



Richtlijn

Antimicrobiële middelen bij het droogzetten van melkkoeien

Versie 1.0

Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde

Houten, 28 oktober 2013

Preambule KNMvD-richtlijnen

Voor u ligt een richtlijn van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD). De richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde, multidisciplinaire werkgroep, in opdracht van het bestuur van de KNMvD. Hierna is de richtlijn vastgesteld door het bestuur van de KNMvD. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling en is niet te beschouwen als wettelijk voorschrift.

De richtlijnen van de KNMvD zijn bedoeld voor gebruik door dierenartsen. Richtlijnen bevatten aanbevelingen voor interventies en adviezen die dierenartsen kunnen inzetten in hun veterinair handelen. Richtlijnen van de KNMvD gaan dus niet over het handelen van de diereigenaar of veehouder. De aanbevelingen in de richtlijn zijn van algemene aard. Mogelijk zijn ze in een individueel geval soms niet van toepassing. Het is de verantwoordelijkheid van de dierenarts om te bepalen of een richtlijn in de praktijk van toepassing en toepasbaar is. Bij bepaalde feiten of omstandigheden kan het in het belang van de patiënt/het koppel wenselijk zijn van de richtlijn af te wijken. Het strekt tot aanbeveling om de onderbouwing van deze afwijkende handelwijze zorgvuldig vast te leggen, om private of publieke toetsing mogelijk te maken.

De KNMvD aanvaardt geen aansprakelijkheid die voortvloeit uit gebruik, onnauwkeurigheid of onvolledigheid van de geboden informatie. Zij wordt echter wel graag attent gemaakt op (vermeende) fouten in de inhoud of opmaak van deze richtlijn.

De richtlijntekst is opgedeeld in drie delen. **Deel 1** geeft in het kort de **belangrijkste aanbevelingen, inclusief flowcharts** weer. **Deel 2**, de hoofdtekst, bevat de **toelichting op deze aanbevelingen**. De onderbouwing van de aanbevelingen vindt u in **deel 3: de eindnoten**. De urgentie van een aanbeveling is afhankelijk van de kwantiteit en kwaliteit van het onderliggende bewijs. Deze urgentie blijkt uit de bewoording van de aanbevelingen.

Omwille van de leesbaarheid is steeds 'hij' gebruikt in de tekst. Waar 'hij' staat kan uiteraard ook 'zij' worden gelezen.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar gemaakt, in enigerlei vorm of op enigerlei wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde.

© 2013, Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde
Postbus 421, 3990 GE, Houten
Telefoon: 030-6348900
E-mail: richtlijnen@knmvd.nl

Aanbevelingen

In deze richtlijn vindt u als dierenarts aanbevelingen en handvatten voor het voorschrijven en gebruiken van antimicrobiële middelen bij het droogzetten van koeien. Ze zijn gebaseerd op de beschikbare kennis over uiergezondheid en het droogzetten van melkkoeien. De aanbevelingen hebben tot doel het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen zoveel mogelijk te beperken. Richtlijnen zijn dynamisch. Op basis van ervaringen, resultaten en feedback zal deze richtlijn een jaar na vaststellen geëvalueerd en, waar nodig, aangepast worden.

Richtlijnen voor de diagnostiek

Diagnostiek

U mag als dierenarts bij het droogzetten van koeien alleen antimicrobiële middelen voorschrijven wanneer u na diagnostisch onderzoek veronderstelt dat de koe een uierinfectie (intramammaire infectie of IMI) heeft. Bij koeien die met antimicrobiële middelen worden drooggezet, is dus altijd sprake van curatief gebruik. Bij het voorschrijven van antibiotica dient het [formularium melkvee](#) te worden gevolgd.

Standaard is de diagnostiek van uierinfecties gebaseerd op het koecelgetal, zoals dat maximaal zes weken voor het moment van droogzetten is bepaald. De volgende afkapwaarden voor het gebruik van antimicrobiële middelen bij droogzetten gelden:

- Bij vaarzen: koecelgetal >150.000 cellen/ml
- Bij ouderekalfskoeien: koecelgetal >50.000 cellen/ml.

Ook andere diagnostische methoden dan de koecelgetalbepaling kunnen gebruikt worden. Deze kunnen op koe- of kwartierniveau worden uitgevoerd. Gedacht kan worden aan bacteriologisch onderzoek (BO), bepaling van het kwartiercelgetal, geleidbaarheid, LDH bepaling (lactaatdehydrogenase) of andere bepalingen. Voorwaarde is dat een dergelijke diagnostische methode goed onderbouwd is. Dat wil zeggen dat duidelijke criteria zijn vastgesteld op basis waarvan wordt vastgesteld of een koe al of niet een intramammaire infectie heeft. Tevens dienen de diagnostische resultaten in het bedrijfsdossier te worden vastgelegd. Klinische beoordeling van uier of melk is geen acceptabele diagnostische methode om een uierinfectie vast te stellen.

Richtlijnen voor het beleid

Voorlichting

Als (rundvee)dierenarts zorgt u ervoor dat u op de hoogte bent van de actuele kennis op het gebied van het droogzetten van melkkoeien. Dit gebeurt door het lezen van vakliteratuur, het volgen van nascholing of cursussen of het bezoeken van congressen. Relevante informatie op dit gebied geeft u door aan de veehouders in uw praktijk. Het is belangrijk dat aantoonbaar en op bedrijfsniveau te doen, bijvoorbeeld in de vorm van een bedrijfsgezondheidsplan. Ondersteun deze informatie-overdracht ook door de veehouder te stimuleren aan studiegroepen en lezingen deel te nemen en informatiefolders te verspreiden.

Niet-medicamenteuze adviezen

Voor een succesvol verloop van de droogstand dient het uiergezondheidsmanagement op het melkveebedrijf optimaal te zijn. Daarbij hoort dat u als dierenarts minimaal één keer per jaar, of zo veel vaker als nodig, aantoonbaar uitgebreid aandacht besteedt aan dit uiergezondheidsmanagement. Besteed daarbij dan speciaal aandacht aan de volgende punten:

- controle (doelstelling)
- infectiedruk (huisvesting en verzorging)
- weerstand (voeding en huisvesting)
- melken (het proces rond melken en melkmachine)
- behandelen (diagnostiek en optimaal gebruik van antimicrobiële middelen).

Medicamenteuze therapie

Toepassing van medicamenteuze therapie bij droogzetten dient selectief te gebeuren. De gewoonte om bij alle dieren standaard antimicrobiële middelen te gebruiken is achterhaald. Diagnostiek moet de basis zijn voor de selectie van dieren die met antimicrobiële middelen worden drooggezet (zie [Diagnostiek](#)). Antibiotica dienen volgens het [formularium melkvee](#) te worden voorgeschreven.

- Eerstekeus droogzetinjectoren mag u voorschrijven en mag u in het bedrijfsbehandelplan opnemen.
- Tweedekeus droogzetinjectoren mag u op koeniveau voorschrijven op basis van bedrijfshistorie gedurende een periode van maximaal 3 maanden en vergezeld van een schriftelijk plan van aanpak.
- Derdekeus droogzetinjectoren mag u uitsluitend voorschrijven nadat bacteriologisch onderzoek met antibiogram heeft aangetoond dat er geen alternatieven zijn (het 'nee, tenzij'-principe). Dit is wettelijk vastgelegd.
- Het wordt afgeraden om een parenterale behandeling met antimicrobiële middelen voor te schrijven wanneer subklinische geïnfekteerde dieren volgens hierboven genoemde afwegingen een intramammaire therapie bij droogzetten krijgen.

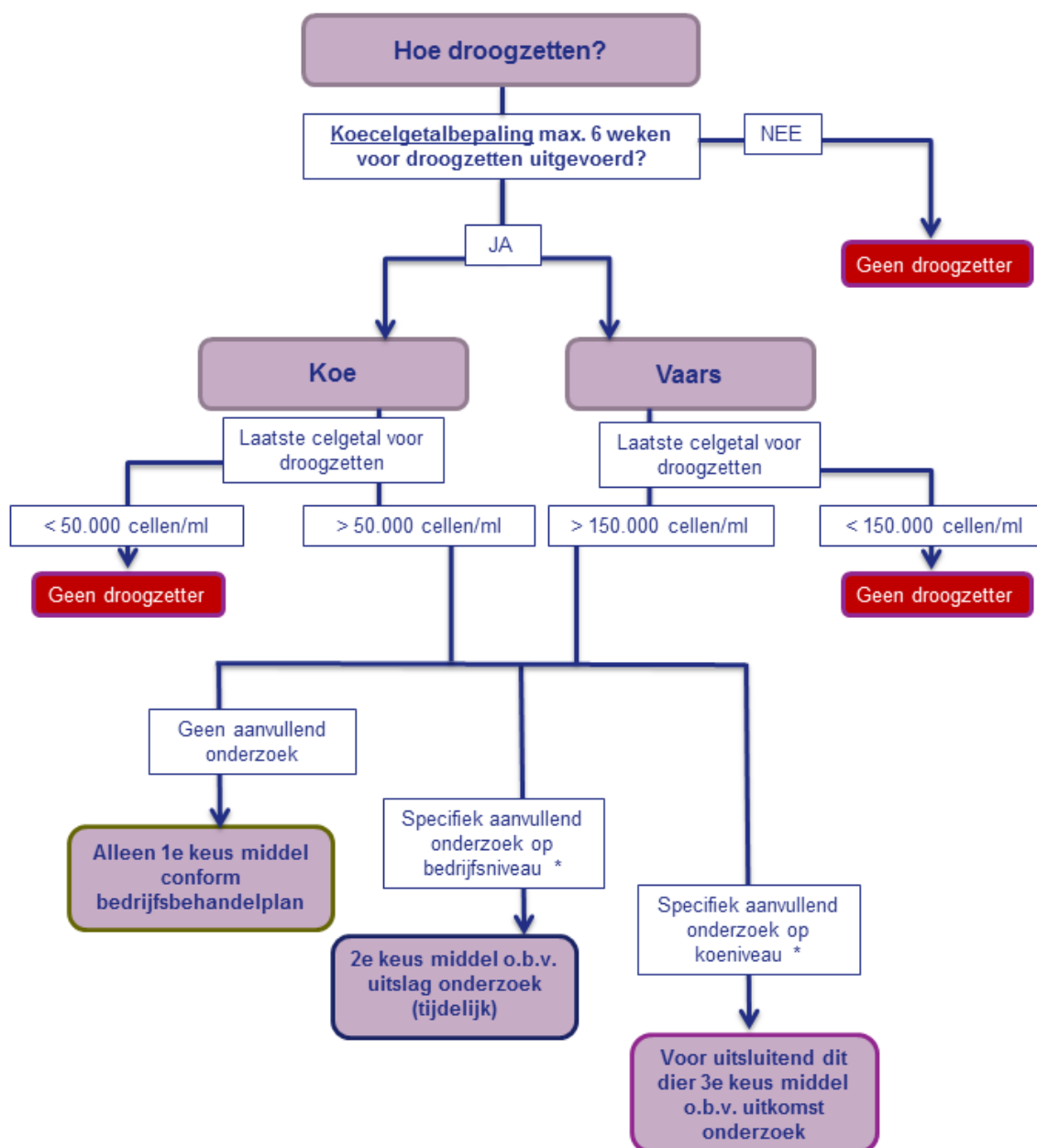
Zie Flowcharts voor een schematische weergave van het afwegingskader.

Controles en follow-up

- De droogzetstrategie in deze richtlijn betreft het selecteren en behandelen van melkkoeien met antimicrobiële middelen op het moment van droogzetten, met het bijbehorend droogstandsmanagement. Als dierenarts stelt u deze strategie minimaal eenmaal per jaar samen met de veehouder vast. Gebruik daarbij alle beschikbare informatie op bedrijfs-, dieren- en kwartierniveau, en een evaluatie van de droogzetstrategie van het voorgaande jaar.
- Het advies is vier keer per jaar de droogzetstrategie te agenderen en zo nodig te evalueren.
- Het advies is maandelijks het verloop van de beschikbare informatie op individueel koeniveau te evalueren.

