

## **Stellungnahme des DVG-Sachverständigenausschusses „Subklinische Mastitis“**

### **„Zur Antibiotikatherapie von Mastitiden“**

**von M. Hoedemaker, J. Hamann, B. Baumgärtner**

#### **Einleitung**

Antibiotika und Chemotherapeutika wurden in den letzten 50 Jahren zur Therapie und Prävention von Mastitiden eingesetzt. Die Antibiotikatherapie ist dabei eine Maßnahme, die sich auf das Einzeltier bezieht mit dem Ziel der Eliminierung der verursachenden Erreger, d.h. der bakteriologischen Heilung. Diese soll letztendlich eine Rückkehr zur normalen Sekretion ermöglichen (d.h. Zellgehalt im Viertelgemelk < 100.000/ml, keine Erreger nachweisbar [Hamann und Fehlings 2002]). Liegen klinische Symptome vor, spielen ethische Gesichtspunkte wie Vermeiden und Linderung von Schmerz und Leiden neben milchhygienischen Aspekten zunächst eine größere Rolle (Hillerton 1997). Der Begriff „klinische Heilung“ umfasst die Wiederherstellung des gegebenenfalls gestörten Allgemeinbefindens und das Abklingen lokaler Entzündungserscheinungen sowie die Produktion einer makroskopisch einwandfreien, den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend verkehrsfähigen Milch. Inwieweit sich das geschädigte Eutergewebe vollständig regenerieren kann, erscheint fraglich, da nach überstandener klinischer Mastitis im Eutergewebe oft Veränderungen in Form von Knoten und Verhärtungen (Proliferationen und Narbengewebe) zurückbleiben, d.h. eine Restitudo ad integrum dürfte in den allermeisten Fällen nicht möglich sein. Ein anderer Aspekt der Heilung ist die Wiederherstellung der Milchproduktion erkrankter Euterviertel. Abgesehen von massiven klinischen Mastitisfällen, bei denen es zum vollständigen Versiegen oder einer deutlichen Absenkung der Milchproduktion kommt, ließe sich dies nur bei einer Bestimmung der Euterviertelleistung vor und nach der Erkrankung genauer feststellen. Technische Voraussetzungen zur routinemäßigen Erfassung von Viertelgemelken fehlen in konventionellen Melksystemen, sind aber bei automatischen Melksystemen vorhanden und könnten entsprechend genutzt werden.

#### **Immunsystem und Mastitistherapie**

Unabhängig davon, ob die Mastitistherapie auf Einzeltier- oder auf Herdenebene betrachtet wird, kann diese nur eine Unterstützung der körpereigenen Infektionsabwehr darstellen (z.B. bei der Antibiotikatherapie durch Abtötung von Erregern und damit bedingter Reduktion von Gewebsschäden; z.B. bei alternativen Therapieformen durch Steigerung der körpereigenen Abwehr und damit verbundener verbesserter Eliminierung bakterieller Erreger). Der Erfolg einer Mastitistherapie hängt daher entscheidend von der Ausgangslage des immunologischen Abwehrsystems ab. Diese wird durch verschiedene Faktoren (tierindividuell, laktationsphysiologisch, fütterungsbedingt, Stress) negativ oder auch positiv beeinflusst (Burvenich et al. 2000, Kehrli et al. 1989, Smith et al. 1997, Klucinski et al. 1988, Mayr und Mayr 1998). In der neueren Literatur setzt sich einhellig die Meinung durch, dass die Sicherung einer stabilen Homöostase unabdingbar die Effektivität des Immunsystems ist, welches letztendlich maßgeblich für die Neuinfektionsrate und das Ergebnis einer stattgefundenen Infektion (Erregerelimination, subklinische oder klinische Erkrankung, akute oder chronische Infektion, Tod) beeinflusst. Auch können zufrieden stellende

Heilungsergebnisse nach therapeutischen Maßnahmen nur bei einem Tier oder in einer Herde mit einem ausgewogenen Immunstatus erwartet werden. Dies könnte die starke Streuung von Heilungsraten nach einer Antibiotikatherapie von 20 bis 60-70 % zwischen verschiedenen Betrieben erklären, wobei offensichtlich herdenspezifische Faktoren existieren, die die Funktion des Abwehrsystems maßgeblich mitbestimmen (Hamann und Krömker 1999).

Die Interaktionen zwischen Immunsystem und Antibiotika sind allerdings nicht immer positiv. So führt eine Reihe von Chemotherapeutika zu einer Supprimierung der Leukozytenfunktion, wodurch der eigentlich unterstützende Effekt wieder verringert werden kann (Paisley et al. 1986).

