



CENTRE OF EXPERTISE

ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS

ADVIES

**RATIONEEL GEBRUIK VAN
ANTIBIOTICA BIJ HET DROOGZETTEN
VAN MELKKOEIEN IN BELGIË**

AMCRA is het federale kenniscentrum voor alles wat te maken heeft met antibioticagebruik en -resistentie bij dieren. De missie van AMCRA luidt om alle gegevens te verzamelen en te analyseren met betrekking tot het gebruik van antibiotica en bacteriële resistentie bij dieren in België. AMCRA wenst op een neutrale en objectieve manier werkzaam te zijn om via communicatie, sensibilisering en adviezen de volks- en diergezondheid, alsook het welzijn van de dieren te beschermen en om in België een duurzaam antibioticabeleid te realiseren. AMCRA is sinds 2 januari 2012 actief en formuleert meer bepaald adviezen met het oog op een rationele beperking van het gebruik van antibiotica bij dieren in België.

Dit document is goedgekeurd door de Raad van Bestuur op 19/02/2021

SAMENVATTING

Dit advies geeft aanbevelingen om het antibioticumgebruik bij droogzetten kwantitatief en kwalitatief te reduceren in de melkveesector in België.

Kwantitatieve reductie van antibiotica bij het droogzetten:

Om het gebruik van antibiotica bij het droogzetten bij melkvee in België te verminderen, wordt aanbevolen om:

1. De algemene diergezondheid op een bedrijf naar een hoger niveau te tillen met voldoende aandacht voor preventie van mastitis, door middel van een adequaat bedrijfsgezondheidsplan (BGP).
2. Een goede monitoring te voorzien van de algemene uiergezondheid op een bedrijf alsook de individuele uiergezondheid en te investeren in een etiologische diagnostiek in geval van subklinische en klinische mastitis, zowel tijdens de lactatie als bij het droogzetten.
3. Het selectief antibioticagebruik bij het droogzetten te stimuleren, wanneer de bedrijfsomstandigheden dit toelaten, waarbij de selectie gebeurt op basis van een individuele inschatting van de infectiestatus op het moment van droogzetten d.m.v. celgetalbepaling op koe- of kwartierniveau en/of bacteriologisch onderzoek.
4. Nieuwe infecties tijdens droogstand te voorkomen door systematisch en correct gebruik te maken van speenafsluiters en het toepassen van een correct droogzetmanagement (hygiëne, voeding, immuniteit).
5. Informatie uit benchmarkrapporten (veehouders en dierenartsen) te benutten om het gebruik van antibiotica kwantitatief in kaart te brengen en, indien nodig, bij te sturen.

Kwalitatieve vermindering van antibiotica bij het droogzetten

Als uit een individuele diagnose blijkt dat een antibioticumbehandeling aangewezen is bij het droogzetten, wordt er aanbevolen om:

1. GRAM + smalspectrumantibiotica als voorkeurstherapie te gebruiken, en dit op basis van de beschikbare Belgische gegevens (bacteriologische gegevens en *in vitro* gevoeligheidsresultaten gepubliceerd door MCC-Vlaanderen en ARSIA).

2. De keuze aan te passen indien de bedrijfsdierenarts het nodig acht, op basis van een etiologische diagnose (+ antibiogram) van de bedrijfsspecifieke infecties die een probleem vormen voor of tijdens de droogstandperiode.

Meer algemeen wordt aangeraden:

1. De dierenartsen te informeren, sensibiliseren en ondersteunen in hun begeleiding van de veehouders op het gebied van het selectief droogzetten door middel van ad hoc opleidingen (veehouders en dierenartsen).
2. Een bredere toepassing van bestaande richtlijnen inzake (therapeutisch) antibioticagebruik bij het droogzetten (AMCRA formularium), waarin het prioritair gebruik van smalspectrumantibiotica aangeduid wordt, te bevorderen.

INHOUD

Samenvatting.....	3
Inhoud	5
Inleiding	6
Droogzetten met systematische of selectieve antibioticabehandeling	7
Stand van zaken betreffende het gebruik van antibiotica bij het droogzetten van melkkoeien in België	9
Verkoop van intramammaire tubes in België.....	9
Resultaten van wetenschappelijke studies	10
Onderzoek bij 500 melkveebedrijven.....	10
Gebruik van antibiotica op bedrijfsniveau	11
Het gebruik van antibiotica bij het droogzetten in Vlaanderen en Wallonië.....	12
Geïsoleerde ziektekiemen en resistentie <i>in vitro</i> , waargenomen in België	13
Geïsoleerde en gerapporteerde kiemen	13
Belang van <i>In vitro</i> resistentie in de uiergezondheid	15
Aanbevelingen om de algemene gezondheid en de uiergezondheid te verbeteren en aldus het gebruik van antibiotica bij droogzetten in te perken.....	17
De algemene gezondheid van de veestapel verbeteren.....	17
Verbeteren van de uiergezondheid tijdens de lactatie	18
Toepassing van het bedrijfsgezondheidsplan	18
Diagnostiek van mastitis.....	19
Het somatisch celgetal bepalen	19
Etiologische diagnose van mastitis op kwartier – of mengmelk en <i>in vitro</i> gevoeligheidstest.....	21
Praktische adviezen om het antibioticagebruik tijdens het droogzetten te verminderen	23
Selectief droogzetten	23
Preventieve maatregelen ter bevordering van de uiergezondheid tijdens de droogstand en de daaropvolgende lactatie	25
Behandeling van mastitis tijdens de lactatie en droogzetten: Aanbevelingen en wetgeving in België.....	27
Wetgeving in België	27
Richtlijnen - het formularium	27
Sensibilisering van verstandig gebruik van antibiotica	28
Het benchmarkrapport over antibioticumgebruik IN elk melkveebedrijf.....	28
Samenvatting van de aanbevelingen	29
Referenties	31
Leden van de werkgroep	35

INLEIDING

Antibioticumresistentie vormt een grote uitdaging voor de gezondheid van mens en dier en voor het milieu, waarvoor er samenwerkingsverbanden bestaan tussen de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), de Wereldorganisatie voor diergezondheid (OIE) en de Voedsel- en landbouworganisatie van de Verenigde Naties (FAO). Het nieuwe Europese reglement m.b.t. veterinaire geneesmiddelen vermeldt, onder andere, dat antibiotica niet langer voor profylactische en metafylactische doeleinden mogen gebruikt worden (Europese regelgeving 2019/06). Voorts voorziet dit nieuwe Europese reglement dat elk gebruik van antibiotica voorafgegaan moet worden door een klinisch onderzoek of een diagnose door een dierenarts.

In de melkveesector wordt het grootste aandeel van de gebruikte antibiotica ingezet voor de uiergezondheid. Antibioticahoudende droogzetpreparaten vertegenwoordigen een groot gedeelte van de gebruikte intramammaire producten en worden vaak profylactisch of metafylactisch aangewend. Ze bevatten ook vaak breed spectrum middelen. Om die redenen is het doel van deze werkgroep tot een consensus te komen betreffende een rationeel gebruik van antibiotica bij het droogzetten van melkkoeien.

Reeds in 2015 werden door de Europese Commissie richtlijnen uitgevaardigd m.b.t. een verantwoord gebruik van antibiotica bij het droogzetten. Hierin stond het volgende gespecificeerd:

- 1) Het systematische gebruik van antibiotica bij het droogzetten van melkvee moet worden ontmoedigd. Het toepassen van alternatieve maatregelen om af te stappen van het systematische gebruik (selectief droogzetten) moet worden aangemoedigd.
- 2) Het gebruik van diagnostische tests moet worden aangemoedigd, enerzijds om mastitisverwekkers op een bedrijf te identificeren en anderzijds om het gebruik van antibiotica te verminderen.

Op nationaal niveau heeft AMCRA in 2012 een advies uitgewerkt, waarbij aanbevelingen werden gespecificeerd met betrekking tot antibioticagebruik tijdens de droogstand en lactatie (AMCRA, 2012). Het strikt geconditioneerde gebruik van quinolones en 3^{de}/4^{de} generatie cefalosporinen bij het droogzetten werd reeds in dit advies van 2012 in de verf gezet.

Het is niet bekend in hoeverre Europese en nationale aanbevelingen in het veld worden opgevolgd. De verplichte registratie van het antibioticagebruik via de lastenboeken QFL-IKM-BMK (vanaf juli 2019) en, in de

toekomst, in de centrale databank Sanitel-Med, zal toelaten om het gebruik van antibiotica tijdens de lactatie en droogstand precies te kwantificeren op nationaal niveau en per bedrijf.