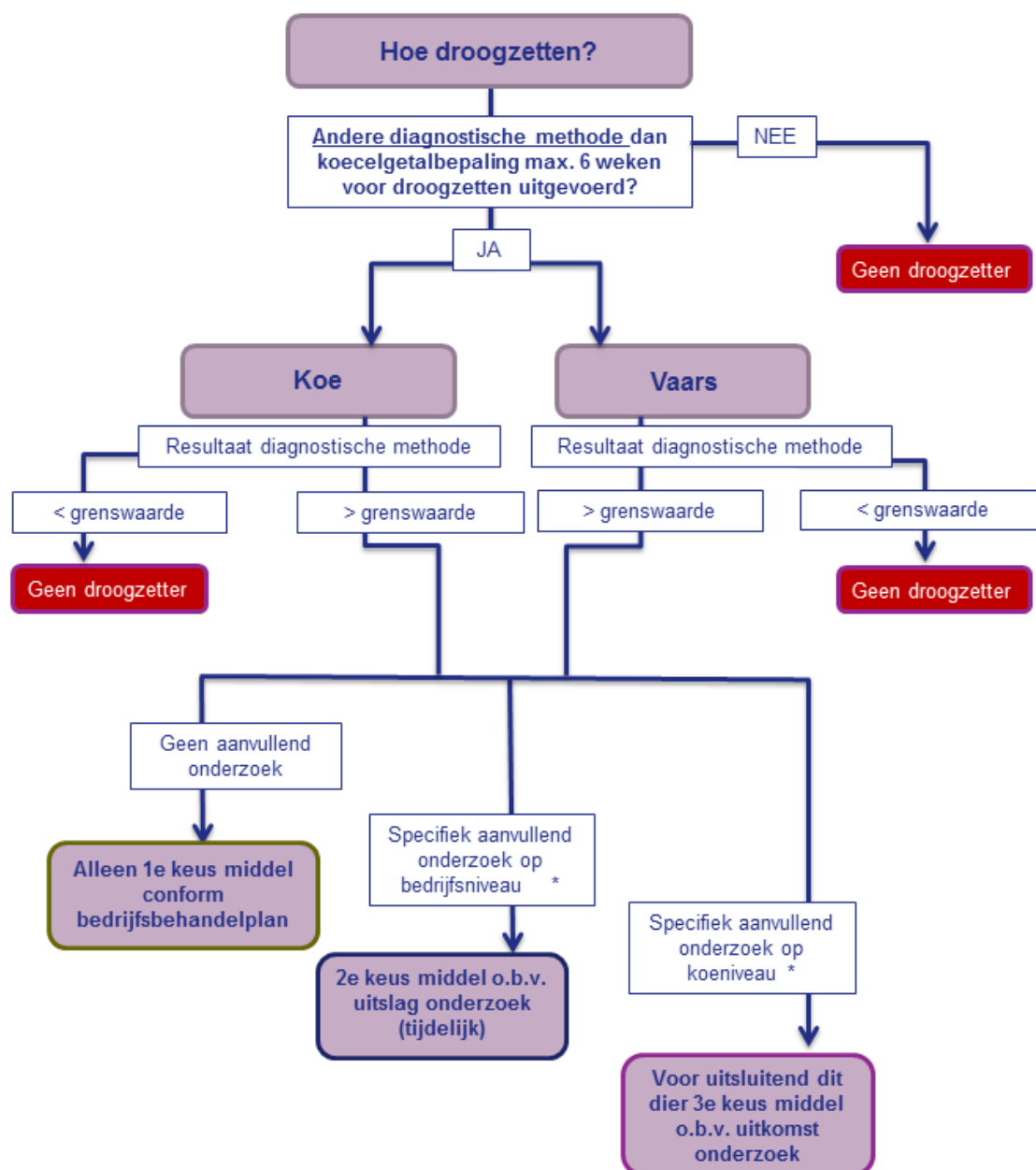
Flowcharts

Flowchart 1: Droogzetten zonder of met antimicrobiële middelen met behulp van koecelgetalbepaling?



* Het voorschrijven van tweede- en derde keus antimicrobiële middelen is aan strikte regels gebonden. Zie hiervoor de hoofdstuk ["Medicamenteuze therapie"](#) in richtlijnen voor het beleid.

Flowchart 2: Droogzetten zonder of met antimicrobiële middelen met behulp van andere diagnostische methoden dan koecekgetalbepaling?



* Het voorschrijven van tweede- en derde keus antimicrobiële middelen is aan strikte regels gebonden. Zie hiervoor de hoofdstuk [Medicamenteuze therapie](#) in richtlijnen voor het beleid.

Hoofdttekst

Achtergronden

Begrippen

Celgetal	Aantal cellen per milliliter melk.
Droogzetten	Stoppen met melken van een koe aan het eind van de lactatie.
Droogzetinjector	Pasta-achtige substantie met antimicrobiële middelen, die na de laatste melkbeurt voor het droogzetten ingebracht wordt in de spenen van een koe.
Droge koeien	(Hoogdrachtige) koeien die niet meer worden gemolken.
Intramammaire infectie (IMI)	Infectie van de uier met een major en/of minor pathogeen.
Klinische mastitis	Zichtbare ontsteking van de uier. Het aangetaste kwartier is rood, gezwollen en/of pijnlijk. De melk is vrijwel altijd afwijkend, kan bloederig, etterig en/of klonterig zijn en kan een afwijkende geur hebben.
Koecelgetal	Celgetal op uierniveau.
Kwartiercelgetal	Celgetal op kwartierniveau.
MPR	Melkproductieregistratie.
Profylactische behandeling	Inzet van antimicrobiële middelen voordat de klinische verschijnselen van de bacteriële infectie zichtbaar zijn om ziekte ten gevolge van een bacteriële infectie te voorkomen (profylaxe = preventie).
Subklinische mastitis	Uierontsteking met vaak als enig klinisch verschijnsel een verhoogd celgetal.
Tankmelkcelgetal	Celgetal op tankmelkniveau.
Teat sealer	Taaie, pasta-achtige substantie, die na de laatste melkbeurt voor het droogzetten aseptisch ingebracht wordt in de speen van een koe, als kunstmatige barrière tussen het tepelkanaal en de omgeving van de koe.

Inleiding

Deze richtlijn geeft adviezen voor het voorschrijven van antimicrobiële middelen in relatie tot het droogzetten van koeien. De adviezen zijn gebaseerd op de meest recente beschikbare kennis over uiergezondheid en het droogzetten van melkkoeien. Doel is beperking van het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen. Bekend is dat deze beperking tot een toename van subklinische en klinische mastitis zal leiden, met bijbehorende aantasting van dierenwelzijn, stijging van kosten (en curatief gebruik van antibiotica ([Noot 19](#), tabel 90)). De werkgroep heeft getracht een optimale balans te vinden in de weging van deze ongelijke parameters. Deze richtlijn geeft daartoe handvatten voor de dierenarts ([Noot 1](#)).

Deze richtlijn behandelt de inzet van antimicrobiële middelen bij droogzetten. Er wordt antwoord gegeven op de vraag: Wat zijn de criteria waaraan een koe moet voldoen om in aanmerking te komen voor aantoonbaar en verdedigbaar curatieve toepassing van antimicrobiële middelen ter

behandeling van IMI bij droogzetten 6-8 weken voor de partus? Daarnaast biedt hij in hoofdlijnen informatie over het transitie- en droogstandsmanagement ter bevordering van de uiergezondheid. Mogelijke alternatieven voor het inzetten van droogzetters met antimicrobiële middelen komen niet uitvoerig aan de orde. De informatie in de richtlijn is dynamisch. In toekomstige herziene versies zullen nieuwe inzichten en ervaringen uit onderzoek en praktijk worden verwerkt.

Nadere begripsomschrijving

Droogzetten is het stoppen met melken aan het einde van de lactatie van melkkoeien. Op het moment van droogzetten kunnen droogzetinjectoren, teat sealers of beide in de uier worden gebracht. Hoewel onderzoek wordt gedaan naar kortere periodes, hebben de meeste koeien een droogstandperiode van zes tot acht weken ([Noot 2](#)).

Het gebruik van droogzetinjectoren heeft van oudsher twee doelen: de genezing van bestaande intramammaire infecties (IMI's) en de bescherming tegen nieuwe IMI's. Teat sealers dienen enkel ter bescherming van een nieuwe IMI ([Noot 3](#)).

Epidemiologische gegevens

De prevalentie van IMI's onder lacterende koeien is sterk afhankelijk van tijd en plaats, en verschilt van bedrijf tot bedrijf. In een studie in Nederland uit 2009 is een prevalentie op kwartierniveau van 25,3% en op koeniveau van 58,5% beschreven. Dit wil zeggen dat in 25,3% van de kwartieren een IMI aanwezig is, en dat 58,5% van de koeien in een of meer kwartieren een IMI heeft ([Noot 4](#)).

Mastitispathogenen kunnen ingedeeld worden in 'major' en 'minor' pathogenen ([Noot 5](#)) en ook in koegebonden en omgevingsgebonden pathogenen ([Noot 6](#)). Bij de diagnostiek van een IMI speelt, naast andere parameters, het celgetal een belangrijke rol ([Noot 7](#)).

Pathofysiologie

Bacteriën komen de uier vrijwel altijd binnen via het tepelkanaal. Vervolgens kunnen de bacteriën zich vermeerderen en, afhankelijk van het type pathogeen, het uierweefsel binnendringen ([Noot 8](#)). Onder andere de pathogeniteit van de kiem en de (eerste) afweer van de koe bepalen of het binnendringen van de bacterie in de uier enkel tot een tijdelijke, overgaande infectie leidt of dat er zich een subklinische of klinische ontsteking ontwikkelt.

Wettelijke kaders

Diergeneeskundige richtlijnen hebben met een aantal wettelijke kaders te maken. Deze zijn vastgelegd in de Wet Dieren. Direct van invloed op deze richtlijn is het door de Gezondheidsraad in haar rapport ([Noot 9](#)) geadviseerde verbod op het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen in de dierhouderij. Begin 2012 heeft de overheid dit advies overgenomen en bepaald dat in de SPC (bijsluiter) van in Nederland geregistreerde antimicrobiële middelen de indicatie "preventief" of "profylactisch" gebruik geschrapt moest worden. Op basis daarvan mogen antimicrobiële middelen voor het droogzetten alleen nog maar curatief worden toegepast, dus bij het behandelen van een intramammaire infectie. Daarmee is 'blanket dry cow therapy', het droogzetten van alle melkkoeien

op een melkveebedrijf met antibiotica niet meer aan de orde en een uitgangspunt van deze richtlijn. Uiteraard is alleen het gebruik van geregistreerde diergeneesmiddelen toegestaan. De UDD-maatregel om zorgvuldig gebruik te waarborgen bepaalt dat alleen de dierenarts antimicrobiële middelen mag toedienen. Er zijn uitzonderingen op deze regel mogelijk, bijvoorbeeld bij het adviseren van het gebruik van eerstekeus droogzetters, mits is voldaan aan een aantal voorwaarden, zoals het volgen van de veterinaire richtlijnen.

Richtlijnen voor de diagnostiek

Diagnostiek

Diagnostiek op bedrijfs- én koeniveau is een voorwaarde om de juiste beslissingen over het droogzetten te kunnen nemen. Diagnostische gegevens op kwartierniveau kunnen extra informatie leveren.

- Op bedrijfsniveau is het noodzakelijk een beeld te hebben van de uiergezondheidssituatie en het uiergezondheidsmanagement. Beoordeling van de uiergezondheidssituatie op bedrijfsniveau kan plaatsvinden op basis van het tankmelkcelgetal, bacteriologisch onderzoek van tankmelk en/of individuele dieren, het percentage dieren met een (nieuwe) celgetalattentie en de incidentie van klinische mastitis op een bedrijf. Beoordeling van het uiergezondheidsmanagement kan plaatsvinden aan de hand van het bedrijfsgezondheidsplan en de uiergezondheidswijzer van het Uiergezondheidscentrum Nederland (UGCN).
- Op koeniveau spelen factoren, zoals pariteit, melkproductie op de dag van droogzetten en koecelgetal ([Noot 10](#)) een belangrijke rol. De celgetalinformatie mag bij droogzetten niet ouder dan zes weken zijn.
- Informatie op kwartierniveau, zoals celgetal ([Noot 11](#)) geleidbaarheid of bacteriologische status ([Noot 12](#)) kan extra informatie geven.

Melkveebedrijven streven naar een zo goed mogelijke uiergezondheid. Deze is te bereiken door een optimaal uiergezondheidsmanagement. De doelstellingen op bedrijfsniveau zijn afhankelijk van de situatie op het bedrijf. Dierenarts en veehouder bepalen deze doelen samen en leggen ze vast. Door optimalisering van het uiergezondheidsmanagement verbetert de uiergezondheid. Deze verbetering zal leiden tot minder geïnfecteerde kwartieren. Hierdoor neemt de kans op mastitis af. Dit geldt ook voor de droogstandperiode, waardoor minder koeien met antimicrobiële middelen hoeven te worden drooggezet.

