachung der Futteraufnahme und der Euter-gesundheit) und Kuhkomfort können Infektionen vorgebeugt und somit der Einsatz von Antibiotika reduziert werden (Haimerl und Heuwieser, 2014).

Enzootische Bronchopneumonie

Die enzootische Bronchopneumonie (EBP) ist die mit Abstand wirtschaftlich bedeutendste Atemwegserkrankung von Kälbern und Junggrindern. Sie wird durch das Zusammenspiel verschiedener infektiöser und nicht-infektiöser Faktoren verursacht. Zunächst kommt es in der Regel zu einer Virusinfektion im Bereich der oberen Atemwege mit virulenten Stämmen von bovinem Parainfluenza-3-Virus (BPI3V), bovinem respiratorischen Syncytialvirus (BRV) und respiratorischem bovinem

Coronavirus (RBCV). Die Schwere des Verlaufes der EBP wird ferner durch Bakterien wie *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* und Mykoplasmen entscheidend moduliert (Kirchhoff et al., 2014). Zu den nicht-infektiösen Einflüssen zählen unter anderem eine Überbelegung der Ställe und schlechtes Klima (Fehler in der Belüftung, Zugluft, hohe Luftfeuchtigkeit, Schadgase, Anreicherung von Keimen). Die EBP tritt am häufigsten im Zusammenhang mit „Crowding“, nach Transport und Aufstallung von Kälbern verschiedener Geburtsbetriebe in Mastbetrieben, sowie als saisonale Form bei nasskalter Witterung im Frühjahr und Spätherbst auf. Je frühzeitiger die Erkrankung erkannt und therapiert wird, umso besser ist die Aussicht, bleibende Schäden im Lungenparenchym zu verhindern. Für die Bekämpfung der Entzündungsreaktionen sind nicht-steroidale Antiphlogistika indiziert. Diese führen zu einer Besserung des Allgemeinbefindens der Tiere. Wie im AntibioticScout dargelegt, wird als „first line“ Therapie die parenterale Verabreichung von Florfenicol empfohlen. Dieses Antibiotikum aus der Gruppe der Phenicole besitzt eine ausreichende Gewebepenetration, ein sehr breites Wirkspektrum, ein grosses Verteilungsvolumen und zeigt gegen die häufigsten Erreger der EBP (inkl. Mykoplasmen) eine gute Wirkung; Resistenzen wurden bisher wenig beobachtet (Bäumer, 2012; Gautier-Bouchardon et al., 2014; Sulyok et al., 2014; Barberio et al., 2016). Als „second line“ empfiehlt AntibioticScout.ch die Anwendung von Sulfonamiden in Kombination mit Trimethoprim. Sulfonamide sind bakteriostatische Wirkstoffe, haben jedoch in dieser Kombination aufgrund der synergistischen Interaktion (Sequenzialeffekt) auch bakterizide Eigenschaften. Das Wirkungsspektrum umfasst zahlreiche grampositive und gramnegative Keime (Krocker, 2010; Krocker et al., 2010). Als Alternative zeigen β -Laktam-Antibiotika oft eine gute Wirkung; nachteilig ist jedoch deren fehlende Wirksamkeit gegenüber Mykoplasmen. Auch Tetrazykline in hoher Dosierung haben sich in der Praxis bewährt, obwohl diverse Keime mittlerweile eine Plasmid-vermittelte Tetrazyklin-Resistenz erworben haben. Fluorchinolone sind kritische Antibiotika und daher für die Initialtherapie nicht geeignet. Die Resistenzsituation ist in Europa noch relativ günstig und der Einsatz von Fluorchinolonen somit in der Regel nicht erforderlich (El Garch et al., 2016). Trotzdem wurden schon resistente Pasteurellaceae in der Schweiz festgestellt (Rérat et al., 2012). Fluorchinolone dürfen in diesen Fällen nur bei Bedarf nach Antibiogramm eingesetzt werden.

Antibiotika werden auf Grund des noch üblichen Zukaufes von Tieren aus verschiedenen Betrieben häufig im Rahmen einer oralen metaphylaktischen Therapie nach der Einstallung eingesetzt, um der Erkrankung ganzer Kälbergruppen vorzubeugen (Lava et al., 2016a).