De doelen van dit advies zijn:

- 1) Evalueren of een systematische uitvoering van een antibiogram voorafgaand het droogzetten met antibiotica aan te bevelen is;**
- 2) Een rationele aanpak formuleren om selectief droog te zetten, wat impliceert dat antibiotica enkel voor therapeutische doeleinden mogen toegediend worden (“kwantitatieve vermindering”);**
- 3) Een rationele aanpak formuleren om het gebruik van smalspectrumantibiotica bij het droogzetten te bevorderen (“kwalitatieve vermindering”);**
- 4) Maatregelen formuleren om nieuwe infecties tijdens de droogstand te vermijden, los van het gebruik van antibiotica;**
- 5) De huidige (regelmatig geactualiseerde) richtlijnen promoten m.b.t. het gebruik van antibiotica bij het droogzetten voor therapeutische doeleinden (AMCRA formularium).**

DROOGZETTEN MET SYSTEMATISCHE OF SELECTIEVE ANTIBIOTICABEHANDELING

De droogstand, de periode die volgt na de lactatie waarin een melkkoe geen melk geeft, is cruciaal voor de uiergezondheid in de volgende lactatie. Tijdens de droogstand heeft de melkklier de kans om te herstellen van intramammaire infecties. Ook chronische en vaak subklinische infecties opgelopen in voorafgaande lactatie, die moeilijk te behandelen tijdens de lactatie zelf, hebben een grotere kans op genezing tijdens de droogstand, eventueel ondersteund door langwerkende antibiotica toegediend bij het droogzetten, die diep in het uierweefsel doordringen. Anderzijds is de droogstand een risicoperiode voor de ontwikkeling van nieuwe infecties, vooral veroorzaakt door omgevingsgebonden kiemen, die zich kunnen manifesteren als klinische en subklinische mastitiden in de volgende lactatie.

Er zijn dus twee redenen om gebruik te maken van antibiotica tijdens de droogstand:

- 1) De behandeling en genezing van bestaande intramammaire infecties.
- 2) De preventie van nieuwe intramammaire infecties.

De systematische behandeling met antibiotica tijdens de droogstand (« **blanket dry cow therapy** ») bestaat erin om antibiotica toe te dienen in de vier kwartieren van elke koe op het einde van de lactatieperiode, los van de infectiegraad van de uier. Deze aanpak, die onvermijdelijk tot profylactisch gebruik van antibiotica leidt, is lange tijd wereldwijd aangeraden en toegepast. Ze is zeer doeltreffend geweest in de strijd tegen besmettelijke mastitisverwekkers, meer bepaald *Streptococcus agalactiae* en *Staphylococcus aureus*, die vaak subklinische en chronische infecties tijdens de lactatie veroorzaken die persisteren tot in de droogstand. De « **blanket dry cow therapy** » heeft dus sterk bijgedragen tot verbeteringen op het vlak van uiergezondheid, dierenwelzijn en melkqualiteit (Bradley, 2002). Echter, in de loop der jaren is het relatieve belang van mastitisverwekkers uit de omgeving (zoals *Streptococcus uberis* en *Escherichia coli*) toegenomen, zowel in de lactatie als de droogstand. Met name bij nieuwe infecties tijdens de droogzetperiode moet aan deze omgevingsgebonden kiemen gedacht worden. Door deze verschuiving in de etiologie van mastitis, gecombineerd met de reductiedoelstellingen inzake antibioticumgebruik, is het noodzakelijk om de « **blanket dry cow therapy** » ter discussie te stellen.

Het selectief droogzetten (« **selective dry cow therapy** ») is een alternatief voor de systematische behandeling, die erin bestaat om enkel bij geïnfecteerde dieren en/of kwartieren op het einde van de lactatie langwerkende antibiotica te gebruiken. Selectief droogzetten is een belangrijke strategie om het antibioticumgebruik te reduceren. In verschillende landen van Europa is selectief droogzetten reeds ingeburgerd. Mits inachtnaam van een aantal preventieve basisprincipes (zie verder) hoeft deze daling in het gebruik van antibiotica niet ten koste te gaan van de uiergezondheid (Ekman and Østerås, 2003; Østerås et al., 2006; Vanhoudt et al., 2018).

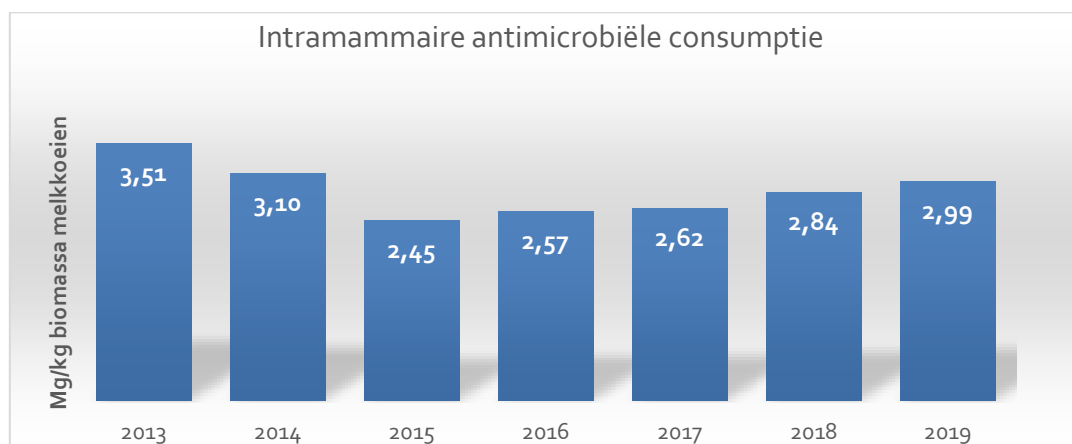
We kunnen besluiten dat het selectief droogzetten een opportuniteit is voor een kwantitatieve daling in het gebruik van antibiotica in melkveehouderij.

STAND VAN ZAKEN BETREFFENDE HET GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ HET DROOGZETTEN VAN MELKKOEIEN IN BELGIË

In het volgende hoofdstuk zal het kwantitatieve belang van antibiotica voor de uiergezondheid tijdens de lactatie en droogstand in de Belgische rundveesector toegelicht worden.

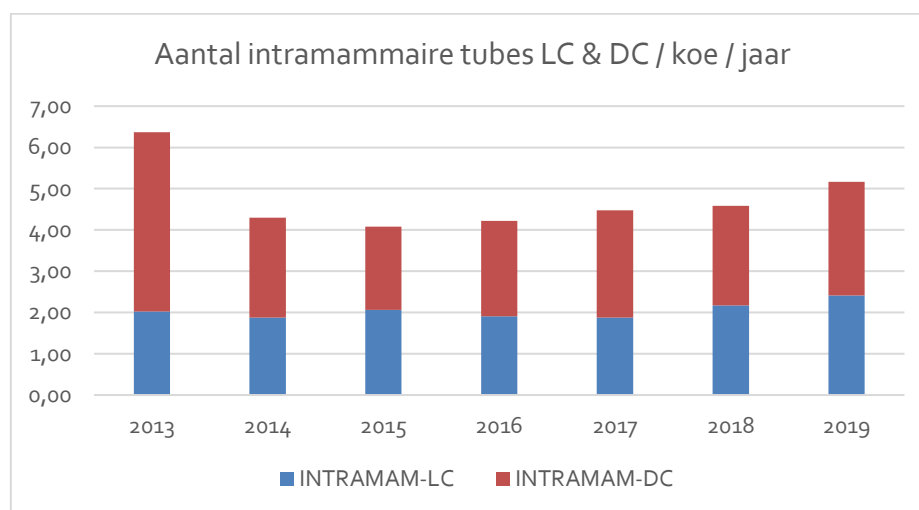
VERKOOP VAN INTRAMAMMAIRE TUBES IN BELGIË

We stellen vast dat in België, op een totaal van 131,3 mg antibiotica/PCU die in 2017 in de veterinaire sector werden verkocht, slechts 0,4 mg/PCU vertegenwoordigd worden door producten voor intramammair gebruik bij rundvee (ESVAC, 2019). Toch is binnen de rundveesector het relatieve belang van producten voor intramammair gebruik zeer groot. Bovendien tonen de cijfers in België aan dat het relatieve gebruik van intramammaire tubes (uitgedrukt in mg werkzame stof per kg biomassa) tijdens de laatste 4 opeenvolgende jaren bij melkkoeien is toegenomen (Figuur 1).



Figuur 1: Evolutie van de verkoop van intramammaire tubes tussen 2013 en 2019, uitgedrukt in werkzame stof per kg biomassa, vertegenwoordigd door de melkkoeien in België (BelVet-SAC, 2020)

In het BelVet-SAC rapport is bovendien het aantal antibioticahoudende uiertubes, gespecificeerd voor lactatie of droogzetten, berekend per koe en per jaar (Figuur 2). Van 2013 tot 2015 werd een aanzienlijke vermindering vastgesteld in het aantal antibioticabehandelingen tijdens de droogstand, evenwel gevolgd door een stijging vanaf 2015 (BelVet-SAC, 2020). Deze cijfers bevestigen dus de tendens die werd vastgesteld in Figuur 1.



Figuur 2: Evolutie van het aantal intramammaire tubes [Intramam-LC (lactating cow) en DC (dry cow) gebruikt per koe en per jaar, tussen 2013 en 2019 in België.