Selectief droogzetten bestaat uit toediening van een antimicrobieel middel wanneer sprake is van een bacteriële IMI. De ideale test om bacteriële infecties in de uier aan te tonen bestaat niet: noch het celgetal, noch bacteriologisch onderzoek, moleculairbiologische technieken of andere diagnostische technieken zijn perfect ([Noot 10](#), [Noot 11](#) en [Noot 12](#)). In veel studies is de relatie tussen celgetal en aanwezigheid van een IMI bepaald. Afhankelijk van de gekozen afkapwaarde van het celgetal verschuiven de sensitiviteit en de specificiteit ([Noot 10](#), [Noot 11](#)).

In Nederland geldt een koecelgetal >250.000 cellen/ml bij koeien en een koecelgetal >150.000 cellen/ml bij varzen als een hoog celgetal. Bij deze celgetallen is de kans op aanwezigheid van een IMI groot. Onlangs zijn in Nederland de effecten van selectief droogzetten onderzocht in dieren met een koecelgetal lager dan genoemde waarden. De wetenschappelijke publicatie van dit onderzoek is

nog in voorbereiding, maar de richtlijnwerkgroep kon al over de gegevens beschikken ([Noot 13](#), [Noot 14](#)). In dit Nederlandse onderzoek is het koecelgetal op de laatste MPR voor droogzetten als uitgangspunt genomen, met <250.000 cellen/ml voor koeien en <150.000 cellen/ml voor vaarzen als afkapwaarden. Hantering van deze celgetallen als afkapwaarden voor het niet-toedienen van antimicrobiële middelen leidde in de drooggezette kwartieren zonder antimicrobiële middelen tot 1,7 keer vaker klinische mastitis dan in de drooggezette kwartieren met antimicrobiële middelen. De incidentie van klinische mastitis werd gemeten tijdens de droogstand en in de eerste 100 dagen na afkalven. In het onderzoek is ook het onthouden van de antibacteriële droogstandstherapie volgens verschillende andere scenario's (andere afkapwaarden) onderzocht. Daarbij is gekeken naar het optreden van klinische en subklinische mastitis in de droogstand en tot 100 dagen na afkalven ([Noot 14](#)).

De gegevens uit het onderzoek rechtvaardigen de keuze de afkapwaarden voor selectief droogzetten bij vaarzen op 150.000 cellen/ml en bij koeien op 50.000 cellen/ml te leggen. Dit leidt tot een substantiële reductie van het gebruik van antimicrobiële middelen in droogzetters, met een beperkte toename van mastitis. Verhoging van de afkapwaarde levert weliswaar een sterkere reductie in gebruik van antimicrobiële middelen rond het droogzetten op, maar leidt tot aanzienlijk meer klinische mastitis. Met alle gevolgen van dien voor dierenwelzijn en het gebruik van antimicrobiële middelen ([Noot 15](#)).

De afkapwaarde van het celgetal is bepaald op de laatste MPR vóór droogzetten. Het interval tussen deze celgetalbepaling en het droogzetten mag niet langer dan zes weken zijn. Een veehouder die geen celgetalinformatie kan bieden, moet ter rechtvaardiging van het gebruik van antimicrobiële middelen op een andere wijze kunnen aantonen dat sprake is van een bacteriële IMI. Klinische beoordeling van uier of melk is daarbij géén acceptabel alternatief.

De diagnostiek die de basis vormt van een verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen moet op koeniveau worden uitgevoerd. Diagnostiek op kwartierniveau mag, maar is niet noodzakelijk. Het advies luidt om de beslissing over het al of niet droogzetten met antimicrobiële middelen op koeniveau te nemen, omdat de gevoeligheid voor infecties voor een belangrijk deel op koeniveau ligt en de MPR-diagnostiek ook op koeniveau plaatsvindt. Bovendien bestaat er een zekere afhankelijkheid tussen infecties in kwartieren van een koe.

Overweging

Het niet-behandelen van laagcelgetaldieren met antimicrobiële middelen leidt tot een toename van klinische mastitis in vergelijking met wel behandelde laagcelgetaldieren ([Noot 14](#), [Noot 15](#), [Noot 16](#)). Dit effect is voor een deel toe te schrijven aan de profylactische werking van antimicrobiële middelen bij toediening aan alle dieren. Voor een ander deel kan het komen doordat na de laatste celgetalbepaling nog een nieuwe IMI kan zijn opgetreden. Het mogelijk profylactische effect lijkt bij koeien groter dan bij vaarzen. Uit het reeds aangehaalde Nederlandse onderzoek blijkt dat onafhankelijk van de gekozen selectiecriteria, ondanks de toename in klinische mastitis het totale gebruik van antimicrobiële middelen bij selectieve droogzetting afneemt. Daarbij is alleen gekeken naar het effect op de mate van gebruik van antimicrobiële middelen en niet naar de gevolgen voor resistentie tegen antimicrobiële middelen. Zo is geen rekening gehouden met de mogelijke

verschillen in de gevolgen van intramusculair of intramammair toegediende antimicrobiële middelen. Wel is gekeken naar de gevolgen van gekozen selectiecriteria op de mate van terugdringing van het gebruik van antimicrobiële middelen en de toename van klinische mastitis op een hypothetisch bedrijf met 100 melkkoeien ([Noot 16](#)). Hierbij dient in aanmerking genomen te worden dat een toename van klinische mastitis gevolgen heeft voor de toename van intramusculair gebruik van antimicrobiële middelen en voor dierenwelzijn. Het dierenwelzijn bewaken is een belangrijke taak van de dierenarts. Dat maakt dat er grenzen zijn aan het accepteren van extra gevallen van klinische mastitis. Ook de emotionele belasting, het negatieve economische effect voor melkveehouders en de toegenomen arbeidsinspanning van de veehouder bij meer (sub)klinische mastitis spelen een rol bij de afweging.

In het kader van een mogelijke aantasting van dierenwelzijn is deze kwestie ook voorgelegd aan de commissie Ethiek van de KNMvD. De commissie erkent het dilemma. Ze adviseert de hele sector te informeren over het bestaan van dit dilemma en actief met betrokken partijen (veehouders, productschappen, LTO (Land- en Tuinbouworganisatie Nederland), NZO (Nederlandse Zuivel Organisatie) op zoek te gaan naar alternatieven die zowel het welzijn als de gezondheid van het dier kunnen waarborgen. Daarbij noemt zij als mogelijkheden: selectief droogzetten met antimicrobiële middelen, het afsluiten van het tepelkanaal en het verbeteren van de preventie van mastitis door het nemen van managementmaatregelen ([Noot 17](#)).

Richtlijnen voor het beleid

Voorlichting

De veranderingen in het gebruik van antimicrobiële middelen bij het droogzetten vragen om voorlichting van dierenartsen over onderzoeksbevindingen. Dierenartsen dienen hun kennis ook door te geven aan melkveehouders. De dierenarts moet dus kunnen aantonen de actuele kennis op dit gebied te beheersen. Deze kennis kan hij opdoen door nascholing en cursussen te volgen, congressen te bezoeken en vakliteratuur te lezen. Onder meer uit het bedrijfsgezondheidsplan van het betreffende bedrijf moet blijken dat de dierenarts de relevante informatie aan de veehouder heeft doorgegeven. Het advies is deze informatieverschaffing te ondersteunen met andere activiteiten, waaronder:

- het gebruik van beschikbare educatieve materialen, zoals controlelijsten en instructiekaarten, om de mindset en het gedrag van veehouders ten aanzien van het gebruik van droogzetinjectoren waar nodig te veranderen;
- regelmatige feedback aan de veehouder en aanzetten tot reflectie. Waarom slagen aanpassingen wel, waarom niet? Hoe kunnen aanpassingen duurzaam en succesvol worden geïmplementeerd en wat zijn hierin mogelijke beperkende factoren?
- zorgen voor sociale ondersteuning door veehouders gezamenlijk te laten optrekken, bijvoorbeeld in studiegroepen.

Op een melkveebedrijf dat overgaat op selectief droogzetten dient het uiergezondheidsmanagement onder de loep genomen te worden. De extra gevallen van klinische mastitis door het wegvallen van de profylactische werking van antimicrobiële middelen kunnen vaak geminimaliseerd worden door

het (uiergezondheids)management te verbeteren ([Noot 18](#)). Dat vraagt van de dierenarts, behalve dat hij adequaat kan inspelen op inhoudelijke aspecten, ook beheersing en gebruik van communicatieve vaardigheden, bijvoorbeeld om een goed adviesgesprek te kunnen voeren en verschillende typen veehouders te bereiken.

[Niet-medicamenteuze therapie](#)

Een goede uiergezondheid bij het droogzetten en een minimaal gebruik van antimicrobiële middelen vereist een optimaal uiergezondheidsmanagement op koe- en bedrijfsniveau. Daarom moet de dierenarts eenmaal per jaar, of zoveel vaker als nodig is, aantoonbaar, uitgebreid aandacht besteden aan het uiergezondheidsmanagement en – vooral – aan de droogzetstrategie. Belangrijke aandachtsvelden daarbij zijn ([Noot 18](#)):

- Controle (doelstelling)
- Infectiedruk (huisvesting en verzorging)
 - De roosters en ligboxen van de droge koeien tweemaal daags schoonmaken en voor voldoende en schone bodembedekking van de ligbox zorgen ([Noot 19](#)).
 - Voor een schone afkalfstal zorgen, die niet gecombineerd is met de ziekenstal ([Noot 20](#)).
 - De spenen van droge koeien in de eerste week na droogzetten dagelijks desinfecteren en de uier controleren.
 - Vliegenpreventie toepassen ([Noot 21](#)).
- Weerstand (voeding en huisvesting)
 - De lactatie (rustig) gestructureerd afbouwen, zodat de melkproductie bij het droogzetten zo laag mogelijk is, bij voorkeur <12 kg per dag ([Noot 22](#)).
 - De droge koeien een uitgebalanceerd droogstandsrantsoen geven, inclusief mineralen, met dagelijkse controle van de pensvulling en de drogestofopname door weging van verstrekt voer en restvoer ([Noot 23](#)).
 - Eens per vier weken conditiescore van alle droogstaande koeien uitvoeren. Koeien die een half punt of meer in conditie toe- of afnemen zijn attentiedieren ([Noot 24](#)) die de veehouder met de dierenarts moet bespreken. Onderliggende oorzaken van conditieveranderingen dienen nader geanalyseerd te worden en de onderliggende oorzaken aangepakt.
 - De koeien vóór het droogzetten preventief bekappen; een kreupele koe vreet minder.
 - Ervoor zorgen dat voor iedere (lacterende en droge) koe minimaal een vreetplek en een ligplek is en daarmee overbezetting vermijden.
- Melken (het proces rond melken en melkmachine)
 - De koeien na de laatste melkbeurt voor de droogstand behandelen met een speendesinfectans.
 - De spenen na het melken desinfecteren ([Noot 25](#)).
 - Voorkomen dat de dieren binnen dertig minuten na het melken kunnen gaan liggen ([Noot 26](#)).
 - De koe binnen zes uur na afkalven volledig uitmelken ([Noot 27](#)).
- Behandelen (diagnostiek en optimaal gebruik van antimicrobiële middelen)
 - Zie ook [Medicamenteuze therapie](#) en [Diagnostiek](#).

- Het toepassen van een interne teat sealer overwegen ([Noot 28](#)).

Medicamenteuze therapie

Eerste keus droogzetinjectoren kunnen waar nodig naar bevind van zaken worden voorgeschreven. Ze moeten in het bedrijfsbehandelplan worden vermeld.

- Voor tweedekeus droogzetinjectoren geldt het 'Nee, tenzij principe', waarbij de noodzaak voor voorschrijven nader wordt onderbouwd middels analyse en terugkoppeling door de dierenarts en aanvullende diagnostiek in combinatie met een opgebouwde bedrijfshistorie (conform de richtlijn Verantwoord gebruik antimicrobiële middelen). Indicatie voor het voorschrijven van tweedekeus droogzetinjectoren: Op bedrijfsniveau minimaal 3 dieren met ernstige mastitis veroorzaakt door een kiem niet gevoelig voor een eerste keus middel (aangetoond door BO) in de droogstand of binnen 100 dagen pp gedurende de laatste maand.
- Het voorschrijven van tweedekeus droogzetinjectoren dient vergezeld te gaan van een bedrijfsbezoek met bedrijfs- en dierinspectie en een schriftelijk plan van aanpak, vastgelegd in het bedrijfsdossier, waarin actiepunten worden genoemd ter verbetering van het droogstandsmanagement gekoppeld aan een uitvoerdatum. Gedurende de uitvoerperiode van het plan van aanpak (3 maanden) schrijft u op koeniveau tweedekeus droogzetinjectoren voor aan dieren die in aanmerking komen voor droogzetten met antibiotica (dieren die droog gaan met een celgetal boven de drempelwaarde, zie Diagnostiek). Na 3 maanden evalueert u de uitgevoerde managementmaatregelen, onder andere aan de hand van BO uitslagen van de dieren die in de tussenliggende periode mastitis hebben gehad en worden de resultaten opgenomen in het bedrijfsdossier.
- Voor derdekeus droogzetinjectoren geldt het 'Nee tenzij-principe'. De dierenarts onderbouwt eerst de noodzaak van het voorschrijven door aanvullende diagnostiek. Derdekeus droogzetinjectoren mogen alleen worden voorgeschreven op koeniveau, nadat middels bacteriologisch onderzoek en antibiogram is aangetoond dat de beschikbare eerste en tweede keus injectoren niet werkzaam zijn. Dit is wettelijk vastgelegd.
- Het wordt afgeraden om een parenterale behandeling met antimicrobiële middelen voor te schrijven wanneer subklinische geïnfekteerde dieren volgens hierboven genoemde afwegingen een intramammaire therapie bij droogzetten krijgen ([Noot 29](#)).

