

# Problemkreis Ketose

## Einsatz von Monensin beim Milchvieh

von Juergen Rehage

Ergänzend zu den Hintergrundinformationen zum Zulassungsprozess von Kexxtone® durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (s. DTBL 9/2013 S. 1248 ff.) und der Stellungnahme der Bundestierärztekammer zum Einsatz von Monensin bei Milchkühen (s. DTBL 1/2014 S. 2) geht dieser Beitrag weiterführend auf den Problemkreis der Ketose und die Anwendung von Monensin ein.

Foto

Monensin ist ein carbocyclischer Polyether und kann als Naturprodukt aus *Streptomyces cinnamonensis* gewonnen werden. Es zählt zu den Ionophoren und ist antimikrobiell wirksam. Bis 2006 fand Monensin bei Rindern oral verabreicht als Masthilfsmittel Anwendung. Derzeit ist es hiesig für Rinder einzig als verschreibungspflichtiges Präparat (Kexxtone®, Fa. Elanco Animal Health Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg) mit der Indikation der Ketoseprävention bei hierfür gefährdeten Milchkühen zugelassen.

Kritik an der Zulassung wird vornehmlich mit der Begründung laut, dass das Präparat a) missbräuchlich zur Steigerung der Milchleistung auch bei gesunden Kühen Anwendung finden könnte, b) genutzt wird, um anhaltend medikamentöse Defizite in Managementstrategien zur Prävention der Ketose zu kompensieren, sowie c) die Entwicklung erworbener mikrobieller Resistenzen fördert.

Der Kritik liegt vornehmlich die Sorge zugrunde, dass durch den Einsatz des neu zugelassenen Präparats zur medikamentösen Ketoseprävention bei Milchkühen die Anstrengungen der Tierärzteschaft zur Reduzierung des Einsatzes von Medikamenten bei Nutztieren, insbesondere von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln, konterkariert werden könnten.

### Wirkungsweise von Monensin und Resistenzentwicklung

Die Wirkungsweise des Ionophors Monensin unterscheidet sich wesentlich von der gängiger Antibiotika. Letztere entfalten ihre bakterizide oder bakteriostatische Wirkung

vornehmlich durch eine gezielte Störung der bakteriellen Zellwandsynthese, Zellwandintegrität oder des DNA- und RNA-, Protein-, Lipid- oder Folsäurestoffwechsels [1]. Zwar ist der Wirkmechanismus von Monensin bis heute nicht vollständig geklärt, es lagert sich aber nach derzeitigem Kenntnisstand chemisch-physikalisch in die bakterielle Zellwand ein und scheint dort die Funktion von Ionenkanälen für Na<sup>+</sup> und H<sup>+</sup> zu stören. Die lebenswichtigen Zellwandgradienten geraten für diese Ionen in ein Ungleichgewicht. Der Versuch, die Ionengradienten aktiv wiederherzustellen, verbraucht Energie. Diese fehlt den Bakterien für Vermehrung und Wachstum, sodass sie in einen Wettbewerbsnachteil gegenüber konkurrierenden Bakterien in ihrer Umgebung geraten. Aufgrund unterschiedlicher Zellwandeigenschaften sind Zellwände zahlreicher grampositiver Bakterien gegenüber der Monensineinlagerung sehr empfindlich, gramnegative Bakterien hingegen kaum bis gar nicht, sie besitzen somit überwiegend eine natürliche Resistenz [2–4].