Diese Strategie hat das Ziel, infizierte, gegenwärtig aber klinisch noch unauffällige Tiere einer Gruppe innerhalb der Inkubationszeit, vor einer Erkrankung zu schützen. Damit werden gegebenenfalls aber auch einzelne gesunde Tiere mitbehandelt, die keiner Therapie bedürfen. Problematisch ist, dass die erkrankten Tiere innerhalb der Gruppe meist einen verminderten Futtermittelverzehr aufweisen, so dass kranke Tiere häufig unterdosiert und gesunde Tiere je nach Verabreichungsart überdosiert behandelt werden, wenn eine perorale Applikationsweise gewählt wird. Bei einem Krankheitsausbruch sollten die kranken Tiere nach Möglichkeit sofort isoliert werden. Ein häufiges Messen der Körpertemperatur nach Aufstallung neuer, zugekaufter Tiere ist essentiell. Sollte eine antibiotische Behandlung notwendig sein, so ist diese durch Massnahmen, die auf eine Senkung des Infektionsdrucks abzielen, zu ergänzen. Dazu gehören Verbesserungen im Management, Optimierung des Stallklimas, Haltung neu zugekaufter Tiere in Quarantäneboxen (Biosicherheit) sowie eine Reduktion der Besatzdichte (Brunner, 2007; Kaske et al., 2012; Hoedemaker et al., 2013; Lava et al., 2016b).

Diskussion

Das Bestandesmanagement spielt zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, zur Senkung des Antibiotikaverbrauchs bei Nutztieren und damit zur Reduktion des Selektionsdrucks auf resistente Erreger eine wesentliche Rolle. Bessere Haltungsbedingungen, bedarfsgerechte Fütterung, günstige Stallklimagegestaltung und strenge Hygienemassnahmen senken die Infektionsgefahr. Die geforderte und notwendige Reduktion des Einsatzes von Antibiotika muss daher mit geeigneten Management-Massnahmen in der Tierhaltung einhergehen. Tiergerechte Haltungsbedingungen für Tierbestände mit einem robusten Gesundheitsstatus sind die Zukunft. Gleichwohl ist der Einsatz von Antibiotika zur Behandlung kranker Tiere unerlässlich. Im Hinblick auf die zunehmende Resistenzproblematik müssen Antibiotika jedoch begründet und sorgfältig sowie zielgerichtet ausgewählt und eingesetzt werden. Bezüglich der Besonderheiten im Antibiotikaeinsatz und der Absetzfrist bei Nutztieren muss beachtet werden, dass die in der Arzneimittelinformation publizierte und mit Rückstandsstudien belegte Absetzfrist nur für die zugelassene Dosierung und Applikationsart gilt; wird ein Arzneimittel in einer höheren als der zugelassenen Dosierung oder in einer anderen als der zugelassenen Applikationsart eingesetzt, handelt es sich um eine „Off-Label“ Anwendung und im Gegensatz zu einer Umwidmung (andere Indikation oder Zieltierart) gibt es keine festgelegten Absetzfristen. Diese lassen sich nach einer Erhöhung der Dosierung oder einem Wechsel der Applikationsart nicht mit einer einfachen Formel berechnen und müssen

AntibioticScout.ch:
Entscheidungshilfe für
den umsichtigen Einsatz
von antimikrobiellen
Wirkstoffen: Anwendung
beim Rind

R. Peter et al.

AntibioticScout.ch:
Entscheidungshilfe für
den umsichtigen Einsatz
von antimikrobiellen
Wirkstoffen: Anwendung
beim Rind

R. Peter et al.

sich auf die publizierte Fachliteratur stützen. Die Konsequenz eines solchen Vorgehens ist, dass die Festsetzung der Absetzfrist letztlich in der Verantwortung der behandelnden Tierärztin oder des behandelnden Tierarztes liegt.

Tierärztinnen und Tierärzte finden im AntibioticScout Empfehlungen für die Verschreibung und Anwendung von Antibiotika, die nach neusten Erkenntnissen aus klinischen Studien laufend aktualisiert werden und Grundsätze eines verantwortungsvollen und nachhaltigen Einsatzes beinhalten. Antibiotika dürfen nicht eingesetzt werden, um unzureichende Haltungsbedingungen, Managementfehler oder mangelhafte Hygiene- und Biosicherheitsstandards zu kompensieren. Deshalb wird

im Leitfaden der unterstützenden Therapie und den präventiven Massnahmen besonderes Augenmerk geschenkt, da diese für eine Lösung von Bestandesproblemen unabdingbar sind und längerfristig zu einer Reduktion der Krankheitsfälle und dadurch zu einer Verminderung des Antibiotikaverbrauchs führen.