Zie Flowcharts voor een schematische weergave van het afwegingskader.

Controles en follow-up

Het is noodzakelijk de droogzetstrategie regelmatig, op vaste controlemomenten te evalueren.

De droogzetstrategie betreft het behandelen van melkkoeien met antimicrobiële middelen op het moment van droogzetten, inclusief het bijbehorend droogstandsmanagement. De dierenarts en de veehouder stellen de droogzetstrategie jaarlijks opnieuw vast in het bedrijfsgezondheidsplan. Ze gebruiken hiervoor de evaluatie van de droogzetstrategie van het voorgaande jaar, alle beschikbare diagnostische informatie op bedrijfs-, groeps- en dierniveau en de kwalitatieve aspecten van het management in de droogstand. Bij de evaluatie van de strategie van het voorgaande jaar betrekken

ze ook de effectiviteit van gebruikte droogzetters op basis van celgetal na afkalven en van toegepaste managementmaatregelen. Het advies is om regelmatig melkmonsters bacteriologisch te (laten) onderzoeken, inclusief antibiogram. Gebruik liefst minimaal een tiental zowel klinische als subklinische monsters op jaarbasis, zodat naast de incidentie van major pathogenen op bedrijfs-, groeps- en koe niveau ook de effectiviteit van de therapie bij de verschillende pathogenen kan worden beoordeeld. Deze beoordeling dient als input voor de ontwikkeling van de droogzetstrategie voor het volgend jaar. Zo kan een bedrijfshistorie worden opgebouwd die bij onvoldoende effectiviteit van ingezette therapieën als onderbouwing kan dienen voor de eventuele inzet van tweedekeus middelen.

Het advies is om vier keer per jaar het celgetal en andere aanwezige diagnostische informatie te bespreken. Als daar aanleiding voor is kan de dierenarts de data evalueren en het management rondom het droogzetten en de effectiviteit van de gebruikte wijze van droogzetten en de toegediende droogzetters in samenspraak met de veehouder beoordelen. Zo nodig is de droogzetstrategie op basis hiervan aan te passen. Het is voorts aan te raden maandelijks de beschikbare informatie op koe niveau te analyseren, door de effectiviteit van het droogzetten te bepalen door analyse van celgetallen van verse koeien. De dierenarts kijkt hierbij zowel naar individuele als naar groepen dieren. Zo krijgt hij een beeld van de dynamiek en de respons van intramammaire infecties op het bedrijf en binnen groepen en individuen. Ook is dit beeld belangrijk als input voor de ontwikkeling van de droogzetstrategie voor het volgend jaar. De maandelijkse evaluatie is zeker bij het starten van selectief droogzetten van belang. Vervolgens is het aan te raden een half jaar na de start van het selectief droogzetten een uitgebreide evaluatie te houden, met gebruikmaking van een droogzetevaluatie. Het is belangrijk om hierbij te kijken naar het gebruik van antimicrobiële middelen, de incidentie van klinische mastitis in de droogstand en de eerste 100 dagen van de lactatie, naar het celgetalverloop van koeien voor en na afkalven en naar de genomen managementmaatregelen.

Totstandkoming

Richtlijncommissie

- Drs. J.D. Boer
Dierenartsenpraktijk Veenendaal
- Drs. J. Brand
Diergezondheidscentrum Boven-Veluwe
- Drs. M. Hagenaar
Dierenartsenpraktijk Ysselsteyn
- Mw. drs. I.M. Hens
Dierenartsenpraktijk Sneek
- Drs. R.M.W. Rietema
Pluimveepraktijk Noord en Oost
- Drs. D.C. Speksnijder
Dierenartsenpraktijk Tweestromenland
Universiteit Utrecht, faculteit Diergeneeskunde, Departement Infectieziekten en Immunologie, afdeling Klinische Infectiologie
- Drs. ing. J.P. Uiterwaal
Slingeland Dierenartsen

Werkgroep richtlijn droogzetten

- Mw. drs. R.E.C. Huetink
Dierenkliniek 't Leijdal
Rundveepracticus met uiergezondheid als specifiek interessegebied.
- Prof. dr. T.J.G.M. Lam
Gezondheidsdienst voor Dieren
Universiteit Utrecht, faculteit Diergeneeskunde, Departement Gezondheidszorg landbouwhuisdieren, Specialist Rundergezondheid, Europees specialist ECBHM
Voormalig projectleider Uiergezondheidscentrum Nederland en profileringshoogleraar uiergezondheidsmanagement en melkwaliteit bij het rund
- Drs. C.G.M. Scherpenzeel
Gezondheidsdienst voor Dieren
Dierenarts/onderzoeker uiergezondheid en melkwaliteit
- Drs. J. Twerda, MBA
Rundveedierenarts, werkzaam bij onder meer Dier & Arts te Goutum
- Mw. drs. A.E. Veenkamp
Dierenartsenpraktijk Flevoland
Rundveepracticus met uiergezondheid als specifiek interessegebied, voorzitter werkgroep
- Mw. Dr. T. van Werven
Universitaire Landbouwhuisdieren Praktijk

Universiteit Utrecht, faculteit Diergeneeskunde, Departement Gezondheidszorg
Landbouwhuisdieren, Specialist Rundergezondheid, Europees specialist ECBHM
Dierenarts/onderzoeker uiergezondheid

Alle werkgroepleden hebben de verklaring belangenverstrengeling ingevuld en getekend. Op basis van deze gegevens werd geen belemmering voor deelname aan deze richtlijnwerkgroep geconstateerd. Alle werkgroepleden hebben onvoorwaardelijk inspraak gehad bij de behandeling en besluitvorming van de verschillende richtlijnonderdelen.

De werkgroep richtlijn droogzetten heeft haar aanbevelingen zo veel mogelijk op basis van consensus opgesteld. De basis voor deze consensus was enerzijds beschikbare wetenschappelijke publicaties, waaronder een nog niet wetenschappelijk gepubliceerd en op dat moment nog vertrouwelijk rapport dat door de GD-Deventer in opdracht van de werkgroep ABRES Rund is uitgevoerd. De inhoud van dit rapport stond volledig ter beschikking van de werkgroep. Anderzijds heeft de werkgroep zich gebaseerd op *expert opinions* van o.a. de leden van de werkgroep en de feedback van de stakeholders en praktici.

De werkgroep is in de periode mei 2012 en februari 2013 twaalf keer bijeen geweest. Daarnaast is de werkgroep in september 2013 nogmaals bijeen geweest voor de implementatie van de UDD-wetgeving in relatie tot de inzet van tweede keus middelen. Daar waar verschil van mening over onderwerpen bestond, is getracht door middel van discussie consensus te bereiken, waarbij een enkele keer een minderheid zich naar een meerderheid geschikt heeft.

Betrokken beleidsmedewerkers KNMvD (procedurele ondersteuning)

- Dr. T. Boerboom (bijgedragen tot 1 juli 2013)
- Mw. drs. L.E. van Gaalen
- Drs. J. van Hertem
- Mw. drs. ing. P. Sauter
- Mw. drs. M. Schlepers, MSc (bijgedragen tot 1 oktober 2013)
- Drs. M. Schouten (bijgedragen tot 1 september 2013)
- Mw. drs. J. Velthuis (bijgedragen tot 1 augustus 2013)

Input feedback

Zevenendertig at random geselecteerde praktici uit het ledenbestand van de Vakgroep Gezondheidszorg Herkauwer van de KNMvD zijn aangeschreven met de vraag of zij feedback zouden willen geven op het concept I van de richtlijn. Op deze uitnodiging hebben 31 praktici positief gereageerd en 6 negatief. Eenendertig praktici hebben daadwerkelijk feedback gegeven op concept I van de richtlijn.

De richtlijn is ook voorgelegd aan de volgende stakeholders:

- Formulariumcommissie Melkvee
- LTO (Land- en Tuinbouw Organisatie Nederland)
- NZO (Nederlandse Zuivel Organisatie)
- Richtlijncommissie GGL (Groep Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren)

- WVAB (Werkgroep Veterinair Antibiotica Beleid)

Dit heeft geleid tot enkele veranderingen in concept I, leidend tot concept II. De feedback is kritisch bekeken en er heeft hierover binnen de werkgroep discussie plaatsgevonden. De veranderingen waren uiteindelijk alle tekstueel van aard en hebben tot meer verduidelijking geleid. Ze hebben in eerste instantie niet tot inhoudelijke wijzigingen van de richtlijn geleid.

In september 2013 zijn naar aanleiding van veranderde wettelijke kaders en specifieke eisen van het ministerie van EZ ten aanzien van een eindredactie en juridische toetsing, nog enkele veranderingen doorgevoerd. Daarnaast is de commissie Ethiek van de KNMvD benaderd om een oordeel te geven over de mogelijke aantasting van het dierenwelzijn.

In oktober 2013 heeft een vervolggesprek plaatsgevonden tussen NZO/LTO, de werkgroep en de KNMvD. De inzet van tweede keus droogzetters is hierbij nogmaals kritisch bekeken en op basis van draagvlak en *expert opinion* is de richtlijn aangepast.

1. conform de bestuurlijke afspraken en conform het [formularium](#),
2. verantwoord voorschrijven van droogzetters, waarbij de inzet van tweede keus middelen beperkt wordt,
3. de richtlijn kaders aangeeft waarmee praktici uit de voeten kunnen.

Dit alles heeft ertoe geleid dat het concept II van de richtlijn op sommige punten nogmaals is aangepast tot het product dat nu voor u ligt.

Het tijdsplan van totstandkoming is als volgt:

Start werkgroep	1 mei 2012
Oplevering concept I	21 december 2012
Oplevering concept II	11 maart 2013
Aanpassing concept II	2 september en 23 oktober 2013
Goedkeuring autorisatiecommissie concept II	28 oktober 2013
Vaststelling versie 1.0	7 januari 2014

Zoekstrategie

De benodigde literatuur is gezocht met behulp van de toenmalige zoekmachine van de Universiteit Utrecht (Omega). Verschillende zoektermen zijn hiervoor gebruikt, alleen of in combinatie met andere:

- Dry cow therapy
- Dry cow treatment
- Dry period
- Somatic cell count
- Composite somatic cell count
- Nonlactating period
- Meta-analysis
- Incidence intramammary infection
- Prevalence intramammary infection
- The Netherlands

- Risk factor
- Animal welfare and mastitis

De gevonden artikelen zijn beoordeeld op hun relevantie ten aanzien van het onderwerp, waarbij het moment van uitvoeren van het onderzoek en het land waar het is uitgevoerd is meegewogen. Dit om de vergelijkbaarheid met de Nederlandse situatie anno 2013 zo groot mogelijk te maken. Er is dus gezocht naar zo recent mogelijke informatie uit landen met een melkveehouderijsysteem dat zo veel mogelijk op het Nederlandse lijkt.

De voorkeur is gegeven aan wetenschappelijk gepubliceerde artikelen boven congres proceedings en andere publicaties. Daarnaast is het internet gebruikt voor informatie, met name de website van het UGCN (Uiergezondheidscentrum Nederland) met daarop het handboek Uiergezondheid. Deze is diverse keren geraadpleegd in de periode van mei 2012 tot december 2012.

Geldigheidsduur van deze richtlijn

Deze richtlijn zal net als andere KNMvD-richtlijnen regelmatig geactualiseerd worden. De knelpunten bij de implementatie in de praktijk zullen nieuwe informatie opleveren. Daarnaast is de organisatie van de dierenartsenpraktijk en van de diergezondheidszorg als geheel voortdurend in beweging. Hierdoor zal het noodzakelijk zijn deze richtlijn binnen enkele jaren door te lichten en eventueel bij te stellen.

Voor feedback op of vragen betreffende de richtlijn kunt u zich wenden tot richtlijnen@knmvd.nl.