Bakterien können durch Spontanmutationen oder unter dem Selektionsdruck aufgrund verwendeter Antibiotika Eigenschaften erlangen, die dem Effekt von Antibiotika auf ihren Stoffwechsel entgegenwirken. Teilweise können diese Eigenschaften innerhalb von Bakterienspezies, genomisch codiert, vertikal an Folgegenerationen, horizontal innerhalb der Generation sowie eingeschränkt zwischen Bakterienspezies ausgetauscht werden, sodass unter ungünstigen Umständen eine rasche Verbreitung von Antibiotikaresistenzen innerhalb und zwischen Bakterienspezies

möglich ist [5–7]. Es gibt keine verlässlichen Anhaltspunkte, dass Bakterien auch gegenüber Monensin übertragbare Resistenzen auf genomischer Basis entwickeln [4,8]. Bakterien sind wohl in der Lage, bei anhaltender Exposition gegenüber Monensin eine Toleranz aufzubauen. Was diese auf molekularer Ebene bedingt, ist jedoch nicht hinreichend bekannt. Elektronenmikroskopisch wurde beobachtet, dass sich die Zellwand von Bakterien unter Monensintoleranz durch vermehrte Expression von Proteinen verdickt. Nach Beendigung der Monensinexposition scheint dieser Prozess jedoch reversibel und in Folgegenerationen nicht mehr zu beobachten zu sein [4,8]. Offenbar erfordert die Abwehr der Monensinanreicherung in der Zellwand so komplexe Maßnahmen der Bakterienzelle, dass sie nicht in Form einzelner, übertragbarer Resistenzgene codiert werden können, zumindest liegen hierfür bislang keine belastbaren Untersuchungsergebnisse vor. Nach jetzigem Kenntnisstand erscheint es daher eher unwahrscheinlich, dass sich durch den Einsatz von Monensin nachhaltig Monensinresistente Bakterienstämme entwickeln oder dass dieser substanziell zur Entwicklung von Resistenzen gegenüber anderen Antibiotika beiträgt [9].

Ungeachtet dessen ist die bakterielle Resistenzentwicklung durch Monensin weiterhin zu beobachten. Auch ist unzureichend bekannt, ob von Monensin induzierte Veränderungen bakterieller Populationen in Vormägen und im Intestinaltrakt die fäkale Ausscheidung anderer Pathogene modifizieren. So scheint die Ausscheidung von *Mycobacterium avium* spp. *paratuberculosis* bei Milchkühen unter

Monensin vermindert [10,11], für andere fäkale Keime wie *Escherichia coli* O157 oder *Enterococcus*-Isolate sind die Angaben aber insbesondere hinsichtlich der Wechselwirkung mit Rationstypen nicht einheitlich [12–17]. Ferner bleibt festzustellen, inwieweit eine Monensinanwendung das Überleben pathogener Keime in der Umwelt begünstigt [12,18] und welche Bedeutung eine mögliche Entwicklung von bakteriellen Makrolidresistenzen bei Ionophorexposition hat [13,19].

Aufgrund der erheblichen Unterschiede in den Wirkungsmechanismen zwischen gängigen Antibiotika und Monensin sollte überlegt werden, Monensin bei der Verbrauchsmengenerfassung der antimikrobiell wirksamen Stoffe bei Rindern getrennt von sonst üblichen Antibiotika zu listen.

### Subklinische Ketose bei Milchkühen

Die Ketose der Milchkühe zählt zu den bedeutendsten Erkrankungen des Milchviehs. Sie ist Folge negativer Energiebilanz im peri- und frühen postpartalen Zeitraum, die durch eine im Verhältnis zur Milchproduktion unzureichende Futteraufnahme entsteht, gepaart mit hormonellen Imbalancen betroffener Tiere. Die zur Deckung des nutritiven Energiedefizits einsetzende Fettmobilisation resultiert in vermehrter hepatischer Ketonkörperbildung, die oft mit subklinischer Ketose und eher selten mit einer klinischen Ketose einhergeht [20,21]. Legt man den üblichen Blutgrenzwert von  $> 1,2\text{--}1,4$  mmol/l beta-Hydroxybutyrat für das Vorliegen einer subklinischen Ketose bei Milchkühen zugrunde, sind etwa 25 Prozent der hochleistenden Milchkühe in Deutschland und anderswo davon betroffen. Diese verteilen sich nicht gleichmäßig über die Milchviehherden, sondern treten gehäuft in etwa einem Viertel der Betriebe auf [22,23]. Bedeutung erlangt die subklinische Ketose dadurch, dass im Vergleich zu gesunden Tieren ketotische Kühe nicht nur weniger Milch produzieren, sondern auch gehäuft an Labmagenverlagerungen erkranken, durch geschwächte Immunabwehr Infektionen aufweisen (Mastitis, Metritis etc.) und eine unbefriedigende Reproduktionsleistung zeigen [24–26]. Die subklinische Ketose ist somit eine sehr zahlreich auftretende Gesundheitsstörung des Milchviehs, die durch ihre Disposition für Folgeerkrankungen zu erheblichen Leiden und nicht selten zu vorzeitigem Abgang betroffener Tiere führen kann. Die Prävention der Ketose mindert somit vermeidbare Leiden der Milchkühe und verbessert auch den ökonomischen Betriebserfolg in Milchviehherden.