RESULTATEN VAN WETENSCHAPPELIJKE STUDIES

Afgezien van de verkoopcijfers zijn er geen nationale gegevens beschikbaar over het gebruik van antibiotica tijdens de lactatie en droogstand in de Belgische melkveesector. Deze gegevens zullen in de nabije toekomst wel beschikbaar worden, dankzij de registratie en centralisering van gegevens via datacollectiesystemen, zoals AB Register, Bigame of Sanitel-Med. Een aantal recente studies hebben echter reeds enig inzicht verschaft omtrent het gebruik van antibiotica tijdens de droogstand in melkveebedrijven.

ONDERZOEK BIJ 500 MELKVEEBEDRIJVEN

Een enquête uitgevoerd met de medewerking van 500 melkveebedrijven in Vlaanderen (MCC-Vlaanderen en Thomas More, 2013) heeft duidelijk gemaakt dat 81% van de Vlaamse melkveehouders gebruik maken van een systematische behandeling met antibiotica bij het droogzetten. Daarentegen gebruikt 3,5 % van de veehouders nooit antibiotica tijdens de droogstand, en 15% past selectief droogzetten toe. Delen we de

intramammaire producten op per kleurcode, dan stellen we vast dat 27% van de gebruikte tubes een antibioticum met de gele kleurcode bevatten, 30% een antibioticum met de oranje kleurcode; 44% bevatten een kritisch belangrijk antibioticum met hoge prioriteit (3^{de}/4^{de} generatie cefalosporines).

GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA OP BEDRIJFSNIVEAU

Een andere studie heeft inzicht gegeven in het antibioticagebruik op 57 Vlaamse melkveebedrijven tussen 2012 en 2013, opgedeeld per klasse en toedieningsweg. Het gebruik van antibiotica werd uitgedrukt in “behandelingsincidentie” (*antimicrobial treatment incidence, ATI*), d.w.z. het aantal dagelijkse doses (*units of defined daily dosis per animal – DDDA*¹) per koe in 1 000 dagen. De resultaten van deze studie staan gerapporteerd in Tabel 1.

Tabel 1. Gemiddeld gebruik van antibiotica per toedieningswijze, bij lactatie en droogzetten en per antibioticumklasse. Het gebruik is uitgedrukt in ATI (antimicrobial treatment incidence , DDDA/1 000 koeien/dag) en refereert naar alle behandelingen (niet exclusief voor de uiergezondheid) (Stevens, 2018).

Wijze van toediening	ATI		ATI	Antibioticumklasse
Intramammair	6,89 Droogzetten	Breedspectrum (53,85 %)	3,33	4 ^{de} generatie cefalosporines
		Smalspectrum (46,15%)	0,38	penicilles en aminopenicillines
			1,74	penicillines
			1,11	1 ^{ste} generatie cefalosporines
	6,30 Lactatie	Breedspectrum (82,38%)	0,43	rifaximines
			2,24	aminoglycosides en 1 ^{ste} generatie cefalosporines
		Smalspectrum (17,62%)	1,95	3 ^{de} /4 ^{de} generatie cefalosporines
			0,72	aminoglycosides en aminopenicillines
7,44	Breedspectrum (64,24%)	0,28	penicillines en aminopenicillines	
		0,94	1 ^{ste} generatie cefalosporines	
		0,17	Andere moleculen	
			2,71	3 ^{de} /4 ^{de} generatie cefalosporines
			0,65	fluoroquinolones
			1,11	macroliden

¹ DDDA (mg/koe per dag) is de gemiddelde dagelijkse dosis (zoals aangeduid in de bijsluiters van de medicijnen) vermenigvuldigd met het geschatte gewicht van een volwassen koe (600kg) (Stevens, 2018).

Parenteraal²			0,31	aminoglycosides en aminopenicillines
		Smalspectrum (35,76%)	1,95	penicillines
Andere (Bijvoorbeeld intra-uterien)	0,15		0,71	andere moleculen
Totaal gebruik van antibiotica	20,78			

Op basis van Tabel 1 kan men concluderen dat, in verhouding tot het totale antibioticagebruik op de betreffende bedrijven (20,78 ATI), intramammaire preparaten ongeveer 2/3 vertegenwoordigen (13,19 ATI), waarvan de helft (6,89 ATI) tijdens het droogzetten wordt gebruikt. Bovendien heeft dezelfde studie aangetoond dat de helft van de droogstandpreparaten en 82% van de lactatiepreparaten breedspectrum antibiotica bevatten.

HET GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ HET DROOGZETTEN IN VLAANDEREN EN WALLONIË

Een andere Vlaamse studie heeft aangetoond dat van alle koeien die bij het droogzetten met antibiotica worden behandeld, slechts 34% een verhoogd individueel somatisch celgetal vertoonden (ISCG) (Lipkens et al., 2019). Een groot aantal koeien zou dus (profylactisch) antibiotica toegediend krijgen terwijl er geen sprake is van een uierontsteking op het moment van de droogstand. Men stelde bovendien vast dat slechts 2/3 van de koeien met een hoog ISCG aan het begin van de droogstand genezen waren na een antibioticumbehandeling, terwijl 1/3 dus geïnfecteerd bleven. Van koeien die voor het droogzetten een laag ISCG vertoonden, zou 1/8 alsnog een nieuwe infectie oplopen ondanks het gebruik van antibiotica. Door een bacteriologische bril bekeken heeft dezelfde studie aangetoond dat 30% van de met antibiotica behandelde koeien op het moment van de droogstand geen uierinfectie vertoonden (bacteriologisch negatief resultaat in de 4 kwartieren) (Lipkens et al., 2019).

²Onder de antibiotica die parenteraal werden toegediend is het aandeel voor de behandeling van mastitis helaas niet gekend.

In een andere studie uitgevoerd op 300 Waalse melkveebedrijven bleek 96% van de koeien systematisch met antibiotica te worden drooggezet. Het gemiddeld aantal genezingen (koeien die met een verhoogd ISCG de droogstand ingingen en er met een laag ISCG uitkwamen) op een subgroep van 30 bedrijven bedroeg 65%, ondanks dus een systematisch gebruik van antibiotica (Theron et al., 2011). Ter vergelijking: de onderzoeksgroep van Halasa (2009) stelde dat spontane genezingspercentage van mastitis veroorzaakt door stafylokokken of streptokokken respectievelijk 44 en 47% bedroeg.

Deze Belgische studies tonen aan dat droogzetpreparaten ongeveer één derde van het totale antibioticagebruik in de melkveesector vertegenwoordigen. Een substantieel aandeel van de gebruikte antibiotica zijn breedspectrum preparaten. Een aanzienlijk percentage van de koeien die bij het droogzetten met antibiotica worden behandeld, vertonen op dat moment geen intramammaire infectie. Het gebruik van antibiotica biedt bovendien geen garantie voor genezing noch voor preventie van intramammaire infecties tijdens de droogstand.

Er is dus een opportuniteit om het minder koeien droog te zetten met antibiotica (kwalitatieve reductie), en om het spectrum van de gebruikte middelen te verfijnen (kwalitatieve reductie).

GEÏSOLEERDE ZIEKTEKIEMEN EN RESISTENTIE *IN VITRO*, WAARGENOMEN IN BELGIË

GEÏSOLEERDE EN GERAPPORTEERDE KIEMEN

De essentiële pijlers om de uiergezondheid bij droogzetten onder controle te houden, zijn, zoals gezegd,

- 1) de genezing van bestaande intramammaire infecties vóór het droogzetten, en
- 2) het voorkomen van nieuwe intramammaire infecties tijdens de droogstand.

Het is belangrijk om de aard van de ziektekiemen te specificeren die bij deze twee categorieën van mastitiden zijn betrokken. Tabel 2 geeft een overzicht van de ziektekiemen geïsoleerd uit melkmonsters afkomstig van koeien met mastitis in Vlaanderen en Wallonië (MCC-Vlaanderen, Jaarverslag 2017; ARSIA, Rapport “Antibiogrammes” 2017).

De bestaande uierinfecties die tijdens de droogstand behandeld moeten worden, zijn hoofdzakelijk subklinisch van aard (“celgetalkoeien”). In Vlaanderen zijn de ziektekiemen die het vaakst geïsoleerd worden bij subklinische mastitis GRAM + kiemen, namelijk non-aureus *Staphylococcus* spp. (minor pathogeen), *Corynebacterium bovis* (minor pathogeen), *Staphylococcus aureus* (major pathogeen) en *Streptococcus uberis* (major pathogeen). Wat de klinische gevallen betreft, isoleert men vaker *Escherichia coli* en *Streptococcus uberis*, gevolgd door *Staphylococcus aureus* en non-aureus *Staphylococcus* spp. Uit de gegevens uit Wallonië, waarbij geen onderscheid wordt gemaakt tussen klinische en subklinische gevallen, blijkt dat hoofdzakelijk GRAM + (*Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus* en non-aureus *Staphylococcus* spp.) en, minder vaak, GRAM – (vooral *Escherichia coli*) kiemen worden geïsoleerd.