Noten

Noot 1

Resistentie tegen antimicrobiële middelen bij mens en dier is een belangrijk punt van zorg. Het vóórkomen van MRSA (methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*) en bacteriën die ESBL (extended-spectrum bèta-lactamase) produceren, wordt mede in verband gebracht met het gebruik van antimicrobiële middelen in de dierhouderij. Het gaat daarbij niet alleen om landbouwhuisdieren, maar ook om gezelschapsdieren en paarden. Middelen die zowel bij mensen als bij dieren worden toegepast, zoals derde en vierde generatie cefalosporinen, fluoroquinolonen en colistine, worden voor mensen steeds belangrijker als 'last resort' therapeutica (De Gezondheidsraad 2011). Zowel binnen als buiten Nederland krijgt deze problematiek veel (politieke) aandacht.

Een aantal maatregelen is nodig om resistentie tegen antimicrobiële middelen in de dierhouderij terug te dringen. Eén maatregel betreft het verminderen van het veterinaire gebruik van antimicrobiële middelen. Daarbij blijft dringend gewenste of noodzakelijke toepassing wel mogelijk, maar alleen wanneer deze verantwoord kan worden. Om deze redenen is de afgelopen jaren hard gewerkt aan het transparant maken van de stromen van antimicrobiële middelen binnen de dierhouderij. Daarnaast zijn de formularia met voorschriften voor keuze van antimicrobiële middelen in juli 2012 aangescherpt, om een verantwoorde en doelmatige keuze ervan te bevorderen. Hierbij zijn de adviezen van de Gezondheidsraad, zoals verwoord in haar rapport uit 2011, leidend. De richtlijnen van de KNMvD, opgesteld door de beroepsgroep dierenartsen, geven een verantwoorde omgang met antimicrobiële middelen weer.

De Gezondheidsraad heeft geadviseerd om profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen in de dierhouderij te verbieden (De Gezondheidsraad 2011). Ook de Commissie Van Doorn kwam met dit advies (Commissie-Van Doorn 2011). Het droogzetten met antimicrobiële middelen is wereldwijd in de afgelopen decennia een standaardonderdeel van het uiergezondheidsmanagement op melkveebedrijven geweest (Uiergezondheidscentrum Nederland). Aangezien hierbij deels sprake is van profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen is een verandering in werkwijze en gedrag bij dierenarts en veehouder noodzakelijk. Deze verandering is inmiddels ingezet.

Noot 2

De melkveehouder streeft naar ongeveer een kalf per koe per jaar. Melkkoeien schenken het leven aan een kalf en zijn daarmee fysiologisch en endocrinologisch in staat tot lactatie. De meeste dieren worden met behulp van kunstmatige inseminatie drachtig gemaakt. Dit heeft als voordeel dat precies berekend kan worden wanneer het kalf geboren zal worden. Gemiddeld duurt de droogstandperiode 65 dagen (Dingwell, Duffield et al. 2002). Droogzetten is het terugdringen van de melkproductie en stoppen met melken. Argumenten die een rol spelen bij het tijdstip van droogzetten zijn, naast de verwachte kalfdatum, de melkgift en de conditie van het dier. Ook de wachttijd van de droogzetinjector kan hierbij een rol spelen. Bij een droogstand van 42 dagen of langer, hanteren de meeste droogzetinjectoren een wachttijd voor de melk van twee dagen na het kalven.

Uit onderzoek blijkt dat een lagere melkproductie op het moment van droogzetten gunstig is voor de uiergezondheid in de droogstand en vroege lactatie (Den Uijl, Scherpenzeel et al. 2012). In één onderzoek (Dingwell, Leslie et al. 2004) wordt onderscheid gemaakt tussen een productie van <21 kg

en ≥ 21 kg. De meeste onderzoeken geven geen absolute waarde aan, maar laten wel zien dat meer melk bij droogzetten ongunstiger is voor de uiergezondheidssituatie (Madouasse, Browne et al. 2012, Newman, Rajala-Schultz et al. 2010). Volgens één onderzoek (Rajala-Schultz, Hogan et al. 2005) stijgt de kans op een IMI bij afkalven vanaf ongeveer 12 kg bij elke 5 kg méér met ten minste 77%.

In Nederland luidt het advies om koeien bij een melkproductie van 12 kg of minder droog te zetten (Uiergezondheidscentrum Nederland). Een aantal managementmaatregelen kan helpen de lagere melkproductie te realiseren. Een mogelijkheid is de krachtvoergift vanaf veertien dagen voor de geplande droogzetdatum te verminderen of de samenstelling van het rantsoen te veranderen, bijvoorbeeld door de hoeveelheid energie of eiwit te verlagen. Deze maatregel kan uitgevoerd worden door een paar dagen vóór het droogzetten een aanzienlijk deel van het gevoerde rantsoen te vervangen door smakelijk hooi of stro. De koe minder drinkwater geven om de melkproductie te remmen is om dierenwelzijnsredenen actief af te raden.

Eenmaal daags melken leidt eveneens tot vermindering van de melkgift. Daardoor neemt de kans op nieuwe IMI aanzienlijk af (Huxley, Green et al. 2002, Newman, Rajala-Schultz et al. 2010). Gewoonlijk luidt het advies het vaste aantal melkbeurten per dag tot de droogzetdatum te handhaven. Een belangrijke reden daarvoor is dat koeien bij het horen van de melkmachine de melk 'laten schieten'. Bedrijven met automatische melksystemen passen vermindering van de melkfrequentie al met succes toe. Nu automatisch melken steeds meer wordt toegepast, is vermindering van de melkfrequentie dus wel een goede mogelijkheid om de melkgift te verminderen.

Na het droogzetten wordt de koe uit het melkgevende koppel gehaald en apart gehuisvest, samen met andere droge koeien (Uiergezondheidscentrum Nederland). Een tot twee weken na de droogstand sluit zich het tepelkanaal door de vorming van een keratineplug in de tepelholte. Bij ongeveer 37% van de koeien heeft zich aan het einde van de droogstand geen keratineplug gevormd. Bij koeien waarbij een keratineplug in één van de vier kwartieren ontbreekt, stijgt de kans op een nieuwe IMI 2,5 keer meer dan bij koeien met een keratineplug in alle vier de tepelkanalen. Bij koeien met een hoge melkproductie voor droogzetten vormt de keratineplug zich minder snel dan bij koeien met een lagere melkproductie (Dingwell, Leslie et al. 2004).

Noot 3

Het gebruik van antimicrobiële middelen in de uier op het moment van droogzetten heeft van oudsher twee functies: genezing van bestaande IMI en bescherming tegen nieuwe IMI (Halasa, Østerås et al. 2009, Halasa, Nielen et al. 2009). Een koe met een IMI tijdens de droogstand heeft een grotere kans tijdens de lactatie een klinische mastitis te ontwikkelen (Green, Green et al. 2002).

Tijdens het droogzetten kan de koe op verschillende manieren worden behandeld:

- zonder enige toediening van antimicrobiële middelen,
- met een selectief gebruik van antimicrobiële middelen op kwartierniveau of op koeniveau,
 - Bij een selectieve behandeling op kwartierniveau wordt per kwartier vastgesteld of behandeld wordt of niet.
 - Bij een selectieve behandeling op koeniveau wordt per koe vastgesteld of behandeld wordt of niet. Steeds worden alle kwartieren behandeld of niet behandeld.
- met intramammaire antimicrobiële behandeling van alle kwartieren en alle droog te zetten koeien, onafhankelijk van de aanwezigheid van een IMI.

- door gebruik van teat sealers (Halasa, Østerås et al. 2009) om het tepelkanaal af te sluiten (Uiergezondheidscentrum Nederland). Een teat sealer bevat geen antimicrobiële middelen, maar de substantie bismuth subnitraat. De teat sealer werkt als plug doordat deze het tepelkanaal voor de buitenwereld afsluit. Dit voorkomt binnendringing van mastitisverwekkers in het tepelkanaal (Uiergezondheidscentrum Nederland),
- door teat sealers te gebruiken in combinatie met antimicrobiële middelen.

Alle koeien standaard met antimicrobiële middelen droogzetten is in Nederland in onbruik geraakt vanwege de risico's op de ontwikkeling van resistentie. Uit onderzoek blijkt dat selectief droogzetten en het toepassen van een teat sealer bescherming bieden tegen het ontstaan van een nieuwe IMI. Dit is vergeleken met het helemaal niet gebruiken van antimicrobiële middelen voor het droogzetten op een melkveebedrijf. In tabel 1 is de RR (relative risk) gepresenteerd van het risico op een gebeurtenis (een nieuwe IMI/genezing) ten opzichte van de blootstelling (droogzetstrategie) op basis van een meta-analyse van beschikbare gepubliceerde onderzoeken. In alle studies werden voor het droogzetten en na het afkalven melkmonsters op kwartierniveau genomen om een nieuwe IMI te diagnosticeren met behulp van bacteriologisch onderzoek (Halasa, Østerås et al. 2009, Halasa, Nielen et al. 2009). Uit de tabel blijkt het eerder beschreven curatieve en profylactische effect van antimicrobiële middelen voor het droogzetten.

Tabel 1

Droogzet-strategie	RR van nieuwe infecties	RR van genezing
Standaard droogzetten versus niet behandelen	0,62 (0,47 – 0,83)	1,78 (1,51 – 2,10)
Selectief droogzetten versus standaard droogzetten	1,83 (1,24 – 2,71)	
Selectief droogzetten versus niet behandelen	0,51 (0,30 – 0,86)	1,76 (1,23 – 2,54)
Teat sealer versus geen teat sealer	0,39 (0,18 – 0,82)	

Tabel 1: RR (relative risk) van verschillende droogzetstrategieën (Halasa, Østerås et al. 2009, Halasa, Nielen et al. 2009).

Het nut van droogzetten op koeniveau wordt gestaafd door de bewezen onderlinge afhankelijkheid van kwartieren bij een nieuwe IMI tijdens de droogstand (Robert, Bareille et al. 2006). Onderlinge afhankelijkheid is de relatie tussen de kans op een IMI in een kwartier, zodra een IMI aanwezig is in een ander kwartier binnen één koe. Uitgangspunt van deze richtlijn is daarom het selectief droogzetten op koeniveau.

Noot 4

De prevalentie van mastitispathogenen in Nederland in 2003 onder lacterende koeien is op kwartierniveau 25,3% en op koeniveau 58,5%. Deze gegevens zijn gebaseerd op 49 at random

gekozen melkveebedrijven. Coagulase-negatieve Staphylococci hebben de hoogste prevalentie met 10,8% en 32,1% op respectievelijk kwartier- en koeniveau (Tabel 2) (Sampimon, Barkema et al. 2009).

Tabel 2

Kiem	Kwartierniveau (%)	Koeniveau (%)
Geen groei	74,4	41,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,8	7,2
Coagulase-negatieve Staphylococci	10,8	32,1
<i>Streptococcus uberis</i>	1,1	4,3
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1,2	4,9
Andere <i>Streptococci</i>	1,0	4,2
<i>Bacillus</i> spp.	4,2	14,4
<i>Corynebacterium bovis</i>	2,6	7,1
Gecontamineerd	0,1	0,3
Menginfectie	0,2	0,9
Andere bacteriën	0,9	3,6

Tabel 2: Prevalentie (%) van mastitispathogenen op koe- en kwartierniveau. Coagulase-negatieve Staphylococci hebben de hoogste prevalentie op zowel koeniveau als kwartierniveau. Melkmonsters werden genomen op kwartierniveau. (Sampimon, Barkema et al. 2009).

Noot 5

Onder de major pathogenen vallen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. en *Arcanobacter pyogenes*. Onder minor pathogenen vallen de coagulase-negatieve Staphylococci en *Corynebacterium* spp. (Dingwell, Leslie et al. 2004).

Het verschil tussen major en minor pathogenen is dat een major pathogeen de uier ernstiger beschadigt (Piepers, Opsomer et al. 2008) en het celgetal sterker verhoogt dan een minor pathogeen (Barkema, Deluyker et al. 1999). Coagulase-negatieve Staphylococci-soorten verschillen in de mate van voorkomen en pathogeniteit (Sampimon, Zadoks et al. 2009, Supré, Haesebrouck et al. 2011).