Die Häufung von Tieren mit subklinischer Ketose in einzelnen Betrieben zeigt die Bedeutung des Herdenmanagements für dessen Auftreten. Zwar ist eine genetische Disposition bekannt, die langfristig eine Züchtung auf „Ketoresistenz“ ermöglicht, der Einfluss der Umwelt auf die Entstehung einer Ketose wird jedoch grob auf gut 80 Prozent geschätzt [27–



Abb. 2: Der Dialog zwischen Tierhaltern und bestandsbetreuenden Tierärzten steht im Vordergrund jeder Ketoseprävention.

Foto: © goodluz - Fotolia.com

29]. Die Umwelt, in der Kühe gehalten werden, wird durch das Herdenmanagement gestaltet. Es sind mittlerweile viele Managementfaktoren bekannt, die das Risiko für Ketosen reduzieren. Der Fütterung kommt dabei eine zentrale Bedeutung zu (Abb. 1). Sie muss darauf abzielen, eine Verfettung von Kühen in der Trockenstehzeit zu verhindern und die Trockenmasseaufnahme im peri- und postpartalen Zeitraum zu maximieren. Dies ist nur durch Verwendung qualitativ sehr hochwertiger Futtermittel in leistungs- und wiederkäuergerecht gestalteten Rationen bei ausreichendem Wasserangebot zu erreichen [30–35]. Vermeidung von Stress durch Artgenossen, betreuende Personen, Stallklima, unzureichend gestaltete Ruhebereiche oder Melktechnik sowie Erkrankungen haben gleichfalls große Bedeutung. Angemessene Geburtshilfe in hygienischer und ruhiger Umgebung sind weitere Präventionsfaktoren [20,21,36].

Kurz gefasst: Kühe möchten in hygienischer, ruhiger und bekannter Umgebung mit gewohnten Artgenossen, bei ausreichend Licht, Luft und Platz, mit bequemer Ruhemöglichkeit sowie leistungs- und wiederkäuergerechter Fütterung und guter Gesundheitsüberwachung leben. Epidemiologische Daten zeigen, dass es vielen Betriebsleitern gelingt, diese Umweltbedingungen weitgehend zu schaffen und so der Entstehung von Ketosen bei ihren Kühen vorzubeugen; einigen gelingt dies jedoch weniger [23].

### Monensin zur Ketoseprävention

Das zugelassene Monensinpräparat soll gemäß Zulassung als Bolus oral etwa 3 bis 4 Wochen vor dem errechneten Abkalbetermin Ketose-gefährdeten Kühen verabreicht werden und setzt kontinuierlich über etwa 95 Tage, somit in der Transitperiode, ungefähr 335 mg Monensin pro Tag frei (Fachinformation Kexxtone®, Eli Lilly and Company