De beperkte rol van GRAM – bacteriën in mastitiden op het einde van de lactatie werd eveneens benadrukt in een recente studie op 15 bedrijven in Vlaanderen (Lipkens et al., 2019). De vaakst geïsoleerde ziektekiemen bij een subklinische mastitis vóór droogzetten waren non-aureus *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium bovis*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus uberis* ; GRAM – ziektekiemen werden in slechts 2,2% van de infecties geïsoleerd.

Nieuwe infecties tijdens de droogzetperiode zijn vaak veroorzaakt door ziektekiemen uit de omgeving, die zowel GRAM + (bv. *Streptococcus uberis*) als GRAM – (bv. *Escherichia coli*) kunnen zijn. Hoewel preventie van nieuwe infecties vaak een reden is voor profylactisch gebruik van antibiotica tijdens de droogstand, kan dit risico ook door andere maatregelen worden gecontroleerd. Zoals later zal worden gespecificeerd, zijn de belangrijkste handvatten hiervoor: een goede hygiëne, het gebruik van speenafsluiters, een goede algemene en specifieke immuniteit (vaccinatie) en een vermindering van de melkproductie op het ogenblik van het droogzetten (Lipkens et al., 2019; Theron et al., 2011).

Tabel 2. Verdeling van de kiemen die het vaakst worden geïsoleerd m.b.t. de uiergezondheid (MCC-Vlaanderen, Jaarverslag 2017 ; ARSIA, Rapport “d’activité ARSIA” 2017)

Kiemen	Aantallen geïsoleerd in 2017		
	Vlaanderen		Wallonië
	Subklinische mastitis N (%*)	Klinische mastitis N (%*)	Mastitis (alle gevallen samen) N (%*)
Gram +			
<i>Staphylococcus non aureus</i> spp.	2 167 (34,2%)	1 182 (17,2%)	169 (6,7%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	828 (13,1%)	783 (11,4%)	168 (6,7%)
<i>Streptococcus uberis</i>	869 (13,7%)	1 308 (19,0%)	471 (18,7%)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	273 (4,3%)	499 (7,2%)	145 (5,7%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	104 (1,6%)	49 (0,7%)	6 (0,2%)
<i>Corynebacterium</i> spp.	883 (13,9%)	330 (4,8%)	39 (1,5%)
Gram –			
<i>Escherichia coli</i>	204 (3,2%)	1 487 (21,6%)	459 (18,2%)
<i>Klebsiella</i> spp.	29 (0,5%)	115 (1,7%)	21 (0,8%)

* Het percentage is berekend ten opzichte van het aantal pathogenen dat in 2017 werd geïsoleerd.

BELANG VAN *IN VITRO* RESISTENTIE IN DE UIERGEZONDHEID

In het volgende hoofdstuk bespreken we de resistentieproblematiek in het geval van mastitis. Tabel 3 toont de *in vitro* resistentiegegevens van mastitisverwekkers, vastgesteld in veterinaire laboratoria (MCC-Vlaanderen, Jaarverslag 2017; ARSIA, Rapport “Antibiogrammes” 2017).

MCC-Vlaanderen maakt gebruik van klinische drempelwaarden voor de bepaling van de *in vitro* gevoeligheid van bacteriën (*Clinical and Laboratory Standards Institute*). Bij ARSIA echter gebeurt dit onderscheid op basis van epidemiologische criteria (*Comité de l’Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie*). Bij het ontbreken van klinische breekpunten bij bepaalde combinaties van pathogenen en antibiotica (bv. streptokokken tegenover oxacilline en lincomycine) wordt in Vlaamse laboratoria toch gebruik gemaakt van epidemiologische cut-off waarden (MCC-Vlaanderen, Jaarverslag 2017). Een

belangrijke opmerking hierbij is dat resistentie, bepaald via epidemiologische criteria, niet altijd overeenkomt met de *in vivo* situatie. De (op epidemiologische basis) gerapporteerde *in vitro* resistentie van *S. uberis* tegen oxacilline, bijvoorbeeld, komt niet overeen met de *in vivo* gevoeligheid (en dus de genezingskans) van de ziektekiem bij behandeling met het betreffende antibioticum, zoals aangetoond in verschillende studies (Bradley et al., 2011 ; Shephard en Marcun, 2004). Er zijn in de literatuur andere voorbeelden voorhanden die de discrepantie tussen *in vitro* resistentie en *in vivo* werkzaamheid illustreren voor specifieke combinaties van antibiotica en bacteriën (McDougall, 2003; Deluyker et al., 2005).

Tabel 3. *In vitro* resistentie tegen antibiotica, gepubliceerd door MCC-Vlaanderen en ARSIA op basis van ziektekiemen geïsoleerd bij koeien met mastitis.

	Antibiotica	Prevalentie van resistentie <i>in vitro</i>	
		MCC-Vlaanderen	ARSIA
<i>Streptococcus uberis</i>	Erythromycine	< 20%	< 10%
	Tetracycline	≅ 40%	< 20%
	Lincomycine	< 50%	≅ 30%
	Oxacilline	≅ 70%	
	Andere niet kritische antibiotica	< 10%	< 10%
	Kritisch belangrijke antibiotica	< 10%	< 10%
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Erythromycine	< 20%	≅ 10%
	Tetracycline	≅ 80%	< 50%
	Lincomycine	> 20%	≅ 20%
	Andere niet kritisch antibiotica	< 10%	< 10%
	Kritisch belangrijke antibiotica	< 10%	< 10%
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ampicilline	≅ 10%	
	Penicilline		≅ 10%
	Lincomycine	≅ 10%	< 10%
	Andere niet kritisch antibiotica	< 10%	< 10%
	Kritisch belangrijke antibiotica	< 10%	< 10%
<i>Escherichia coli</i>	Ampicilline	< 20%	
	Amoxicilline		< 20%
	Amoxicilline + clavulaanzuur	< 10%	< 10%

Tetracycline	10%	> 10%
Andere niet kritisch antibiotica	< 10%	< 10%
Kritisch belangrijke antibiotica	< 10%	< 10%

Tot besluit kunnen we stellen dat een grote meerderheid van de geïsoleerde ziektekiemen in geval van subklinische mastitis (de ziektekiemen die een probleem vormen in de meeste van de huidige infecties vóór droogzetting) de GRAM+ zijn. Op basis van de gepubliceerde gegevens door MCC-Vlaanderen en ARSIA, is de prevalentie van resistentie tegen smalspectrum antibiotica m.b.t. de gezondheid van de uier laag. Dit schept een opportuniteit voor een kwalitatieve reductie, d.w.z. om het gebruik van breedspectrum antibiotica en van kritische antibiotica voor de behandeling van de huidige infecties bij droogzetting te verminderen.

AANBEVELINGEN OM DE ALGEMENE GEZONDHEID EN DE UIERGEZONDHEID TE VERBETEREN EN ALDUS HET GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ DROOGZETTEN IN TE PERKEN

Om op een verantwoorde manier selectief droog te zetten, moeten een aantal basisprincipes worden gerespecteerd betreffende de algemene gezondheid en in het bijzonder de uiergezondheid van de veestapel. Hieronder worden kort de belangrijkste elementen vermeld. De bedrijfsdierenarts is uiteraard de meest aangewezen persoon om de veehouder hierin te adviseren.

DE ALGEMENE GEZONDHEID VAN DE VEESTAPEL VERBETEREN

- Het nakomen van de regels betreffende bioveiligheid is belangrijk om de koppel te beschermen tegen verschillende ziekteverwekkers, die in het bedrijf kunnen binnenkomen en circuleren en de gezondheid van de dieren kunnen ondermijnen. Er is een online tool beschikbaar om de bioveiligheid op een melkveebedrijf te evalueren (<https://biocheck.ugent.be/nl>).

- Een goede hygiëne van de omgeving en, meer bepaald, van de uier is cruciaal om het mastitisrisico te minimaliseren. Factoren als type huisvesting, bezettingsdichtheid en de kwaliteit van het gebruikte strooisel zijn dus zeer belangrijk.
- Een vlotte beschikbaarheid van voer en drinkwater met een adequate samenstelling is bepalend voor de algemene gezondheid van de dieren en dus ook voor hun vatbaarheid voor klinische en subklinische mastitis.

VERBETEREN VAN DE UIERGEZONDHEID TIJDENS DE LACTATIE

De uiergezondheid van een koe op het moment van de droogstand is niet los te koppelen van de uiergezondheid tijdens de voorafgaande lactatie. Een goed droogzetmanagement is dus enkel mogelijk indien ook de algemene uiergezondheid op het bedrijf onder controle is. De uiergezondheid is een zeer bedrijfsspecifieke materie en de bedrijfsdierenarts is dan ook de meest aangewezen persoon om de veehouder hierin te adviseren. Het ligt buiten de doelstelling van deze werkgroep om de talloze invloedfactoren op de uiergezondheid (melkmachine, melkmethode, stal- en melkstalhygiëne, vaccinatie, enz.) te specificeren. Het staat echter buiten kijf dat het managen van de uiergezondheid een regelmatige opvolging vereist, zowel op koe- als op bedrijfsniveau. Kennis van de ziektekiemen betrokken bij klinische en subklinische gevallen van mastitis op basis van diagnostische gegevens (zie hoofdstuk “Diagnostiek van mastitis”) is hierin onontbeerlijk.