Noot 6

Koegebonden pathogenen worden overgebracht van koe op koe, waarbij geïnfecteerde kwartieren het primaire reservoir van de pathogenen vormen. Een voorbeeld van een koegebonden pathogeen is *Streptococcus agalactiae*. Bij omgevingsgebonden pathogenen vormt de omgeving van de koe het primaire reservoir van pathogenen. *Escherichia coli* is een voorbeeld van een omgevingsgebonden pathogeen (Gruet, Maincent et al. 2001, Uiergezondheidscentrum Nederland). *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus dysgalactiae* hebben beide eigenschappen meer of minder sterk (Uiergezondheidscentrum Nederland). Tijdens de droogstand en in de eerste week na het kalven wordt mastitis voornamelijk veroorzaakt door major pathogenen, waarbij omgevingsgebonden kiemen het vaakst worden geïsoleerd (Dingwell, Leslie et al. 2004).

Noot 7

Het celgetal geeft het aantal cellen per milliliter melk weer. Deze cellen zijn voornamelijk leucocyten en een klein aantal epitheelcellen (Uiergezondheidscentrum Nederland). Het aantal (ontstekings)cellen geeft een indicatie van de aanwezigheid van een IMI (Kelly, Tiernan et al. 2000, Pillai, Kunze et al. 2001, Sargeant, Leslie et al. 2001, Van den Borne, Vernooij et al. 2011). Het celgetal is een uitleesparameter van de uiergezondheid. Het wordt voor een belangrijk deel verklaard door de infectiestatus van de uier, maar ook andere factoren zoals seizoen, koe, lactatiestadium en lactatienummer spelen een rol (Schepers, Lam et al. 1997). Behalve het celgetal bestaan er ook andere diagnostische methoden, zoals geleidbaarheidsbepaling en LDH(lactaatdehydrogenase)-bepaling, om de uiergezondheidssituatie vast te stellen (Lam, Olde Riekerink et al. 2009). Over deze methoden is minder literatuur beschikbaar en ze worden in de Nederlandse melkveehouderij ook niet zo vaak gebruikt als de celgetalbepaling.

Noot 8

Bacteriën dringen de uier vrijwel altijd via het tepelkanaal binnen. Hierna vermeerderen de bacteriën zich en dringen ze, afhankelijk van het type pathogeen, het uierweefsel binnen. Reeds aanwezige macrofagen vormen op dit niveau de eerste afweer en spelen een rol in de vorming van ontstekingsmediatoren en chemo-attractanten. Neutrofiële granulocyten migreren vanuit de bloedbaan naar de plaats van infectie (de uier) en doden en fagocyteren pathogenen. Op deze wijze hebben neutrofielen een bactericide activiteit (Radostits, Gay et al. 2007). Deze richtlijn behandelt niet de specifieke pathogenese van de verschillende pathogenen.

Noot 9

De Gezondheidsraad heeft een aantal aanbevelingen gedaan in het rapport *Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen*. In dit rapport beveelt de Gezondheidsraad aan om de antimicrobiële middelen die nu als laatste middel ingezet worden om infecties bij mensen te bestrijden (de zogeheten 'last resort' middelen) ook alleen voor deze behandelingen te reserveren. De Gezondheidsraad beveelt voorts aan het gebruik van derde- en vierde generatie cefalosporinen bij het droogzetten van koeien te verbieden. Daarnaast heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen in de dierhouderij te verbieden (De Gezondheidsraad 2011).

Noot 10

De celgetalbepaling op koeniveau, het koecelgetal, geeft een indicatie van de aanwezigheid van een IMI. Een eenmalige koecelgetalbepaling heeft een lage sensitiviteit voor het opsporen van bacteriologische positieve melkmonsters. Hoe meer monsters genomen worden, des te hoger is de sensitiviteit. Bij een lagere afkapwaarde van het celgetal als indicatie voor IMI wordt de sensitiviteit hoger, maar zakt de specificiteit. Bij een hogere afkapwaarde daalt de sensitiviteit en stijgt de specificiteit (Reksen, Sølverød et al. 2008). In de studie van Reksen in Noorwegen werden op kwartierniveau 3.538 melkmonsters genomen voor bacteriologisch onderzoek. De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde van het koecelgetal voor aanwezigheid van pathogenen in de uier waren laag (Tabel 3) (Reksen, Sølverød et al. 2008).

Ook opeenvolgende celgetalbepalingen op uierniveau voor de droogstand, bijvoorbeeld met een interval van eens per twee maanden (Reksen, Sølverød et al. 2008) of 28 dagen (MPR), hebben een relatief lage sensitiviteit als indicator voor de aanwezigheid van bacteriologisch positieve melkmonsters (Dohoo, Leslie 1991, Reksen, Sølverød et al. 2008).

Tabel 3

	>60.000 cellen/milliliter				>200.000 cellen/milliliter			
	Enmalige bepaling koecelgetal		Geometrisch gemiddelde koecelgetal		Enmalige bepaling koecelgetal		Geometrisch gemiddelde koecelgetal	
	Sp = 63,1		Sp = 62,3		Sp = 90,1		Sp = 91,2	
Microbiologische diagnose	Se	PV+	Se	PV+	Se	PV+	Se	PV+
>1.500 kolonie vormende units in melk met <i>S. aureus</i>	62,4	21,0	64,6	20,9	36,4	36,5	31,7	36,2
≤1.500 kolonie vormende units in melk met <i>S. aureus</i>	59,1	19,2	48,7	19,4	24,7	26,8	18,0	28,4
<i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. uberis</i> en andere <i>Streptococcus</i> spp.	71,7	10,2	70,8	10,4	48,3	22,3	41,5	22,9
CNS/andere mastitispathogenen	65,2	18,1	61,1	21,7	25,9	23,5	14,1	17,0
Alle pathogenen	62,1	45,6	63,3	45,7	30,5	60,7	26,5	59,6

Tabel 3: Sensitiviteit (Se), specificiteit (Sp) en positief voorspellende waarde (PV+) van een diagnostische test met het koecelgetal als voorspeller van de infectiestatus bij een drempelwaarde van 60.000 cellen/milliliter en >200.000 cellen/milliliter. De genoemde specificiteit is alleen voor pathogeen negatieve diagnoses (Reksen, Sølverød et al. 2008).

Noot 11

Ook bij de celgetalbepaling op kwartierniveau, het kwartiercelgetal, zijn sensitiviteit en specificiteit afhankelijk van de gekozen drempelwaarde (cellen/milliliter) (Dohoo, Leslie 1991, Pantoja, Hulland et al. 2009) en de gekozen definitie van bacteriologisch positief (ten aanzien van major en minor pathogenen) (Dohoo, Leslie 1991) (Tabel 4, Tabel 5). Bij een hogere drempelwaarde daalt de sensitiviteit en stijgt de specificiteit (Pantoja, Hulland et al. 2009).

Tabel 4

Drempelwaarde (cellen/milliliter)	Sensitiviteit	Specificiteit	Positief voorspellende waarde	Negatief voorspellende waarde
50.000	0,94	0,37	0,18	0,98
100.000	0,88	0,52	0,21	0,97
150.000	0,76	0,60	0,22	0,95
200.000	0,64	0,66	0,22	0,93
250.000	0,51	0,72	0,21	0,91
300.000	0,49	0,76	0,23	0,91

Tabel 4: Sensitiviteit, specificiteit, positief-voorspellende waarde en negatief-voorspellende waarde van het celgetal voor de droogstand om een subklinische IMI te voorspellen (vergeleken met bacteriologisch onderzoek) . Bij een hogere drempelwaarde daalt de sensitiviteit en stijgt de specificiteit (Pantoja, Hulland et al. 2009).

Tabel 5

Drempelwaarde (cellen/milliliter)	Sensitiviteit	Specificiteit
I+ = major pathogen; I- = minor pathogen of geen groei		
200.000	0,834	0,589
225.000	0,780	0,689
250.000	0,717	0,754
I+ = major en/of minor pathogen; I- = geen groei		
200.000	0,726	0,855
225.000	0,630	0,932
250.000	0,547	0,962
I+ = major pathogen; I- = geen groei		
200.000	0,843	0,855
225.000	0,780	0,932
250.000	0,717	0,962

Tabel 5: Sensitiviteit en specificiteit voor verschillende drempelwaarden voor het kwartiercelgetal (vergeleken met bacteriologisch onderzoek) . I+ en I- geven aan of een koe geïnfecteerd was of niet. (Dohoo, Leslie 1991).

In een meta-analyse van 21 artikelen is het effect van een IMI op het kwartiercelgetal bepaald. Het gemiddelde kwartiercelgetal in bacteriologisch-negatieve kwartieren was 68.000 cellen/milliliter (Tabel 6) (Djabri, Bareille et al. 2002). Er is een schatting gegeven van het effect van een IMI op het kwartiercelgetal. De toename van het gemiddelde kwartiercelgetal is een schatting, met als referentie bacteriologisch negatieve melkmonsters. In de kolom 'beste schatting kwartiercelgetal' is het celgetal genoemd dat de beste schatting geeft na het doen van een homogeniteitstest tussen het geometrisch gemiddelde en toename gemiddeld celgetal.

Tabel 6

Bacteriologische status	Geometrisch gemiddelde (cellen/milliliter)	Toename gemiddeld celgetal (cellen/milliliter)	Beste schatting kwartiercelgetal (cellen/milliliter)
Negatief	68.000	68.000	68.000
<i>Staphylococcus aureus</i>	333.000	357.000	357.000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1129.000	857.000	857.000
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	547.000	388.000	547.000
<i>Streptococcus uberis</i>	1024.000	772.000	1.024.000
Coliformen	4196.000	1.151.000	1.151.000
<i>Staphylococci</i> , anders dan <i>S. aureus</i>	155.000	138.000	138.000
<i>Corynebacterium bovis</i>	164.000	105.000	105.000

Tabel 6: De effecten van een IMI op het kwartiercelgetal. Het geometrisch gemiddelde is gewogen voor de groepsgrootte en standaarddeviatie van het kwartiercelgetal (Djabri, Bareille et al. 2002).

Noot 12

De sensitiviteit en specificiteit van bacteriologisch onderzoek op een melkmonster in relatie tot de werkelijke infectiestatus van de uier is afhankelijk van de gehanteerde criteria in het laboratorium wat betreft het minimum aantal groeiende kolonies en meng- of reïncultuur, de selectie van de monsters (op basis van het celgetal) (Dohoo, Smith et al. 2011) en de uitscheiding van bacteriën in de melk (Sears, Smith et al. 1990). In het onderzoek van Dohoo et al. (2011) werden twaalf groepen onderscheiden op basis van verschillende criteria om een kwartier als geïnfecteerd te verklaren: het minimum aantal gekweekte kolonies (≥ 1 , ≥ 2 of ≥ 10), mengcultuur of reïncultuur, en het minimum celgetal (geen minimum of minimaal 200.000 cellen/milliliter). De specificiteit van bacteriologisch onderzoek naar *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* spp., Enterococci, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* en *Escherichia coli* is >97%. De specificiteit van bacteriologisch onderzoek naar coagulase-negatieve Staphylococci varieert van 86,7% tot 100% bij de verschillende criteria in het laboratorium. De sensitiviteit varieert sterk, afhankelijk van de gebruikte criteria om een kwartier als geïnfecteerd te verklaren, namelijk van 10,4% tot 85,8% (Dohoo, Smith et al. 2011). Het onderzoek van Sears et al (1990) toont voor *Staphylococcus aureus* aan dat de uitscheiding van bacteriën vanuit geïnfecteerd uierweefsel in de melk zeer variabel is. Dat er geen bacteriën in de melk worden gevonden wil zeker niet zeggen dat de uier niet geïnfecteerd is.