Ltd., Liverpool, GB). Durch Monensin werden in den Vormägen einzelne Bakterienspezies in ihrem Wachstum benachteiligt, sodass die dortige mikrobielle Population von Acetat- und Butyrat- zu Propionat-produzierenden Bakterien verschoben wird [37,38]. Zudem werden in den Vormägen Methanproduktion und damit Fermentationsverluste reduziert [39]. Propionat ist der wichtigste Vorläufer für die hepatische Glukoneogenese und stimuliert die Insulinausschüttung. Beides wirkt der Entstehung einer Ketose bei Milchkühen entgegen [20,21]. Zahlreiche Studien haben bislang gezeigt, dass durch Einsatz von Monensin bei gefährdeten Kühen der Entstehung einer subklinischen Ketose, hiermit assoziierten Folgeerkrankungen wie der Labmagenverlagerung und einer durch Ketose bedingten Milchleistungsdepression vorgebeugt werden kann [40–42]. Entsprechend wurde für diese Indikation eine Zulassung erteilt. Vor der Anwendung von Monensin sind somit diejenigen Kühe zu identifizieren, bei denen zu erwarten ist, dass sie eine Ketose entwickeln werden. Das Vorliegen der Indikation ist durch Dokumentation von Untersuchungsergebnissen festzuhalten. Seitens des vertreibenden Arzneimittelherstellers wird hierzu evidenzbasiert umfangreiches Informations- und Arbeitsmaterial für im Milchviehbereich tätige Tierärzte bereitgestellt.

Ketose-gefährdete Kühe können mit hinreichender Sicherheit erkannt werden: Kühe mit subklinischer Ketose häufen sich in der überwiegenden Mehrzahl in einzelnen Betrieben, sodass zunächst Betriebe auf das vermehrte Auftreten von Ketosen geprüft werden. Solche Betriebe zu erkennen, setzt einen intensiven Dialog zwischen Herdenmanagement und dem betreuenden Tierarzt voraus. Auf nahezu jedem Betrieb liegen bereits nutzbare Informationen zu dokumentierten Krankheitsinzidenzen (z. B. Labmagenverlagerung und Metritis), den Auswertungen der Milch Inhaltsstoffe, der Fruchtbarkeit oder der Krankheitsgeschichte einzelner Kühe vor. Ergänzt werden können diese Angaben durch regelmäßiges Überprüfen und Dokumentieren der Körperkondition und durch Untersuchungen von Blut- und Milchproben auf unveresterte Fettsäuren und Ketonkörper, um nur einige Beispiele zu nennen. Innerhalb von erkannten Problembetrieben lassen sich wiederum die besonders gefährdeten Kühe in der Trockenstehzeit anhand ihres Alters, der aktuellen Körperkondition und der Dynamik der Veränderung derselben, ihrer Vorgeschichte und auch der Blutuntersuchungen erkennen [24,43–45]. Bereits das Erwägen eines Monensineinsatzes bietet dem tierärztlichen Bestandsbetreuer eine sehr gute Gelegenheit, in den Dialog zum Gesundheitsmanagement der Milchkühe mit Ausleuchtung der betrieblichen Situation einzutreten (Abb. 2). Hierdurch werden dem Halter Gesundheitsprobleme in der Milchviehherde bewusst gemacht und es ist zu erwarten, dass Unzulänglichkeiten in Haltung,

Fütterung und Management ans Licht kommen. Tierärztlich beratend kann auf Abstellung all dessen hingewirkt werden.

Der verantwortungsvolle Umgang mit Arzneimitteln wie Monensin verbietet es, anhaltende Defizite im Management durch Medikation kompensieren zu wollen, was auch ökonomisch für den Besitzer der Herde unzumutbar ist. Der Einsatz von Monensin kann jedoch bei erkannten Problemtieren zu erwartende Leiden derselben sowie ökonomische Verluste des Landwirts durch Milchleistungsdepression sowie den Betreuungsaufwand erkrankter Tiere oder gar deren Verlust vermeiden oder zumindest vermindern. Die durch Monensin bestehende Möglichkeit der kurzfristigen Situationsverbesserung kann die Zeit verschaffen, die erforderlich ist, um nachhaltige Maßnahmen zur Ketoseprävention durch Änderungen in Fütterung, Haltung und Gesundheitsmanagement zu ergreifen. Ein immer wiederkehrendes Vorliegen der Indikation für einen möglichen Einsatz von Monensin in einer Milchviehherde macht die unzureichende Ausschöpfung der Möglichkeiten zur Ketoseprävention durch das Betriebsmanagement offensichtlich. Dies ist eine wichtige Information, die in der tierärztlichen Beratung zum präventiven Herdenmanagement genutzt werden muss.