Dank

Das Projekt „AntibioticScout: Online-Entscheidungshilfe für Veterinäre“ wird im Rahmen des Nationalen Forschungsprogrammes NFP72 (Projekt 407240_167054) durch den Schweizerischen Nationalfonds für die Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

AntibioticScout.ch: aide à la décision pour un usage prudent des substances antimicrobiennes: utilisation chez les bovins

On discute depuis des années de l'usage des antibiotiques dans l'élevage des animaux de rente, en particulier en ce qui concerne leur utilisation incorrecte et la charge environnementale liée à des résidus d'antibiotiques susceptibles de favoriser l'apparition et la propagation de résistances. Toutefois les antibiotiques sont essentiels pour assurer une lutte efficace et durable contre les maladies d'origine bactérienne. Dans le but d'optimiser l'usage des antibiotiques dans l'élevage des animaux de rente et, par conséquent, de réduire le développement de résistances, AntibioticScout.ch propose une aide à la décision pour un usage prudent de ces substances („prudent use“). Parallèlement, on attire l'attention sur les traitements adjuvants et sur les mesures de prévention. Des mesures visant à améliorer la santé et le bien-être des animaux en tenant compte des fondements d'une bonne pratique vétérinaire sont des instruments efficaces pour réduire l'usage des antibiotiques. Cette réduction indispensable doit donc être combinée avec des mesures de gestion adéquates dans les élevages. Ce sont en particulier l'hygiène et les conditions d'élevage correctes ainsi que la mise en place de mesures de biosécurité qui sont décisives pour l'optimisation de la santé des troupeaux.

AntibioticScout.ch: uno strumento decisionale per un impiego più prudente di sostanze antimicrobiche: utilizzo nei bovini

Da anni, l'uso di antibiotici nell'allevamento di animali da reddito viene discusso, in particolare a causa dell'uso improprio e dell'esposizione ambientale dei residui provenienti dagli antibiotici che provocano la comparsa e la diffusione di resistenze. Tuttavia, gli antibiotici sono essenziali per una lotta efficace e duratura contro agenti patogeni batterici. Allo scopo di ottimizzare l'uso di antibiotici nell'allevamento di animali da reddito e quindi di ridurre lo sviluppo di resistenze, Antibiotic Scout.ch offre uno strumento decisionale per un impiego prudente di queste sostanze („prudent use“). Contemporaneamente, l'attenzione è rivolta alle terapie e ai principi di supporto per la prevenzione. Le misure per migliorare la salute degli animali e il loro benessere nel rispetto dei principi di una buona pratica veterinaria sono gli strumenti primari ed efficaci per ridurre l'uso di antibiotici. Queste riduzioni necessarie devono essere accompagnate da adatte strategie di allevamento. In particolare, l'igiene e le condizioni di tenuta corrette degli animali così come l'implementazione di misure di biosicurezza sono determinanti per ottimizzare la salute degli animali di allevamento.