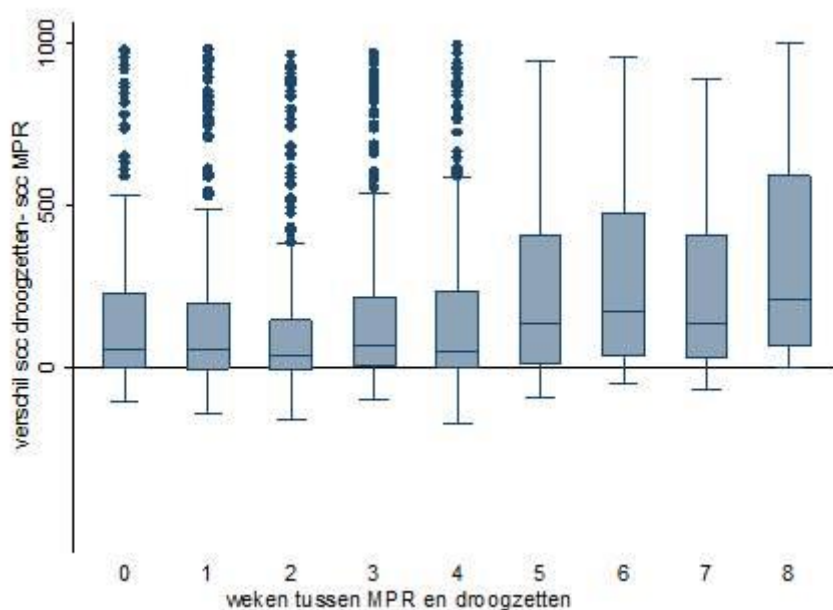
Noot 13

In het Nederlandse onderzoek (zie ook [Noot 14](#)) is het koecelgetal als uitgangspunt genomen. Bij vaarzen met een koecelgetal >150.000 en ouderekalkskoeien met een koecelgetal >50.000 is vanwege de kans op een bacteriële infectie op het moment van droogzetten en de bijbehorende kans op klinische mastitis tijdens de droogstand of kort na afkalven, het gebruik van droogzetters bij afkalven gerechtvaardigd. Dit celgetal is bepaald op de laatste MPR vóór droogzetten. Het verschil tussen het gemiddelde celgetal bij de laatste MPR en het moment van droogzetten bedraagt mediaan 64.000 cellen/ml (-171.000 – 999.000). Het celgetal neemt dus toe in de periode tussen de laatste MPR en het daadwerkelijke droogzetten. Bij een periode van meer dan vier weken is het

verschil tussen celgetal op MPR en droogzetdatum gemiddeld 149.000 cellen/ml (IQR (interquartile range) 33.000; 440.000). Dit is significant groter dan wanneer die periode minder dan vijf weken is, 53.000 cellen/ml (IQR -3.000; 205.000) (Figuur 1).

Omdat deze significantie zeer klein is en het celgetal in de periode tussen de laatste MPR en het droogzetten toeneemt, is uit praktische overwegingen gekozen voor een maximaal interval van 6 weken tussen de laatste MPR en het daadwerkelijke droogzetten. Het advies is wel nadrukkelijk om de koe zo snel mogelijk na de laatste MPR droog te zetten.

Figuur 1



Figuur 1: Het verschil tussen het gemiddelde celgetal (SCC) ten tijde van de laatste MPR en het moment van droogzetten (Den Uijl, Scherpenzeel et al. 2012).

Noot 14

In een recent Nederlands onderzoek zijn van 1618 koeien twee contralaterale spenen met en twee zonder antimicrobiële middelen drooggezet (Den Uijl, Scherpenzeel et al. 2012). Dit onderzoek is nog niet gepubliceerd, maar enkele tabellen zijn, met toestemming van de stuurgroep ABRES (antibioticumresistentie) rund, in deze richtlijn opgenomen. De dieren in dit onderzoek zijn geselecteerd op basis van het celgetal op de laatste MPR voor droogzetten. Vaarzen met een koecelgetal <150.000 en ouderekalfskoeien met een koecelgetal <250.000 aan het einde van hun lactatie werden geïncubeerd. Door vervolgens bij beide leeftijdsgroepen (vaarzen en koeien) de afkapwaarde te variëren, konden de onderzoekers het effect daarvan zichtbaar maken op het percentage kwartieren dat bacteriologisch positief was (major en minor pathogenen) of een verhoogd celgetal (>100.000) had. Bij beide leeftijdsgroepen is klinische mastitis tijdens de droogstand en de eerste 100 dagen na afkalven als de belangrijkste parameter genomen. Dit vanwege de beperkingen van celgetal en bacteriologisch onderzoek in de diagnostiek van IMI en het gegeven dat een significant deel van de klinische mastitis in deze periode gerelateerd is aan (al of niet gediagnosticeerde) IMI in de droogstand (Green, Green et al. 2002).

Tabel 7 geeft de resultaten van de vaarzen weer. Het verlagen van de waarde van het celgetal als selectie criterium om vaarzen zonder antimicrobieel middel droog te zetten heeft slechts een zeer beperkt effect. Het percentage kwartieren met klinische mastitis in kwartieren die zonder antimicrobiële middelen zijn drooggezet varieert van 3,6% tot 3,0%. Dit percentage wijkt amper af van de kwartieren die met antimicrobiële middelen zijn drooggezet.

Tabel 7

		AM ¹	Geen AM	Ratio
		n = 1.240 kwartieren	n = 1.240 kwartieren	
Vaarzen met op de laatste MPR een celgetal <150.000	Kwartieren bij droogzetten			
	• BO ² positief	313 (25%)	319 (26%)	1,02
	• BO positief major pathogeen	26 (2,1%)	16 (1,3%)	0,62
	• SCC ³ >100.000	404 (33%)	430 (35%)	1,06
	Kwartieren klinische mastitis	37 (3,0%)	44 (3,6%)	1,19
Vaarzen met op de laatste MPR een celgetal <100.000	Kwartieren op 14 dagen na afkalven	219 (18%)	334 (27%)	1,53
	• BO positief	33 (2,7%)	55 (4,4%)	1,67
	• BO positief major pathogeen	182 (15%)	264 (21%)	1,45
	• SCC >100.000			
	Kwartieren klinische mastitis	31 (3,0%)	34 (3,2%)	1,10
Vaarzen met op de laatste MPR een celgetal <50.000	Kwartieren op 14 dagen na afkalven	184 (17%)	265 (25%)	1,44
	• BO positief	30 (2,8%)	44 (4,1%)	1,47
	• BO positief major pathogeen	151 (14%)	214 (20%)	1,42
	• SCC >100.000			
	Kwartieren klinische mastitis	19 (3,2%)	18 (3,0%)	0,95

Tabel 7: Bacteriologische infecties, celgetal en klinische mastitis in kwartieren, drooggezet met en zonder antimicrobiële middelen bij vaarzen, geselecteerd op koecelgetal (Den Uijl, Scherpenzeel et al. 2012). ¹ AM: antimicrobiële middelen. ² BO: bacteriologisch onderzoek. ³ SCC: somatic cell count (celgetal).

Tabel 8 geeft de resultaten van de ouderekalfskoeien weer. Het percentage kwartieren met klinische mastitis in kwartieren die zonder antimicrobiële middelen zijn drooggezet is bij de oudere dieren aanzienlijk hoger dan bij de vaarzen: 7,7% bij 250.000 cellen/ml. Het verlagen van de afkapwaarde heeft pas een effect als het daalt tot 50.000 cellen/ml: 6,2%.

Tabel 8

		AM ¹	Geen AM	Ratio
		n = 1.996 kwartieren	n = 1.996 kwartieren	
Ouderekalfskoeien met op de laatste MPR een celgetal <250.000	Kwartieren bij droogzetten			
	BO ² positief	681 (34%)	661 (33%)	0,97
	BO positief major pathogeen	53 (2,7%)	55 (2,8%)	1,04
	SCC ³ >100.000	1342 (67%)	1315 (66%)	0,98
	Kwartieren klinische mastitis	80 (4,0%)	154 (7,7%)	1,93
	Kwartieren op 14 dagen na afkalven	416 (21%)	677 (34%)	1,63
	BO positief	74 (3,7%)	142 (7,1%)	1,92
	BO positief major pathogeen SCC >100.000	446 (22%)	674 (34%)	1,51
Ouderekalfskoeien met op de laatste MPR een celgetal <200.000		AM	Geen AM	Ratio
		n = 1.816 kwartieren	n = 1.816 kwartieren	
	Kwartieren bij droogzetten			
	BO positief	608 (33%)	587 (32%)	0,97
	BO positief major pathogeen	44 (2,4%)	46 (25%)	1,05
	SCC >100.000	1182 (65%)	1156 (64%)	0,98
	Kwartieren klinische mastitis	76 (4,2%)	139 (7,7%)	1,83
	Kwartieren op 14 dagen na afkalven	376 (21%)	598 (33%)	1,59
bacteriologisch positief	66 (3,6%)	121 (6,7%)	1,83	
BO positief major pathogen SCC >100.000	409 (23%)	591 (33%)	1,45	
Ouderekalfskoeien met op de laatste MPR een celgetal <150.000		AM	Geen AM	Ratio
		n = 1.526 kwartieren	n = 1.526 kwartieren	
	Kwartieren bij droogzetten			
	BO positief	486 (32%)	476 (31%)	0,98
	BO positief major pathogeen	33 (2,2%)	39 (2,6%)	1,18
	SCC >100.000	929 (61%)	909 (60%)	0,98
	Kwartieren klinische mastitis	57 (3,7%)	114 (7,5%)	2,00
	Kwartieren op 14 dagen na afkalven	314 (21%)	480 (31%)	1,53
BO positief	54 (3,5%)	100 (6,6%)	1,85	
BO positief major pathogen SCC >100.000	337 (22%)	909 (60%)	2,70	

Vervolg tabel 8

		AM	Geen AM	Ratio
		n = 972 kwartieren	n = 972 kwartieren	
Ouderekalkskoeien met op de laatste MPR een celgetal <100.000	Kwartieren bij droogzetten			
	BO positief	270 (28%)	267 (27%)	1,02
	BO positief major pathogeen	15 (1,5%)	16 (1,7%)	1,07
	SCC >100.000	511 (53%)	497 (51%)	0,97
	Kwartieren klinische mastitis	40 (4,1%)	85 (8,7%)	2,13
	Kwartieren op 14 dagen na afkalven	195 (20%)	271 (28%)	1,39
	BO positief	31 (3,2%)	49 (5,0%)	1,58
	BO positief major pathogeen SCC >100.000	188 (19%)	280 (29%)	1,49
		AM	Geen AM	Ratio
		n = 374 kwartieren	n = 374 kwartieren	
Ouderekalkskoeien met op de laatste MPR een celgetal <50.000	Kwartieren bij droogzetten			
	BO positief	81 (22%)	85 (23%)	1,05
	BO positief major pathogeen	3 (0,8%)	8 (2,1%)	2,67
	SCC >100.000	130 (35%)	140 (37%)	1,08
	Kwartieren klinische mastitis	16 (4,3%)	23 (6,2%)	1,44
	Kwartieren op 14 dagen na afkalven	57 (15%)	91 (24%)	1,60
	BO positief	9 (2,4%)	19 (5,1%)	2,11
	BO positief major pathogeen SCC >100.000	57 (15%)	107 (29%)	1,88

Tabel 8: Bacteriologische infecties, celgetal en klinische mastitis in kwartieren, drooggezet met en zonder antimicrobiële middelen bij ouderekalkskoeien geselecteerd op koecelgetal (Den Uijl, Scherpenzeel et al. 2012).

¹ AM: antimicrobiële middelen. ² BO: bacteriologisch onderzoek. ³ SCC: somatic cell count (celgetal).

Uit de tabel blijkt dat zowel bij de vaarzen als bij de ouderekalkskoeien het aantal dieren afneemt als de afkapwaarde van het celgetal lager wordt. Dit heeft zowel gevolgen voor de betrouwbaarheid van de bevindingen als voor de grootte van de groep waarover een uitspraak kan worden gedaan. Desalniettemin kunnen wel grove lijnen geschetst worden. Bij gelijke afkapwaarden worden bij ouderekalkskoeien bij droogzetten hogere percentage bacteriologisch positieve monsters gevonden dan bij vaarzen. Ook de percentages klinische mastitis zijn bij ouderekalkskoeien aanzienlijk hoger.

Noot 15

Voor vaarzen lijkt het kantelpunt bij 150.000 cellen/ml te liggen; op dat punt is er eigenlijk geen toegevoegde waarde van de droogzettherapie te zien. Kwartieren met en zonder antimicrobiële middelen krijgen even vaak mastitis. Bij de afkapwaarden van 100.000 en 150.000 cellen/ml blijkt er maar een uiterst gering percentage kwartieren met mastitis bij te komen (ratio 1,1 – 1,2). In 100 met antimicrobiële middelen drooggezette kwartieren (25 vaarzen) ontstaan 3 kwartieren met mastitis tegen 3,6 mastitiskwartieren bij droogzetten zonder antimicrobiële middelen. Dit betekent dat er 0,6 mastitisgevallen extra ontstaan wanneer 25 laagcelgetalvaarzen zonder antimicrobiële middelen drooggezet worden. Ook voor subklinische mastitis zijn de verschillen uiterst miniem.