Es ist jedoch zu betonen, dass ein wissenschaftliches Gremium des amerikanischen National Mastitis Council (NMC) unter Berücksichtigung der veröffentlichten Ergebnisse zur Resistenzentwicklung von Mastitisserregern im Verlauf der vergangenen 40 Jahre festgestellt hat, dass keine Tendenz einer Zunahme der Resistenzentwicklung von Mastitisserregern besteht (Erskine et al. 2004). Untersuchungen des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) und im Rahmen des nationalen Resistenzmonitorings in Deutschland durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) führten zu einem vergleichbaren Ergebnis (BgVV 2002; Wallmann et al. 2003).

### **Applikationsformen**

Antibiotika werden lokal in Form von Mono- oder Kombinationspräparaten in das Euter appliziert, oder parenteral bzw. kombiniert lokal und parenteral verabreicht. Daneben erzielt das Trockenstellen unter Antibiotikaschutz einen therapeutischen Effekt bei subklinischen Mastitiden.

Es liegen zahlreiche Untersuchungen über die Therapie der bovinen Mastitis vor. Die Interpretation von Untersuchungsergebnissen und die Vergleichbarkeit mit anderen Versuchen stößt oft auf Schwierigkeiten, da der Begriff der „Heilung“ nicht eindeutig definiert wurde, unterschiedliche Zeiträume für ihre Feststellung benutzt wurden sowie diverse Präparate mit variierenden Dosierungen und Behandlungsintervallen unter Berücksichtigung verschiedener Erreger eingesetzt wurden. Daraus erklärt sich eine starke Variation bakteriologischer Heilungsraten von 0 bis 100 %. Aufgrund fehlender wissenschaftlicher Abklärung ist die angebliche, auf Erfahrung beruhende Wirkung bestimmter Therapiemaßnahmen in vielen Fällen in keinster Weise abgesichert. Insgesamt ergeben sich hieraus vielfach Unsicherheiten über die geeignete Therapiedauer und Dosierung eingesetzter Arzneimittel. Es ist deswegen auch schwierig, wenn nicht gar unmöglich, für die Praxis wissenschaftlich fundierte Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der verschiedenen Applikationsformen zu geben.

### **Faktoren des Therapieerfolges**

Bei Vorliegen einer klinischen Mastitis steht die klinische Heilung zunächst im Vordergrund. Während bei einer Mastitis apostematosa eine klinische Heilung nicht mehr zu erwarten ist, liegt die klinische Heilungsrate bei phlegmonösen Mastitiden unter 50 % (Menziez et al. 2000). Bei den häufig vorkommenden katarrhalischen Mastitiden kann mit klinischen Heilungsraten von bis zu 70 % gerechnet werden (Gregory 1999). Ohne Behandlung lag die Heilungsrate zwar signifikant niedriger als bei Durchführung einer Therapie, der Unterschied betrug aber nur knapp 10 %.

In einer groß angelegten Studie mit mehreren Tausend subklinischen Mastitisfällen wurden die bakteriologischen Heilungsraten nach Antibiotikatherapie untersucht (Wilson et al. 1999). Auch hier führte die Antibiotikatherapie zwar zu einer statistisch abzusichernden Heilungsquote von 75 % im Vergleich zur Nichtbehandlung, der Unterschied betrug aber auch hier nur ca. 10 %. Allerdings waren starke erregerabhängige Einflüsse hinsichtlich des Heilungserfolgs bzw. der Möglichkeit zur Selbstheilung ersichtlich: ein messbarer Effekt war nur bei Infektionen mit *Streptococcus agalactiae* und anderen Streptokokken nachzuweisen. Bei *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negativen Staphylokokken, gramnegativen und sonstigen Erregern (z.B. Hefen) entsprach die bakteriologische Heilungsrate nach Therapie in etwa der Selbstheilungsrate.

Das Trockenstellen unter Antibiotikaschutz dient zum einen der Vorbeuge vor Neuinfektionen, zum anderen sollen hiermit zum Trockenstellen bestehende subklinische Mastitiden behandelt werden, wobei hier meistens das Augenmerk auf Infektionen mit grampositiven Erregern gelegt wird. In Abhängigkeit von Erreger und angewandtem Präparat liegen die zu erwartenden Heilungsraten in einem Bereich von 70 bis über 90 % (Postle und Natzke 1974, Erskine 1994). Insbesondere bei *Staphylococcus aureus* muss allerdings z.T. mit deutlich geringeren Heilungsraten gerechnet werden (Soback 1990).