Literatur

- Bäumer W.: Zur Pharmakologie zugelassener Antibiotika in der Rinderpraxis. *Tierärztl. Prax. G.* 2012, 40: 326-333.
- Berry E.A., Hillerton J.E.: The Effect of an Intramammary Teat Seal on New Intramammary Infections. *J. Dairy Sci.* 2002, 85: 2512-2520.
- Berry E.A., Hillerton J.E.: The Effect of Selective Dry Cow Treatment on New Intramammary Infections. *J. Dairy Sci.* 2002, 85: 112-121.
- Barberio A., Flaminio B., De Vlieghe S., Supré K., Kromker V., Garbarino C., Arrigoni N., Zanardi G., Bertocchi L., Gobbo F., Catania S., Moroni P.: Short communication: In vitro antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates identified in milk from dairy cattle in Belgium, Germany and Italy. *J. Dairy Sci.* 2016, 99: 6578-6584.
- Brunner R.: Rinderrippe, Ätiologie und Bekämpfungsmöglichkeiten. *Veterinär Spiegel.* 2002, 3: 170-175.
- Cameron M., McKenna S.L., MacDonald K.A., Dohoo I.R., Roy J.P., Keefe G.P.: Evaluation of selective dry cow treatment following on-farm culture: risk of postcalving intramammary infection and clinical mastitis in the subsequent lactation. *J. Dairy Sci.* 2014, 97: 270-284.
- Cameron M., Keefe G.P., Roy J.P., Stryhn H., Dohoo I.R., McKenna S.L.: Evaluation of selective dry cow treatment following on-farm culture: Milk yield and somatic cell count in the subsequent lactation. *J. Dairy Sci.* 2015, 98: 2427-2436.
- Crispie F., Flynn J., Ross R.P., Hill C., Meaney W.J.: Dry cow therapy with a non-antibiotic intramammary teat seal – a review. *Ir. Vet. J.* 2004, 57: 412-418.
- Drillich M., Beetz O., Pftzner A., Sabin M., Sabin H.J., Kutzer P., Nattermann H., Heuwieser W.: Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2001, 84: 2210-2217.
- El Garch F., de Jong A., Simjee S., Moyaert H., Klein U., Ludwig C., Marion H., Haag-Diergarten S., Richard-Mazet A., Thomas V., Siegwart E.: Monitoring of antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, 2009-2012: VetPath results. *Vet. Microbiol.* 2016, 194: 11-22.
- Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P., Giaccone V.: *Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems.* *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2017, 57: 2857-2876.
- Frey Y., Rodriguez J.P., Thomann A., Schwendener S., Perreten V.: Genetic characterization of antimicrobial resistance in coagulase-negative *staphylococci* from bovine mastitis milk. *J. Dairy Sci.* 2013, 96: 2247-2257.
- Gautier-Bouchardon A.V., Ferré S., Le Grand D., Paoli A., Gay E., Poumarat T.: Overall decrease in the susceptibility of *Mycoplasma bovis* to antimicrobials over the past 30 years in France. *PLoS One* 2014, 9: e87672.
- Gilbert R.O.: Management of Reproductive Disease in Dairy Cows. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 2016, 32: 387-410.
- Goshen T., Shpigiel N.Y.: Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology* 2006, 66: 2210-2218.
- Haimerl P., Heuwieser W.: Antibiotic treatment of metritis in dairy cows: A systematic approach. *J. Dairy Sci.* 2014, 97: 6649-8462.
- Heiniger D., van den Borne B.H.P., Lechner I., Tschopp A., Strabel D., Steiner A., Meier H.: Kosten-Nutzen-Analyse einer Intervention zur Verbesserung der Eutergesundheit in Schweizer Milchviehbetrieben. *SAT* 2014, 10: 473-481.
- Hoedemaker M., Mansfeld R., De Kruif A.: Fruchtbarkeit. In: *Tierärztliche Bestandsbetreuung beim Milchrind*, 2013, pp. 46-90.
- Hoedemaker M., Mansfeld R., De Kruif A.: Eutergesundheit und Milchqualität. In: *Tierärztliche Bestandsbetreuung beim Milchrind*, 2013, pp. 91-126.
- Hoedemaker M., Mansfeld R., De Kruif A.: Jungviehaufzucht und Färsenmanagement. In: *Tierärztliche Bestandsbetreuung beim Milchrind*, 2013, pp. 169-198.
- Huxley J.N., Greent M.J., Green L.E., Bradley A.J.: Evaluation of the efficacy of an internal teat sealer during the dry period. *J. Dairy Sci.* 2002, 85: 551-561.
- Kaske M., Kunz, H.J., Reinhold P.: Die Enzootische Bronchopneumonie des Kalbes: ein Update. *Praktischer Tierarzt.* 2012, 93: 232-245.
- Kirchhoff J., Uhlenbruck S., Goris K., Keil G.M., Herrler G.: Three viruses of the bovine respiratory disease complex apply different strategies to initiate infection. *Vet. Res.* 2014, 45: 20-31.
- Kretzschmar L., van den Borne B.H.P., Kaufmann T., Reist M., Strabel D., Harisberger M., Bodmer M.: Mastitis-Management in Schweizer Milchviehbetrieben mit Eutergesundheitsproblemen. *SAT* 2013, 8: 453-462.
- Kroker R., Scherkl R., Ungemach F.R.: Chemotherapie bakterieller Infektionen. In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, 2010, pp. 417-460.
- Kroker R.: Pharmaka zu Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, 2010, pp. 249-297.
- Lava M., Pardon B., Schüpbach-Regula G., Keckeis K., Deprez P., Steiner A., Meylan M.: Effect of calf purchase and other herd-level risk factors on mortality, unwanted early slaughter, and use of antimicrobial group treatments in Swiss veal calf operations. *Prev. Vet. Med.* 2016a, 126: 81-88.
- Lava M., Schüpbach-Regula G., Steiner A., Meylan M.: Antimicrobial drug use and risk factors associated with treatment incidence and mortality in Swiss veal calves reared under improved welfare conditions. *Prev. Vet. Med.* 2016b, 126: 121-130.
- OIE: The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials, 2016. Zugänglich unter: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/PortailAMR/EN_OIE-AMRstrategy.pdf
- OIE: OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance. 2015. Zugänglich unter: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/Eng_OIE_List_antimicrobials_May2015.pdf
- Overesch G., Stephan R., Perreten V.: Antimicrobial susceptibility of gram-positive udder pathogens from bovine mastitis milk in Switzerland. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2013, 6: 339-350.
- Pipoz F., Perreten V., Meylan M.: Resistenzen bei Bakterienisolationen aus der Nase von Aufzuchtälbern in Milchviehbetrieben. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2016, 6: 397-403.
- Pohl A., Bertulat S., Borchardt S., Brufeind O., Heuwieser W.: Randomized, controlled clinical trial on the efficacy of non-steroidal antiinflammatory drugs for the treatment of acute puerperal metritis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2016, 99: 8241-8249.
- Pol M., Ruegg P.L.: Relationship between antimicrobial drug usage and antimicrobial susceptibility of gram-positive mastitis pathogens. *J. Dairy Sci.* 2007, 90: 262-273.
- AntibioticScout.ch: Entscheidungshilfe für den umsichtigen Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen: Anwendung beim Rind
- R. Peter et al.