TOEPASSING VAN HET BEDRIJFSGEZONDHEIDSPAN

Wil men de omschakeling kunnen verwezenlijken naar een meer preventieve aanpak van problemen met uiergezondheid bij het droogzetten en van de diergezondheid op een melkveehouderij in het algemeen, dan is een planmatige aanpak gebaseerd op een goede samenwerking tussen veehouder en dierenarts onmisbaar. De bedrijfsgezondheidsapplicatie, ontwikkeld door DGZ en ARSIA, helpt veehouder en dierenarts om deze planmatige aanpak op een eenvoudige wijze te realiseren.

Dankzij deze applicatie is de dierenarts in staat om de gezamenlijke observaties snel en duidelijk geïllustreerd vast te leggen. Zo kunnen werkpunten worden geïdentificeerd en op basis daarvan kan een bedrijfsspecifiek

plan van aanpak worden opgesteld. De afspraken die worden gemaakt kunnen concreet worden vastgelegd in deze applicatie. Een regelmatige evaluatie en indien nodig bijsturing met het oog op een continue verbetering wordt op deze manier tastbaar vastgelegd en opgevolgd.

Een goede samenwerking tussen veehouder en dierenarts is cruciaal in het streven naar een hogere dier- en bedrijfsgezondheid in het algemeen en meer specifiek ook in het streven naar een verbeterde uiergezondheid en een meer verantwoord antibioticagebruik bij het droogzetten. De applicatie werd specifiek ontwikkeld met het oog op deze samenwerking. Wanneer afspraken en actieplannen zowel door veehouder als dierenarts gedragen worden en er in onderling overleg naar de meest geschikte oplossing wordt gezocht, kunnen de beste resultaten verwezenlijkt worden.

We concluderen dat selectief droogzetten geen doel op zich is, maar het resultaat en het logisch gevolg moet zijn van een goed beheer van de algemene gezondheid en de uiergezondheid van de veestapel. Dit vereist een duidelijke betrokkenheid van de dierenarts in het bedrijf.

DIAGNOSTIEK VAN MASTITIS

Zoals gesteld is het noodzakelijk te beschikken over de nodige epidemiologische en etiologische informatie om de uiergezondheid tijdens de lactatie en droogstand te beheersen, en om preventieve en therapeutische strategieën te formuleren. Er bestaan verschillende methoden om koeien met uiergezondheidsproblemen op te sporen, om de betrokken kiemen te identificeren en om inzicht te krijgen in het bedrijfsspecifieke epidemiologische patroon. Deze diagnostische methoden worden hieronder besproken.

HET SOMATISCH CELGETAL BEPALEN

Het aantal somatische cellen (voornamelijk witte bloedcellen en epitheelcellen) in de melk is een indicator van de gezondheid van het melkklierweefsel. Een directe bepaling van het somatisch celgetal kan worden uitgevoerd op tankmelk, mengmelk uit de vier kwartieren (**ISCG**) of melk uit één kwartier. Een regelmatige opvolging van het celgetal op koe- of kwartierniveau maakt het mogelijk dieren te identificeren met een (vaak

subklinisch) uiergezondheidsprobleem. Het moge dus evident zijn dat deze informatie essentieel is voor het in kaart brengen van de uiergezondheid tijdens de lactatie. Daarnaast maakt een individuele opvolging van het celgetal het mogelijk om:

- koeien te identificeren die een antibioticumbehandeling nodig hebben op het moment van droogzetten (wat dus nodig is om koeien selectief droog te zetten);
- de efficiëntie van het droogstandsbeleid te evalueren aan de hand van een analyse van het genezingspercentage en het percentage nieuwe infecties tijdens de droogstand.

Er bestaan verschillende methodes voor een individuele celgetalbepaling. De meest voor de hand liggende aanpak is een periodieke individuele bemonstering in een formule aangeboden door de Coöperatie Rundvee Verbetering (CRV) / Association Wallonne de l'Élevage (AWE) of MCC-Vlaanderen / Comité du Lait (CdL). Individuele celgetalbepaling is ook mogelijk via een door de veehouder aangeschaft telapparaat. In Vlaanderen bleek in 2019 ongeveer 60% van de melkveebedrijven deel te nemen aan de periodieke melkcontrole. Volgens een studie van Théron (2007) bedroeg dit aandeel 25% van de Waalse veehouders.

Een alternatief voor een directe telling is een indirecte schatting van het celgetal, met de *California Mastitis Test* (CMT) als bekendste voorbeeld. De CMT is goedkoop, snel en gemakkelijk inzetbaar op een bedrijf, maar heeft een veel lagere gevoeligheid dan een directe telling met een detectielimiet van slechts 400 000 cellen/ml. Desondanks kan het uitvoeren van de CMT op kwartierniveau zeer nuttig zijn om een aangetast kwartier te identificeren bij een koe met een hoog ISCG. Een technische fiche over het uitvoeren van de CMT-test is beschikbaar op het volgend adres:

<https://www.gddiergezondheid.nl/~media/Files/UGA%20en%20FIT%20Instructiekaarten/UGA%20CMT%20pdf.ashx>.

Naast deze klassieke methoden zijn diverse andere diagnostische methoden voorhanden of in ontwikkeling (bv. diagnostiek geïntegreerd in de melkrobot). Het ligt echter buiten de doelstelling van deze werkgroep om al deze systemen te bespreken.

We kunnen concluderen dat de periodieke, individuele opvolging van de uiergezondheid op koe- of kwartierniveau essentieel is voor het analyseren van de uiergezondheid op het melkveebedrijf. De individuele celgetalbepaling is hiertoe de meest voor de hand liggende aanpak, hoewel er ook andere methodes bestaan. Wat het droogzetten betreft, is de individuele opvolging essentieel om koeien met een uierinfectie op het einde van de lactatie op te sporen en dus te selecteren welke koeien een antibioticabehandeling nodig hebben.

De praktische implementatie van deze informatie bij het selectief droogzetten wordt uitgelegd in de paragraaf "Selectief droogzetten".

ETIOLOGISCHE DIAGNOSE VAN MASTITIS OP KWARTIER – OF MENGMEK EN *IN VITRO* GEVOELIGHEIDSTEST

Het bacteriologisch onderzoek is de gouden standaard om een intramammaire infectie te bevestigen en om de betrokken bacterie te identificeren. Isolatie van de bacteriën door cultuur maakt het mogelijk om hun gevoeligheid tegenover antibiotica te testen. Het bacteriologisch onderzoek wordt bij voorkeur uitgevoerd op melk bemonsterd uit het verdachte kwartier. Voor bacteriën die met klassieke cultuur niet of moeilijk te isoleren zijn, is het gebruik van PCR (*Polymerase Chain Reaction*) een alternatief (evenwel zonder een gevoeligheidstest uit te kunnen voeren). PCR kan worden uitgevoerd op tankmelk, mengmelk uit de vier kwartieren of melk uit één kwartier.

Een etiologische diagnose van klinische of subklinische mastitis, tijdens lactatie of de droogstand, op basis van individuele melk, maakt het mogelijk om:

- Inzicht te krijgen in de bacterie en zijn pathogenese, en specifieke preventieve bedrijfsmaatregelen te formuleren;
- Een gerichte antibioticumtherapie in te stellen voor de behandeling van een mastitisgeval tijdens de lactatie en de droogzetperiode;

- Een prognose te maken; in sommige gevallen is een behandeling tijdens lactatie zinloos en moeten andere maatregelen worden overwogen (droogzetten van de koe of het kwartier; opruimen).

Uiteraard is de kwaliteit van een bacteriologisch onderzoek afhankelijk van de omstandigheden van monsternamen, opslag en transport, zoals elders gespecificeerd (<http://www.reseaumammite.org/tactic/echantillonnage/> et <https://m-tools.ugent.be/home/mastercard-.pdf>), alsook van de methodologie van de analyse.

Naast de klassieke bacteriologie (in het laboratorium) zijn er nieuwe methoden beschikbaar of in ontwikkeling voor het uitvoeren van bacteriologische cultuur op het bedrijf zelf (Lago en Godden, 2018; McDougall et al., 2018; http://www.reseaumammite.org/tactic/petrfilm_lactation/).