Neben Erreger und Antibiotikum wird der Therapieerfolg noch von vielen anderen Faktoren beeinflusst. So waren die bakteriologischen Heilungsraten nach Laktationstherapie einer subklinischen *S.-aureus*-Mastitis geringer, wenn die Laktationsnummer > 2, das Laktationsstadium < 200 d und der somatische Zellgehalt zu Beginn der Behandlung > 1.000.000/ml waren. Zu einer Reduktion des Therapieerfolgs führten ebenso: eine Infektion im hinteren Euterviertel, mehr als ein Euterviertel infiziert und eine Penicillinresistenz des Erregers (Sol et al. 1997). Bei klinischer *S.-aureus*-Mastitis waren die Haupteinflussfaktoren Penicillinresistenz sowie die Dauer der Therapie. Weiterhin spielten das Laktationsalter sowie der Zellgehalt der Milch vor der klinischen Erkrankung eine Rolle (Sol et al. 2000).

Die bakteriologische Heilungsrate einer Therapie zum Trockenstellen wird durch das Alter der Kuh, den Zellgehalt vor dem Trockenstellen und der Anzahl infizierter Euterviertel beeinflusst (Sol et al. 1994, Osteras et al. 1999). Eine klinische Mastitis in der abgelaufenen Laktation verringert die Heilungschancen (Osteras und Edge 2000).

### **Andere Therapieeffekte**

Der geringe Unterschied zwischen Heilungsrate nach Antibiose und Selbstheilung lässt Zweifel aufkommen, ob eine Antibiotikatherapie überhaupt gerechtfertigt ist. Bei Vorliegen einer klinischen Mastitis spielt allerdings nicht nur die Tatsache, ob eine klinische Heilung eintritt, eine Rolle sondern auch das Zeitintervall von Behandlung bis zur klinischen Heilung. Untersuchungen von Morin et al. (1998) zeigten, dass eine klinische Heilung nach Antibiotikatherapie häufig früher eintrat als bei alleiniger unterstützender Therapie. Außerdem wurden erneute Erkrankungen bei mit Antibiotika behandelten Kühen in den 60 Tagen nach der ersten Mastitisepisode seltener und mit einem geringeren Schweregrad beobachtet, als bei Tieren, die nur eine unterstützende Therapie erhalten hatten. Bei subklinischen Infektionen mit *Streptococcus (S.) dysgalactiae* oder *S. uberis* wurde ebenfalls eine geringere Häufigkeit nachfolgender klinischer Episoden nach parenteraler Antibiose im Vergleich zu unbehandelten Tieren festgestellt (St. Rose et al. 2003). Die Verabreichung von Langzeitantibiotika zum Trockenstelltermin verringerte die Neuerkrankungsrate für klinische Mastitiden signifikant im Vergleich mit unbehandelten Tieren (Woolford et al. 1998). Die Mechanismen, die diese „Schutzwirkung“ herbeiführen, sind nicht bekannt.

## Fazit

Trotz begrenzter Wirksamkeit, erscheint eine Antibiotikatherapie von klinischen Mastitiden aus ökonomischen und ethischen Gründen gerechtfertigt. Im Falle von subklinischen Mastitiden ist die Laktationstherapie unter Berücksichtigung epidemiologischer und ökonomischer Gesichtspunkte nur bedingt angebracht. Das Trockenstellen unter Antibiotikaschutz ist nach wie vor eine wirksame und ökonomische Methode zur Therapie subklinischer Mastitiden und Prävention von Neuinfektionen während der Trockenstehphase, die durch die nachhaltigen Effekte in der Früh-laktation (Verringerung des Auftretens klinischer Mastitiden) aufgewertet wird. Im Hinblick auf einen sinnvollen begrenzten Einsatz von Antibiotika, sollte mehr denn je auf eine genaue Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Immunitätslage des Einzeltieres und der Herde, der klinischen Befunde, der ursächlich beteiligten Erreger sowie der betriebsspezifischen Resistenzsituation geachtet werden.

## Literatur

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (2002):  
 Untersuchungen zum Resistenzverhalten ausgewählter pathogener Bakterien von Milchkühen und Mastschweinen.  
 BgVV, Internetdarstellung, 19. August 2002

Burvenich, C., J. Detilleux, M.J. Paape u. A.M. Massart-Leen (2000):  
 Physiological and genetic resistance that influence the cows resistance to mastitis, especially during early lactation.  
 Proc. Int. Symp. Immunol. Ruminant Mammary Gland, Stresa, pp. 9-20

Hamann, J. u. K. Fehlings (2002):  
 Leitlinien zur Bekämpfung der Mastitis des Rindes als Bestandsproblem. 4. Aufl.  
 Verlag der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V., Giessen

Erskine, R.J. (1994):  
 Dry cow treatment of *Staphylococcus aureus* revisited.  
 Proc. 33<sup>rd</sup> Ann. Meeting Natl. Mastitis Council, 31.01.-02.02.1994, Orlando, 20-27

Erskine, T.J., J.Cullor, M. Schällibaum, B.Yancey u. A. Zecconi (2004):  
 Bovine mastitis pathogens and trends in resistance to antibacterial drugs.  
 Proc. 43<sup>rd</sup> Ann. Meeting Natl. Mastitis Council, pp. 400-414

Gregory (1999):  
 Die katarrhalische Mastitis des Rindes: Häufigkeit, Ätiologie und Therapie – Statistische Erhebungen an einer Hochschulklinik in den Jahren 1986-1996.  
 Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.