AntibioticScout.ch:
Entscheidungshilfe für
den umsichtigen Einsatz
von antimikrobiellen
Wirkstoffen: Anwendung
beim Rind

R. Peter et al.

Pyörälä S., Taponen J., Katila T.: Use of antimicrobials in the treatment of reproductive diseases in cattle and horses. *Reprod. Dom. Anim.* 2014, 49: 16-26.

Rérat M., Albini S., Jaquier V., Hüssy D.: Bovine respiratory disease: Efficacy of different prophylactic treatments in veal calves and antimicrobial resistance of isolated Pasteurellaceae. *Prev. Vet. Med.* 2012, 103: 265-273.

Rüegsegger F., Ruf J., Tschuor A., Sigrist Y., Roskopf M., Hässig M.: Antimicrobial susceptibility of mastitis pathogens of dairy cows in Switzerland. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2014, 10: 483-488.

Scherpenzeel C.G.M., Tijs S.H.W., den Uijl I.E.M., Santman-Berends I.M.G.A., Velthuis A.G.J., Lam T.J.G.M.: Farmers' attitude toward the introduction of selective dry cow therapy. *J. Dairy Sci.* 2016, 99: 8259-8266.

Scherpenzeel C.G.M., den Uijl I.E.M., van Schaik G., Olde Riekerink R.G.M., Keurentjes J.M., Lam T.J.G.M.: Evaluation of the use of dry cow antibiotics in low somatic cell count cows. *J. Dairy Sci.* 2014, 97: 3606-3614.

Scherpenzeel C.G.M., den Uijl I.E.M., van Schaik G., Olde Riekerink R.G.M., Hogeveen H., Lam T.J.G.M.: Effect of different scenarios for selective dry-cow therapy on udder health, antimicrobial usage, and economics. *J. Dairy Sci.* 2016, 99: 3753-3764.

Sheldon I.M., Lewis G.S., Le Blanc S., Gilbert R.O.: Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 2006, 65: 1516-1530.

Sulyok K.M., Kreizinger Z., Fekete L., Hrvinak V., Magyar T., Janosi S., Schweitzer N., Turcsanyi I., Makrai L., Erdélyi K., Gyuranecz M.: Antibiotic susceptibility profiles of *Mycoplasma bovis* strains isolated from cattle in Hungary, Central Europe. *BMC Vet. Res.* 2014, 25: 256-263.

Teale C.J., Moulin G.: Prudent use guidelines: a review of existing veterinary guidelines. *Rev. Sci. Tech.* 2012, 31: 343-354.

Korrespondenz

Dr. Ruth Peter
Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
Vetsuisse Fakultät Universität Zürich
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich
E-Mail: ruth.peter@vetpharm.uzh.ch