Zoals reeds gespecificeerd (MCC-Vlaanderen en ARSIA) is de meerderheid van de kiemen betrokken bij uierinfecties vóór het droogzetten GRAM +, en is de prevalentie van resistentie tegen smalspectrumantibiotica gering. Bovendien geeft de *in vitro* bepaling van de gevoeligheid voor antibiotica geen uitsluitel over de *in vivo* werkzaamheid van een behandeling. Het is inderdaad zo dat vele andere diergebonden factoren (immunitet, algemene gezondheid, leeftijd, chronisch karakter van de infectie, enz.) het resultaat van een behandeling positief dan wel negatief kunnen beïnvloeden (Sol et al., 1994, 1997, 2000; Samson et al.2016).

Hoewel bacteriologisch onderzoek en het antibiogram essentiële elementen zijn bij het beheersen van de uiergezondheid op bedrijfsniveau, is het niet aangewezen dit systematisch te vereisen bij het droogzetten van koeien. Wat de keuze van een antibioticum voor het droogzetten van een koe betreft, is het aanbevolen om:

- 1. De keuze te baseren op de regionaal gepubliceerde resultaten, waaruit blijkt dat een grote meerderheid van de ziektekiemen betrokken bij subklinische mastitis vóór de droogstand GRAM + zijn. Dit vermindert de noodzaak van breedspectrum antibiotica (d.w.z. « kwalitatieve vermindering »).**
- 2. Indien nodig deze keuze aan te passen op basis van bedrijfsspecifieke diagnostische resultaten, verworven in het kader van mastitismanagement door de dierenarts (bacteriologische diagnose en *in vitro* gevoeligheid voor antibiotica).**

PRAKTISCHE ADVIEZEN OM HET ANTIBIOTICAGEBRUIK TIJDENS HET DROOGZETTEN TE VERMINDEREN

De twee pijlers van een verminderd antibioticumgebruik zijn:

1. Een kwantitatieve vermindering, meer bepaald enkel antibiotica inzetten voor therapeutische doeleinden bij droogzetten.
2. Een kwalitatieve vermindering door onder meer in eerste plaats te kiezen voor smalspectrumantibiotica.

In het volgende deel werken we de praktische voorwaarden uit om het gebruik van antibiotica tijdens de droogperiode te verminderen.

SELECTIEF DROOGZETTEN

Het principe van selectief droogzetten is om koeien met een uierinfectie te selecteren voor een antibioticabehandeling tijdens de droogstand. De selectie dient te gebeuren door een individuele opvolging van de uiergezondheidsstatus, hetzij door individuele celgetalbepaling, hetzij door bacteriologie (met of zonder gevoeligheidstesten). Er zijn echter enkele voorwaarden op bedrijfsniveau waaraan moet worden voldaan voordat selectief droogzetten verantwoord kan gebeuren.

Bradley et al. (2018) hebben een Europese consensus gepubliceerd over de toe te passen strategie voor het selectief droogzetten. Belangrijk is om eerst het bedrijf te klasseren als "risicovol" of "risico-arm".

Een bedrijf wordt als “risicovol” omschreven, wanneer de drie onderstaande factoren aanwezig zijn:

1. Een tankmelkcelgetal $> 250\ 000$ / ml, minstens tweemaal na elkaar en in de laatste 6 maanden;
2. De aanwezigheid van *Streptococcus agalactiae* op het bedrijf;
3. De aanwezigheid van specifieke risico's / risicoperiodes wat de uiergezondheid betreft.

Op bedrijven met een (ver)hoog(d) risico is het nodig om de uiergezondheid op bedrijfsniveau naar een hoger niveau te tillen vooraleer selectief droogzetten op een verantwoorde wijze kan worden toegepast.

Op een bedrijf met een (ver)laag(d) risico dient dan vervolgens een onderscheid te worden gemaakt tussen geïnfecteerde (droogzetten met antibiotica en interne speenafsluiters) en niet-geïnfecteerde koeien (droogzetten enkel met interne speenafsluiters).

Er werd een consensus bereikt over de definitie van een koe besmet met een “belangrijke mastitisverwekker” (“*major pathogen*”):

1. Een koe die minstens één keer een ISCG > 200 000 / ml heeft gehad in één van de laatste drie controles vóór het droogzetten (waarbij de laatste controle werd uitgevoerd in de 4 weken voorafgaand aan het droogzetten), en;
2. Een koe die in dezelfde periode één of meerdere keren klinische mastitis heeft gehad.

In België bestaan er andere benaderingen die complementair zijn aan deze voorgestelde aanpak (Bradley et al., 2018). Zo hebben het M-team en de onderzoekseenheid mastitis en melkqualiteit van de Universiteit Gent een gratis tool gepubliceerd voor de selectieve behandeling bij droogzetten (“Selectieve Droogzettherapie tool SDZT”), te consulteren op www.m-tools.ugent.be/tools (Lipkens, 2019).

In Wallonië is het “dossier santé mammaire”, als onderdeel van de periodieke melkcontrole aangeboden door de AWE, een nuttig instrument. Dit dossier, waarin onder andere melkregistratiegegevens en diagnostische resultaten worden samengebracht, stelt de veehouder en de dierenarts in staat om de economische impact van mastitis te beoordelen, risicokoeien te identificeren, het epidemiologische model (genezing en nieuwe infecties) van mastitis bij lactatie en droogzetten te evalueren, en de strategie te bepalen die moet worden gevolgd voor het droogzetten van koeien, op basis van individuele en bedrijfsgebonden gegevens

(<http://www.awenet.be/awe/UserFiles/file/asbl/lait/Folder%20dossier%20sant%C3%A9%20mammaire.pdf>).

We kunnen concluderen dat selectief droogzetten een opportuniteit is om het antibioticumgebruik kwantitatief te verminderen. Selectief droogzetten vereist vooreerst de naleving van de voorwaarden op bedrijfsniveau (voorwaarden die het bedrijf als "risico-arm" identificeren).

Daarna dient een selectie plaats te vinden van de koeien geïnfecteerd door een “major pathogeen”:

- 1. Een koe met een ISCG > 200 000 / ml in één van de laatste drie controles vóór droogzetten (waarbij de laatste controle werd uitgevoerd in de 4 weken voorafgaand aan het droogzetten), en;**
- 2. Een koe die in dezelfde periode één of meerdere keren klinische mastitis heeft gehad.**

De dierenarts is de aangewezen persoon om de veehouder te coachen bij het management van de uiergezondheid op bedrijfsniveau en bij het selecteren van de koeien die wel of niet in aanmerking komen voor een antibioticabehandeling. Deze begeleiding is nodig om op een verantwoorde wijze selectief droog te zetten.

PREVENTIEVE MAATREGELEN TER BEVORDERING VAN DE UIERGEZONDHEID TIJDENS DE DROOGSTAND EN DE DAAROPVOLGENDE LACTATIE

Verschillende structurele maatregelen kunnen de uiergezondheid tijdens de droogstand en de daaropvolgende lactatie positief beïnvloeden. De belangrijkste daarvan zijn:

- Het gebruik van interne speenafsluiters. Het is bekend dat het toepassen hiervan de kans op nieuwe infecties (vooral door omgevingskiemen) en de incidentie van klinische (Huxley et al., 2002) en subklinische (Golder et al., 2016) mastitiden bij het begin van de lactatie verlaagt. Uit een in Vlaanderen uitgevoerde enquête bleek dat ongeveer 50% van de Vlaamse veehouders speenafsluiters gebruikt (MCC-Vlaanderen en Thomas More, 2013). Voor de correcte toediening van de speenafsluiters verwijzen we naar een webpagina (http://www.reseaumammite.org/tactic/wp-content/uploads/2020/07/FR-fiche_tech_adm_mastitis_02085x11V9.pdf) en de bijsluiters.

- Optimalisatie van de algemene immuniteit (zie "Verbetering van de algemene gezondheid van de veestapel" in dit advies).
- Optimalisatie van de specifieke immuniteit door het gebruik van mastitisvaccins. Vaccinatie met de tegenwoordig beschikbare preparaten in België kan zinvol zijn op bedrijven met structurele mastitisproblemen veroorzaakt door *E. coli*, *S. aureus* of *Streptococcus uberis*. Vaccinatie vermindert de incidentie van subklinische mastitis, evenals de incidentie en klinische ernst van klinische mastitiden (Piepers et al., 2017; Collado et al., 2018). Vaccinatie is echter geen vervanging van algemene maatregelen ter voorkoming van mastitis.
- Een afname van de prevalentie en chroniciteit van bestaande infecties op het moment van droogzetten (zie "Verbeteren van de uiergezondheid tijdens lactatie" in dit advies).
- Het verlagen van het productieniveau vóór het droogzetten van de koe (streefdoel: minder dan 15 kg in de laatste 24 uur vóór het droogzetten).
- Een uitstekende hygiëne en aangepaste huisvesting voor droogstaande koeien.
- Uiterst zorgvuldig en hygiënisch werken bij het gebruik van intramammaire preparaten (interne speenafsluiters en antibioticahoudende tubes).

Een brochure met aandachtspunten betreffende het droogzetbeleid (huisvesting, hygiëne, afbouwen van de melkproductie, gebruik van interne speenafsluiters, ...), samengesteld door verschillende betreffende instanties in Vlaanderen, is online beschikbaar ([Brochure verantwoord gebruik diergeneesmiddelen.pdf \(mcc-vlaanderen.be\)](#)).