Tierärztlich falsch beraten sind Betriebsleiter von Milchviehherden, Monensin einzusetzen, wenn kein Ketoseproblem vorliegt. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist von einer Monensinanwendung bei fitten Kühen gut geführter Betriebe naturgemäß keine Verbesserung der Tiergesundheit und auch keine Steigerung der Milchleistung zu erwarten [46]!

### Zusammenfassung

Gemäß Schrifttum reduziert ein verschreibungspflichtiger, in der Trockenstehzeit bei Ketosegefährdeten Milchkühen verabreichter, kontinuierlich Monensin freisetzender Bolus das Risiko für das Auftreten einer Ketose in der Frühlaktation. Nach derzeitigen Erkenntnissen ist von dem antimikrobiell wirksamen Ionophor Monensin ein substanzieller Beitrag zur bakteriellen Resistenzentwicklung gegenüber den beim Rind eingesetzten Antibiotika eher unwahrscheinlich. Gleichwohl ist es zweckmäßig, die bakterielle Resistenzentwicklung durch Monensin zukünftig kritisch zu verfolgen. Gemäß Zulassung erfordert eine Monensinanwendung die Identifikation Ketosegefährdeter Kühe und macht damit

einen intensiven Dialog zwischen Herdenmanagement und tierärztlicher Herdenbetreuung erforderlich. Das Vorliegen der Indikation ist vom verschreibenden Tierarzt anhand von Untersuchungsergebnissen entsprechend zu dokumentieren. Im Zuge einer Erwägung der Monensinanwendung bietet sich die gute Gelegenheit, analysierend Unzulänglichkeiten in Haltung, Fütterung und Gesundheitsmanagement der Kühe aufzudecken und tierärztlich beratend am Abstellen der Defizite mitzuwirken. Die dauerhafte Anwendung von Monensin bei Milchkühen zur Kompensation von Defiziten im Herdenmanagement ist bei verantwortungsvollem Umgang mit Medikamenten grundsätzlich abzulehnen und auch ökonomisch unzumutbar. Die Anwendung von Monensin bei fitten Milchkühen führt nicht zur Steigerung der Milchleistung.

**Anschrift des Autors:** Prof. Dr. med. vet. Juergen Rehage, Klinik für Rinder der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Bischofsholer Damm 15, 30173 Hannover, juergen.rehage@tiho-hannover.de

### Literatur

Die ausführliche Literaturliste kann bei der Redaktion angefordert werden (dtbl@btbberlin.de).