Hamann, J. u. V. Krömker (1999):  
 Mastitistherapie – Hilfe zur Selbsthilfe.  
 Prakt. Tierarzt 80, Collegium Veterinarium XXIX, 38-42

Hillerton, J.E. (1997):

Mastitis therapy is necessary for animal welfare.  
IDF Bulletin 330, 4-5

Kehrli, M.E., Jr., B.J. Nonnecke u. J.A. Roth (1989):  
Alterations in bovine neutrophil function during the periparturient period.  
Am. J. Vet. Res. 50, 207-214

Klucinski, W., A. Degorski, E. Miernik-Degorska, S. Targowski u. A. Winnicka (1988):  
Effect of ketone bodies on the phagocytic activity of bovine milk macrophages and polymorphonuclear leukocytes.  
Zentralbl. Veterinärmed. A 35, 632-639

Mayr, B. u. A. Mayr (1998):  
Interaktionen zwischen Immunsystem und Psyche.  
Tierärztl. Praxis 26, 230-235

Menzies, F.D., S.H. McBride, S.W. McDowell, M.A. McCoy, W. McConnell u. C. Bell (2000):  
Clinical and laboratory findings in cases of toxic mastitis in cows in Northern Ireland.  
Vet. Rec. 147, 123-128

Morin, D.E., R.D. Shanks u. G.C. McCoy (1998):  
Comparison of antibiotic administration in conjunction with supportive measures versus supportive measures alone for treatment of dairy cows with clinical mastitis.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 213, 676-683

Paisley, L.G., W.D. Mickelsen u. P.B. Anderson (1986):  
Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows. A review.  
Theriogenology 25, 353-381

Postle, D.S. u. R.P. Natzke (1974):  
Efficacy of antibiotic treatment in the bovine udder as determined from field studies.  
Vet. Med. Small Anim. Clin. 69, 1535-1545

Osteras, O. u. V.L. Edge (2000):  
Factors prior to dry period associated with high and low levels of cow milk somatic cell counts in next lactation.  
Acta Vet. Scand. 41, 63-77

Osteras, O., V.L. Edge u. S.W. Martin (1999):  
Determinants of success or failure in the elimination of major mastitis pathogens in selective dry cow therapy.  
J. Dairy Sci. 82, 1221-1231

Smith, K.L., J.S. Hogan u. W.P. Weiss (1997):  
Dietary vitamin E and selenium affect mastitis and milk quality.  
J. Anim.Sci. 75, 1659-1665

Soback, S., G. Ziv, M. Winkler u. A. Saran (1990):

Systemic dry cow therapy – A preliminary report.  
J. Dairy Sci. 73, 661-666

Sol, J., O.C. Sampimon, H.W. Barkema u. Y.H. Schukken (2000):  
Factors associated with cure after therapy of clinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*.  
J. Dairy Sci. 83, 278-284

Sol, J., O.C. Sampimon, J.J. Snoep u. Y.H. Schukken (1994):  
Factors associated with bacteriological cure during lactation after dry cow treatment of subclinical with antibiotics.  
J. Dairy Sci. 77, 75-79

Sol, J., O.C. Sampimon, J.J. Snoep u. Y.H. Schukken (1997):  
Factors associated with bacteriological cure during lactation after therapy for subclinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*.  
J. Dairy Sci. 80, 2803-2808

St. Rose, S.G., J.M. Swinkels, W.D.J. Kremer, C.L.J.J. Kruitwagen u. R.N. Zadoks (2003):  
Effect of penethamate hydriodide treatment on bacteriological cure, somatic cell count and milk production of cows and quarters with chronic subclinical *Streptococcus uberis* or *Streptococcus dysgalactiae* infection.  
J. Dairy Res. 70, 387-394

Wallmann, J., K. Schröter u. R. Kroker (2003):  
Monitoring der in-vitro-Empfindlichkeit tierpathogener Bakterien von landwirtschaftlichen Nutztieren in Deutschland.  
Deutsches Tierärzteblatt 6/2003, 617-620

Wilson, D.J. R.N. Gonzalez, K.L. Case, L.L. Garrison u. Y.T. Gröhn (1999):  
Comparison of seven antibiotic treatments with no treatment for bacteriological efficacy against bovine mastitis pathogens.  
J. Dairy Sci. 82, 1664-1670

Woolford, M.W., J.H. Williamson, A.M. Day u. P.J.A. Copeman (1998):  
The prophylactic effect of a teat sealer on bovine mastitis during the dry period and the following lactation.  
New Zealand Vet. J. 46, 12-19