Nieuwe infecties tijdens de droogstand moeten in de eerste plaats worden voorkomen door het correct toepassen van een correct algemeen droogzetmanagement. Dit komt de uiergezondheid tijdens de droogstand ten goede, of er nu antibiotica worden gebruikt of niet, en vermindert de afhankelijkheid van antibiotica.

BEHANDELING VAN MASTITIS TIJDENS DE LACTATIE EN DROOGZETTEN: AANBEVELINGEN EN WETGEVING IN BELGIË

WETGEVING IN BELGIË

In 2016 legden de Belgische autoriteiten bij Koninklijk Besluit (KB) de voorwaarden vast voor het gebruik van 3^{de}/4^{de} cefalosporines en fluoroquinolonen ("kritisch belangrijke antibiotica"). Dit KB is momenteel alleen van toepassing op voedselproducerende dieren, met uitzondering van paarden bestemd voor de voedselketen. Een andere uitzondering is het intramammair gebruik van deze moleculen (KB van 21/07/2016). **Momenteel leggen de geldende wettelijke bepalingen in België geen verplichting op om een gevoeligheidstest uit te voeren vóór het gebruik van kritisch belangrijke intramammaire antibiotica.**

RICHTLIJNEN - HET FORMULARIUM

Sinds 2013 zijn er in België richtlijnen voor het gebruik van antibiotica bij het droogzetten van melkkoeien (www.e-formularium.be). Deze aanbevelingen, gericht aan dierenartsen, zijn geformuleerd op basis van adviezen van een werkgroep en de internationale aanbevelingen van de WHO en EMA (EMA, 2019; WHO, 2019). Het belang van antibiotica voor de volksgezondheid en de diergezondheid wordt gevisualiseerd met een kleurcode en wordt gekoppeld aan gespecificeerde gebruiksvoorwaarden (voor meer informatie zie het formularium: www.e-formularium.be). Met betrekking tot het droogzetten geeft het formularium twee verschillende indicaties: 1) Droogzettherapie voor GRAM + bacteriën en 2) Droogzettherapie voor GRAM - bacteriën. Antibiotica worden ingedeeld als 1^e, 2^e en 3^e keuze op basis van een reeks factoren zoals farmacokinetiek en -dynamiek, de prevalentie van verworven resistentie van mastitispathogenen in België en het werkingspectrum van de molecule (moleculen met een smalspectrum worden onder eerste keuze geklasseerd).

Hoewel de Belgische wetgeving geen voorwaarden heeft gedefinieerd voor het intramammaire gebruik van breed spectrum of kritisch belangrijke antibiotica, moet het grootschalige gebruik ervan ontmoedigd worden, zoals nu reeds geformuleerd in de richtlijnen van AMCRA. Het strekt dus tot aanbeveling om als eerste keuze smalspectrumantibiotica in te zetten ter behandeling van uierinfecties tijdens de droogstand.

SENSIBILISERING VAN VERSTANDIG GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA

Sensibilisering en bewustwording van de verschillende belanghebbende partijen is van groot belang om een evolutie naar een meer verantwoord antibioticumgebruik te stimuleren. Veehouders dienen geïnformeerd te worden over selectief droogzetten als strategie om het antibioticumgebruik terug te dringen, alsook over de randvoorwaarden om het succesvol toe te passen. Handleidingen, wetenschappelijke publicaties en opleidingen voor veehouders zijn voorbeelden om het draagvlak te vergroten (De Schutter, 2015). De bedrijfsdierenarts is uiteraard de aangewezen persoon om de veehouder te informeren en te begeleiden in de toepassing van het selectief droogzetten in de bedrijfsspecifieke context.

HET BENCHMARKRAPPORT OVER ANTIBIOTICUMGEBRUIK IN ELK MELKVEEBEDRIJF

Momenteel wordt in België de registratie van het antibioticumgebruik op het niveau van melkveebedrijven door de IKM-QFL-BMK-lastenboeken voorzien in een gecentraliseerde databank. De wettelijke verplichting om deze gegevens in Sanitel-Med te registreren zal in een volgende fase door de bevoegde Belgische autoriteiten worden ingevoerd. Door de beschikbaarheid van deze gegevens kan het gebruik van verschillende antibiotica worden beoordeeld op sector- en op bedrijfsniveau, globaal of gespecificeerd per toedieningswijze. Het gebruik van intramammaire preparaten zal dus eveneens beschikbaar worden gemaakt per bedrijf. Door middel van een benchmarkrapport zal het antibioticumgebruik in de nabije toekomst bekeken en vergeleken kunnen worden met andere gebruikers / voorschrijvers in de sector.

Een brede sensibilisering van dierenartsen en veehouders is essentieel om het draagvlak te creëren om een kwalitatieve en kwantitatieve reductie van antibiotica tijdens de droogstand te bewerkstelligen. Het benchmarkrapport zal een belangrijk hulpmiddel zijn voor de dierenarts om bedrijfsspecifieke reductiedoelstellingen te formuleren. Het verspreiden van de actuele kennis omtrent selectief droogzetten en het stimuleren van de veehouders tot de toepassing ervan is een gedeelde verantwoordelijkheid voor alle betrokken partijen uit de melkveesector. De dierenarts dient zich te engageren om zijn/haar kennis op peil te houden (permanente vorming), toe te passen en uit te dragen naar collega's en veehouders.

SAMENVATTING VAN DE AANBEVELINGEN

Alle aanbevelingen houden rekening met de centrale rol van de bedrijfsdierenarts in de therapiekeuze en als bewaker van de diergezondheid, alsook met de centrale rol van de veehouder als bedrijfsverantwoordelijke. De veehouder en de dierenarts zijn dus samen verantwoordelijk om de juiste maatregelen te treffen om het antibioticumgebruik tijdens de droogstand kwantitatief en kwalitatief te verminderen, zonder kwalijke gevolgen voor de uiergezondheid en het dierenwelzijn.

Kwantitatieve reductie van antibiotica bij het droogzetten:

Om het gebruik van antibiotica bij het droogzetten bij melkvee in België te verminderen, wordt aanbevolen om:

1. De algemene diergezondheid op een bedrijf naar een hoger niveau te tillen met voldoende aandacht voor preventie van mastitis, door middel van een adequaat bedrijfsgezondheidsplan (BGP).

2. Een goede monitoring te voorzien van de algemene uiergezondheid op een bedrijf alsook de individuele uiergezondheid en te investeren in een etiologische diagnostiek in geval van subklinische en klinische mastitis, zowel tijdens de lactatie als bij het droogzetten.
3. Het selectief antibioticagebruik bij het droogzetten te stimuleren, wanneer de bedrijfsomstandigheden dit toelaten, waarbij de selectie gebeurt op basis van een individuele inschatting van de infectiestatus op het moment van droogzetten d.m.v. celgetalbepaling op koe- of kwartierniveau of bacteriologisch onderzoek.
4. Nieuwe infecties tijdens droogstand te voorkomen door systematisch en correct gebruik te maken van speenafsluiters en het toepassen van een correct droogzetmanagement (hygiëne, voeding, immuniteit).
5. Informatie uit benchmarkrapporten (veehouders en dierenartsen) te benutten om het gebruik van antibiotica kwantitatief in kaart te brengen en, indien nodig, bij te sturen.

Kwalitatieve vermindering van antibiotica bij het droogzetten

Als uit een individuele diagnose blijkt dat een antibioticumbehandeling aangewezen is bij het droogzetten, wordt er aanbevolen om:

1. GRAM + smalspectrumantibiotica als voorkeurtherapie te gebruiken, en dit op basis van de bacteriologische gegevens en *in vitro* gevoeligheidsresultaten gepubliceerd door MCC-Vlaanderen en ARSIA .
2. De keuze aan te passen indien de bedrijfsdierenarts het nodig acht, op basis van een etiologische diagnose (+ antibiogram) van de infecties die een probleem vormen voor of tijdens de droogstandperiode.

Meer algemeen wordt aangeraden:

1. De dierenartsen te informeren, sensibiliseren en ondersteunen in hun begeleiding van de veehouders op het gebied van het selectief droogzetten door middel van ad hoc opleidingen (veehouders en dierenartsen).

2. Een bredere toepassing van bestaande richtlijnen inzake (therapeutisch) antibioticagebruik bij het droogzetten (AMCRA formularium) te bevorderen. Deze aanbevelingen geven al aanwijzingen voor het prioritair gebruik van smalspectrumantibiotica.

REFERENTIES

AMCRA, 2012. Autorégulation dans le secteur des bovins laitiers: recommandations pour une utilisation rationnelle et durable des antibiotiques.

AMCRA, 2014. AMCRA 2020 - Un plan ambitieux mais réaliste pour la politique des antibiotiques vétérinaires jusqu'en 2020.

AMCRA, 2020. AMCRA vision 2024 - Vers une utilisation responsable des antibiotiques chez tous les animaux.