- [1] Frey HH, Loescher W (2010): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. 3. Auflage. Enke, Stuttgart.
- [2] Haney ME, Hoehn MM (1967): Antimicrob Agents Chemother 1: 349.
- [3] Russell JB, Stroebel HJ (1989): Appl Environ Microbiol 55: 1–6.
- [4] Callaway TR, Edrington TS et al. (2003): Curr Issues Intest Microbiol 4: 43–51.
- [5] Werner G, Coque TM et al. (2013): Int J Med Microbiol 303: 360–379.
- [6] Szmolka A, Nagy B (2013): Front Microbiol 4: 258. eCollection 2013.
- [7] Guilhelmelli F, Vilela N et al. (2013): Front Microbiol 4: 353. eCollection 2013.
- [8] Simjee S, Heffron AL et al. (2012): Antimicrob Chemother 67: 2388–2395.
- [9] Russell JB, Houlihan AJ (2003): FEMS Microbiol Rev 27: 65–74.
- [10] Hendrick SH, Kelton DF et al. (2000): Prev Vet Med 75: 206–220.
- [11] Fecteau ME, Whitlock RH (2011): Vet Clin North Am Food Anim Pract 27: 547–557.
- [12] McAllister TA, Bach SJ et al. (2006): J Food Prot 69: 2075–2083.
- [13] Jacob ME, Fox JT et al. (2008): J Anim Sci 86: 1182–1190.
- [14] Callaway TR, Carr MA et al. (2009): Curr Issues Mol Biol 11: 67–79.
- [15] McGarvey JA, Hamilton SW et al. (2010): Appl Microbiol Biotechnol 85: 1947–1952.
- [16] Swyers KL, Carlson BA et al. (2011): J Food Prot 74: 912–918.
- [17] Paddock ZD, Walker CE et al. (2011): J Anim Sci 89: 2829–2835.
- [18] Ravva SV et al. (2013): PLoS ONE 8(1): e54782. doi:10.1371.
- [19] DANMAP 2012: www.danmap.org/Downloads/Reports.aspx
- [20] Drackley JK (1999): J Dairy Sci 82: 2259–2273.
- [21] Bobe G et al. (2004): J Dairy Sci 87: 3105–3124.
- [22] McArt JA et al. (2012): J Dairy Sci 95: 5056–5066.
- [23] Suthar VS, Canelas-Raposo J et al. (2013): J Dairy Sci 96: 2925–2938.
- [24] Seifi HA, Leblanc SJ et al. (2011): Vet J 188: 216–220.
- [25] Chapinal N, Carson ME et al. (2012): J Dairy Sci 95: 1301–1309.
- [26] Roberts T, Chapinal N et al. (2012): J Dairy Sci 95: 3057–3063.
- [27] Uribe HA, Kennedy BW et al. (1995): J Dairy Sci 78: 421–430.
- [28] Loker S, Bastin C et al. (2012): J Dairy Sci 95: 410–419.
- [29] van der Drift SG, van Hulzen KJ et al. (2012): J Dairy Sci 95: 6781–6787.
- [30] Grummer RR (2008): Vet J 176: 10–20.
- [31] Loker S, Miglior F et al. (2012): J Dairy Sci 95: 6770–6780.
- [32] Schulz K, Frahm J et al. (2014): J Dairy Res 5: 1–10. [Epub ahead of print].
- [33] Duffield T (2000): Vet Clin North Am Food Anim Pract 16: 231–253.
- [34] Gerloff BJ (2000): Vet Clin North Am Food Anim Pract 16: 283–292.
- [35] Beever DE (2006): Anim Reprod Sci 96: 212–226.
- [36] LeBlanc SJ (2012): Reprod Domest Anim 47 Suppl 5: 18–30.
- [37] Richardson LF, Raun AP et al. (1976): J Anim Sci 43: 657.
- [38] Ellis JL, Dijkstra J et al. (2012): J Anim Sci 90: 2717–2726.
- [39] Appuhamy JA, Strathe AB et al. (2013): J Dairy Sci 96: 5161–5173.
- [40] Duffield TF et al. (2008): J Dairy Sci 91: 1334–1346.
- [41] Duffield TF et al. (2008): J Dairy Sci 91: 1347–1360.
- [42] Duffield TF et al. (2008): J Dairy Sci 91: 2328–2341.
- [43] LeBlanc S (2010): J Reprod Dev 56 Suppl: S29–35.
- [44] Roberts T, Chapinal N et al. (2012): J Dairy Sci 95: 3057–3063.
- [45] Chapinal N, Carson ME et al. (2012): J Dairy Sci 95: 1301–1309.
- [46] Duffield TF, Leslie KE et al. (1999): J Dairy Sci 82: 272–279.