Apparao, M.D., P.L. Ruegg, A. Lago, S. Godden, R. Bey en K. Leslie (2009). Relationship between in vitro susceptibility test results and treatment outcomes for gram-positive mastitis pathogens following treatment with cephalosporin sodium. *Journal of Dairy Science*, 92 : 2589-2597

Arrêté royal relatif aux conditions d'utilisation des médicaments par les médecins vétérinaires et par les responsables des animaux. Publicatie in het Belgisch Staatsblad van 29 juli 2016

ARSIA, Rapport “Antibiogrammes” 2017. <https://www.arsia.be/wp-content/uploads/documents-telechargeables/Rapport-AB-2017.pdf>

Belgian Veterinary Surveillance of Antibacterial Consumption National consumption report 2018. (2019). <https://belvetsac.ugent.be/>

Bradley, A.J. (2002). Bovine mastitis: an evolving disease. *Veterinary Journal*. 164.

Clinical and Laboratory Standards Institute. <https://clsi.org/>

Bradley AJ, Breen JE, Payne B, Green MJ. (2011). A comparison of broad-spectrum and narrow-spectrum dry cow therapy used alone and in combination with a teat sealant. *J Dairy Sci*. 94: 692-704.

AMCRA- Advies “Rationeel gebruik van antibiotica bij het droogzetten van melkkoeien in België”

Bradley A, De Vlieghe S, Farre M, Jimenez LM, Peters T, de Leemput ES, van Werven T. (2018). Pan-European agreement on dry cow therapy. *Vet Rec.* 182: 637.

Collado R, Montbrau C, Sitjà M, Prenafeta A. (2018). Study of the efficacy of a *Streptococcus uberis* mastitis vaccine against an experimental intramammary infection with a heterologous strain in dairy cows. *Journal of Dairy Sciences.* 101: 10290-10302.

Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Veterinaire aanbevelingen <https://www.sfm-microbiologie.org/2019/07/09/casfm-veterinaire-2019/>

De Europese Commissie (2015). Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine (2015/C 299/04). *Official Journal of the European Union.*

Deluyker HA, Van Oye SN, Boucher JF. (2005). Factors affecting cure and somatic cell count after pirlimycin treatment of subclinical mastitis in lactating cows. *J Dairy Sci.* 88: 604-614.

De Schutter H., 2015. Droogzetten met beperkt gebruik van antimicrobiële middelen: Toepassing in de Vlaamse melkveehouderij. Masterthesis aan de Katholieke Universiteit Leuven

Ekman, T. and O. Østerås. (2003). Mastitis control and dry cow therapy in the nordic countries. *Natl. Mastitis Counc. Ann. Mtg. Proc., Fort Worth, TX, N Mastitis Counc. Inc., Madison, WI.*

EMA, 2019. Categorisation of antibiotics in the European Union. EMA/CVMP/CHMP/682198/2017

ESVAC, 2019. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017. Trends from 2010 to 2017 Ninth ESVAC report. 15 October 2019 EMA/294674/2019 Veterinary Medicines Division.

FVE, 2019. FVE position on selective dry cow treatment in dairy cows. FVE/doc/047, Adopted unanimously FVE GA 7 June 2019

Halasa T, Nielsen M, Whist AC, Østerås O. (2009). Meta-analysis of dry cow management for dairy cattle. Deel 2 Cure of existing intramammary infections. *Journal of Dairy Science.* 92(7): 3150-7.

Huxley JN, Greent MJ, Green LE, Bradley AJ. (2002). Evaluation of the efficacy of an internal teat sealer during the dry period. *Journal of Dairy Science.* 85(3): 551-561.

AMCRA- Advies “Rationeel gebruik van antibiotica bij het droogzetten van melkkoeien in België”

Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde, 2013. Richtlijn Antimicrobiële middelen bij het droogzetten van melkkoeien. <https://www.knmvd.nl/app/uploads/2018/07/RICHTLIJN-DROOGZETTEN-MELKKOEIEN.pdf>

Lago A, Godden SM. (2018). Use of Rapid Culture Systems to Guide Clinical Mastitis Treatment Decisions. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 34(3): 389-412.

Lipkens, Z. (2019). Selectively drying off dairy cows: impact on future performance and antimicrobial consumption. Doctoraatsthesis. Universiteit Gent

Lipkens, Z., Piepers S., Verbeke J., De Vlieghe S. (2019). Infection dynamics across the dry period using Dairy Herd Improvement somatic cell count data and its effect on cow performance in the subsequent lactation. *Journal of Dairy Science*. 102: 640-651.

https://www.mcc-vlaanderen.be/sites/default/files/publicatiofiles/-MCC_2017_JAARVERSLAG.pdf

<https://www.mcc-vlaanderen.be/nl/content/engu%C3%A4te-droogstand-van-koeien> (geraadpleegd op 2 juni 2020)

McDougall S. (2003). Intramammary treatment of clinical mastitis of dairy cows with a combination of lincomycin and neomycin, or penicillin and dihydrostreptomycin. *N Z Vet J*. 51: 111-116.

McDougall S, Niethammer J, Graham EM. (2018). Antimicrobial usage and risk of retreatment for mild to moderate clinical mastitis cases on dairy farms following on-farm bacterial culture and selective therapy. *N Z Veterinary Journal*. 66(2): 98-107.

Østerås, O., L. Sølverød, and O. Reksen. (2006). Milk Culture Results in a Large Norwegian Survey – Effects of Season, Parity, Days in Milk, Resistance and Clustering. *Journal of Dairy Science*. 89: 1010-1023.

Piepers S, Prenafeta A, Verbeke J, De Visscher A, March R, De Vlieghe S. (2017) Immune response after an experimental intramammary challenge with killed *Staphylococcus aureus* in cows and heifers vaccinated and not vaccinated with Startvac, a polyvalent mastitis vaccine. *Journal of Dairy Science*. 100: 769-782.

Règlement (UE) 2019/6 du Parlement Européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires. *Publicatieblad van de Europese Unie* van 7.1.2019.

Samson, O., N. Gaudout, E. Schmitt, Y.H. Schukken en R.N. Zadoks (2016). Use of on-farm data to guide treatment and control mastitis caused by *Streptococcus uberis*. *Journal of Dairy Science*, 99: 7690-7699.

Shephard RW, Burman S, Marcun P. (2004). A comparative field trial of cephalonium and cloxacillin for dry cow therapy for mastitis in Australian dairy cows. *Aust Vet J*. 82: 624-629.

Sol, J., O.C. Sampimon, J.J. Snoep en Y.H. Schukken (1994). Factors associated with bacteriological cure after dry cow treatment of subclinical staphylococcal mastitis with antibiotics. *Journal of Dairy Science*, 77: 75-79.

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

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

Stevens, M. (2018). Antimicrobial consumption on Flemish dairy herds: quantification, associated factors and mastitis management input as a basis for appropriate use. Doctoraatsthesis. Universiteit Gent

Theron L., 2007. Étude des risques liés aux pratiques d'élevage sur la santé mammaire des exploitations laitières en Wallonie. Paper in het kader van de doctoraatsopleiding

Theron, L., Reding E., Detilleux J., Bertozzi C., Hanzen C. 2011. Epidemiology of mastitis in 30 walloon dairy farms using a compilation of clinical and subclinical data in a new tool for Udder health assessment. Communication au “European College of Bovine Health Management”.

Vanhoudt A, van Hees-Huijps K, van Kneegsel ATM, Sampimon OC, Vernooij JCM, Nielen M, van Werven T. (2018). Effects of reduced intramammary antimicrobial use during the dry period on udder health in Dutch dairy herds. *Journal of Dairy Science*. 101(4): 3248-3260.

WHO, 2019. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th revision. Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use. Genève, 2018

LEDEN VAN DE WERKGROEP

Philippe Bossaert, Voorzitter van de werkgroep - Universiteit luik

Sarne De Vlieger – Universiteit Gent

Evelyne De Graef – DGZ Vlaanderen

Koen de Bleecker – DGZ Vlaanderen

Evelyne Vandewouwer – DGZ Vlaanderen

Adelheid Joris – MCC Vlaanderen

Koen Lommelen – MCC Vlaanderen

François Claine - ARSIA

Marc Saulmont - ARSIA

Edouard Reding - Elevéo

Thierry Jadoul - Melcomité

Sofie Piepers – Mex Excellence in Mastitis Management

Leonard Theron - Hipra

Karlien Supré - Zoetis

Stevens Marina - Vetoquinol

Dirk Rubens - Virbac

Jo Maris - Boehringer-Ingelheim

Maude Lebrun – MSD Animal Health

Els Goossens - Boerenbond

Aline Lecollier - FWA

Marie Ghislaine Paris Decoster - FWA

Bill Vandaele - UPV

Steven Verberckmoes – NDP

Johan Oostvogels – NDP

Fabiana Dal Pozzo – AMCRA

Bénédicte Callens – AMCRA

Zyncke Lipkens – AMCRA