Voor koeien is de ratio klinische mastitis tussen kwartieren die met en zonder antimicrobiële middelen zijn drooggezet, bij de afkapwaarde van 50.000 cellen/ml het laagst. Deze data zijn echter gebaseerd op kleine aantallen kwartieren en hebben daardoor een lagere betrouwbaarheid. Verder valt op dat het effect van profylactisch droogzetten bij koeien groter is dan bij varzen. De ratio voor klinische mastitis bij koeien in kwartieren met en zonder antimicrobiële middelen is bij 50.000 cellen/ml 1,4, en neemt daarna toe tot 1,8 – 2,1. Voor subklinische mastitis is de ratio bij 50.000 cellen/ml 1,9 om toe te nemen tot 1,5 – 2,7. De verschillen in (sub)klinische mastitisincidentie in de vier groepen met afkapwaarde 100.000, 150.000, 200.000 of 250.000 cellen/ml zijn te verwaarlozen. Bij een afkapwaarde van 250.000 cellen/ml ontstaan er in 100 met antimicrobiële middelen behandelde kwartieren (= 25 koeien) 4 kwartieren met mastitis tegenover 7,7 kwartieren in 100 onbehandelde kwartieren. Bij een afkapwaarde van 50.000 cellen zijn dit 4 mastitiskwartieren in 100 met antimicrobiële middelen behandelde kwartieren tegenover 6,2 kwartieren in 100 onbehandelde kwartieren. Per 100 onbehandelde kwartieren is er dus een toename van 2,2 mastitiskwartieren. Daarbij moet de grootte van de deelpopulatie echter wel meegenomen worden. De populatie koeien met een koecelgetal < 250.000 cellen/ml is in het beschreven onderzoek circa 5,5 keer zo groot als de populatie dieren met een koecelgetal < 50.000 cellen/ml. De grotere deelpopulatie leidt dan dus ook tot een forsere reductie in antimicrobiële middelen. Logischerwijs zal dit in de grotere populatie in totaal tot veel meer mastitis leiden. Op grond van deze gegevens is het gerechtvaardigd om de afkapwaarden voor selectief droogzetten bij koeien op een koecelgetal van 50.000 cellen/ml te leggen.

Noot 16

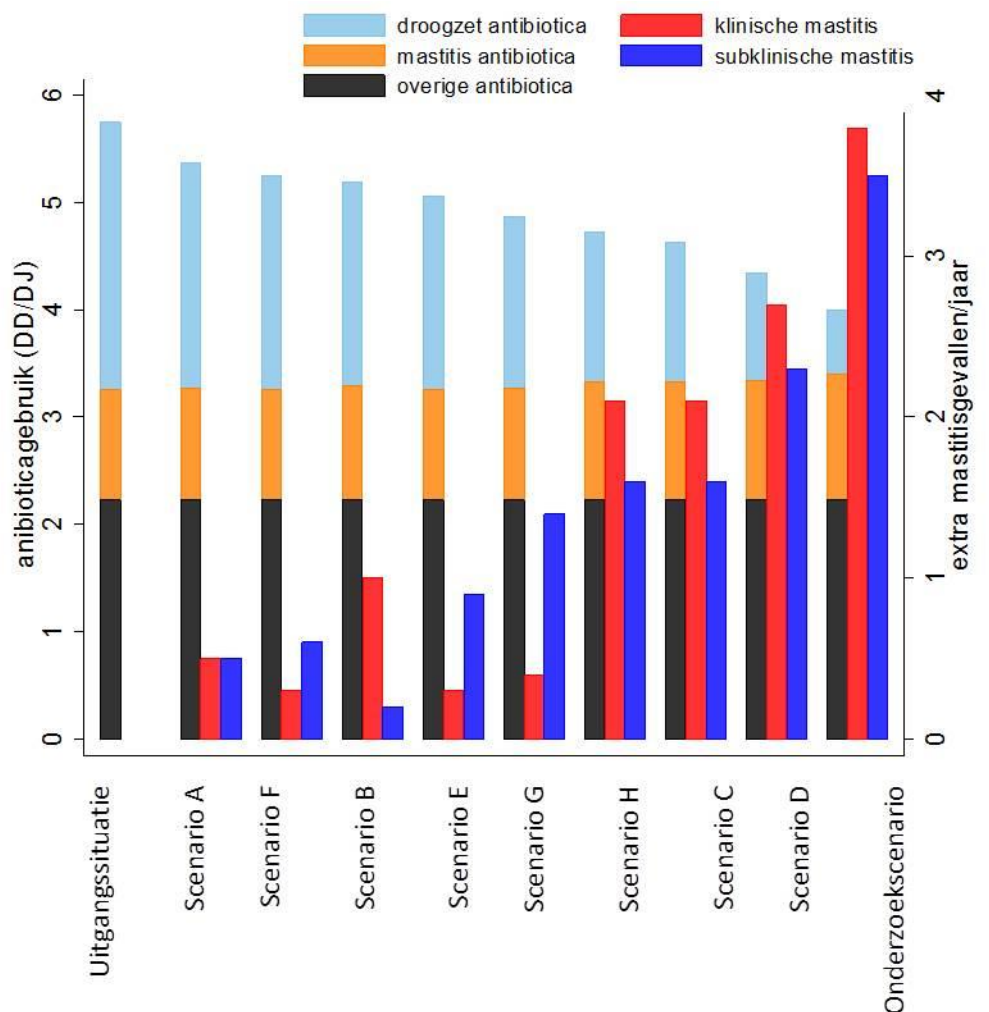
Het afwijzen van het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen heeft gevolgen voor de situatie rond klinische mastitis. In de melkveehouderij gold de afgelopen decennia het standaardadvies om bij het droogzetten van koeien een injector met antimicrobiële middelen toe te dienen. Bij dieren zonder bacteriële IMI was daarbij dus sprake van profylactisch gebruik. Het gebruik van antimicrobiële middelen bij deze dieren was mede ingegeven door het risicoverlagende effect: IMI die in de droogstand optreden worden direct door aanwezige antimicrobiële middelen aangepakt. Stoppen met dit profylactisch gebruik leidt tot een hogere incidentie van klinische dan wel subklinische mastitis. Dit geldt zowel bij suboptimale bedrijfsomstandigheden als bij optimaal management (Den Uijl, Scherpenzeel et al. 2012). Dit effect is onafhankelijk van de gekozen selectiecriteria voor selectief droogzetten. Er zijn verschillende scenario's doorgerekend, waarbij de reductie in gebruik van antimicrobiële middelen in relatie tot een toename in mastitis in beeld is gebracht (Tabel 9, Figuur 2, blz 32).

Tabel 9

Scenario	Omschrijving
Onderzoeksscenario	Alle dieren met een laag celgetal op de laatste MPR (vaarzen <150.000, koeien <250.000).
Scenario A	<i>Bedrijfskenmerken:</i> tankmelkcelgetal maximaal 250.000, maximaal 20% koeien met klinische mastitis, maximaal 15% koeien verhoogd celgetal, maximaal 10% koeien nieuwe infecties, maximaal 10% koeien verhoogd na kalven. <i>Dierkenmerken:</i> geen mastitis gehad in laatste lactatie, geen speenafwijkingen, laatste 3 MPR-uitslagen <100.000 cellen/ml (vaars), laatste 3 MPR uitslagen <150.000 cellen/ml (ouderekalfskoe).
Scenario B	Laatste 3 MPR <150.000, geen behandeling met antimicrobiële middelen, melkgift <12 kg op de dag van droogzetten.
Scenario C	Laatste 3 MPR <200.000 cellen/ml, geen klinische mastitis historie.
Scenario D	Laatste MPR koeien <150.000 en vaarzen <120.000, geen klinische mastitis historie.
Scenario E	Alleen vaarzen met een celgetal <150.000 cellen/ml op de laatste MPR
Scenario F	Alle dieren met een celgetal <50.000 cellen/ml op de laatste MPR
Scenario G	Alle vaarzen <150.000 cellen/ml en koeien met een celgetal <50.000 cellen/ml
Scenario H	Alle dieren met een celgetal <100.000 cellen/ml op de laatste MPR
Uitgangssituatie	Alle dieren met antimicrobiële middelen droogzetten

Tabel 9: verschillende scenario's met gekozen selectiecriteria voor het selectief droogzetten van vaarzen en koeien.

Figuur 2



Figuur 2: resultaten van de verschillende scenario's, op volgorde van reductie in gebruik van antimicrobiële middelen.

Klinische mastitis is zowel een kostbare als een pijnlijke aandoening, die het dierenwelzijn aantast (Bradley 2002). Dat geldt niet alleen voor de acute, met toxinevorming gepaard gaande vormen van mastitis (Fitzpatrick, Young et al. 1998); ook milde gevallen gaan gepaard met een verhoogde gevoeligheid en toegenomen pijnsensatie (Bradley 2002, Fogsgaard, Røntved et al. 2012, Nielsen 2009). Dat betekent dat de ethische vraag beantwoord moet worden of het moreel aanvaardbaar is dat meer koeien mastitis krijgen door invoering van een restrictiever beleid voor het gebruik van antimicrobiële middelen. Bij de keuzes die gemaakt worden moeten de verschillende belangen gewogen worden en moet met al deze aspecten rekening gehouden worden.

Noot 17

Het in [Noot 16](#) geschetste ethische probleem spitst zich toe op een botsing van tegenstrijdige belangen: enerzijds dierenwelzijn en diergezondheid, anderzijds het gebruik van antimicrobiële middelen met mogelijke gevolgen voor resistentie voor antimicrobiële middelen en de (volks)gezondheid. De keuze voor volksgezondheid is vanzelfsprekend, de belangen van de mens staan boven die van het welzijn en de gezondheid van het dier. Deze afweging vindt de KNMvD

echter moreel onwenselijk. Enerzijds omdat de KNMvD de belangen van het dier die voortvloeien uit erkenning van de intrinsieke waarde van het dier erkent, los van de instrumentele waarde voor de mens. Anderzijds erkent de KNMvD de morele waarde van volksgezondheid voor de mens. Op basis daarvan neemt de KNMvD haar verantwoordelijkheid in het terugdringen van en zorgvuldig omgaan met antimicrobiële middelen. Voor het gebruik van antimicrobiële middelen bij droogzetten is deze neergelegd in deze richtlijn.

De commissie Ethiek van de KNMvD beschouwt het als de morele uitdaging om te zorgen dat de relevante morele waarden overeind blijven in de nieuwe situatie. Volgens de commissie Ethiek vraagt dat niet enkel om ethische reflectie, maar ook om feitelijk inzicht in en creativiteit bij het zoeken naar oplossingen die recht doen aan de waarden van mens en dier. Hoewel hard bewijs voor een causaal verband tussen een restrictief beleid van antimicrobiële middelen bij het droogzetten van koeien en vermindering van de resistentieproblematiek ontbreekt, vindt de commissie Ethiek dat op basis van het voorzorgprincipe een restrictief beleid te rechtvaardigen is. Zowel uit overwegingen van volksgezondheid als vanuit het streven naar een duurzame veehouderij geldt het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen in zijn algemeenheid niet langer als 'good veterinary practice'. Aan de andere kant wordt bij de knelpunten aangenomen dat stoppen met profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen zal leiden tot meer mastitis in de droogstand. Daarmee wordt, zo zegt de commissie, voorbijgegaan aan mogelijke alternatieven om dit probleem tegen te gaan.

In de casus van het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen in het kader van uiergezondheid is de commissie Ethiek van de KNMvD van mening dat een inbreuk op één van de morele waarden (dierenwelzijn, diergezondheid en volksgezondheid) onwenselijk is. Het uitgangspunt in de melkveehouderij moet zijn om met zo min mogelijk antimicrobiële middelen het aantal mastitisgevallen op het bedrijf tot een minimum te beperken.

Noot 18

De managementaanbevelingen in deze richtlijn hebben tot doel het proces van selectief droogzetten zo succesvol mogelijk te laten verlopen. Een goede uiergezondheidsstatus op een bedrijf zal leiden tot een laag percentage geïnfecteerde kwartieren, waardoor de infectiedruk laag is (Lam, De Jong et al. 1996) en het selectief droogzetten van koeien minder risico's met zich meebrengt. Daarnaast moet ook het (droogstands)management op koppel- en koeniveau optimaal zijn.

Diverse risicofactoren rondom de droogstand hebben invloed op het ontstaan van (sub)klinische mastitis tijdens de droogstand of in de periode na afkalven (Green, Green et al. 2002). Ook algemene managementfactoren dragen bij aan een betere uiergezondheidsstatus op een bedrijf. Een uitgebreide set managementfactoren om klinische mastitis te voorkomen staat in het handboek Uiergezondheid van het Uiergezondheidscentrum Nederland.

Het uiergezondheidsmanagement moet minimaal eenmaal per jaar, of zoveel vaker als nodig is, aantoonbaar, uitgebreid aandacht krijgen.

Belangrijke aandachtsvelden daarbij zijn (Uiergezondheidscentrum Nederland):

- Controle
Leg per bedrijf een doelstelling op het gebied van uiergezondheid vast. Denk aan het tankmelkcelgetal, het gemiddeld celgetal op de MPR, het percentage dieren met een (nieuw) verhoogd celgetal en de incidentie van klinische mastitis.
- Infectiedruk

Beoordeel de huisvesting en verzorging op het bedrijf, hygiënescore, schoonmaakfrequentie van de ligplaatsen en roosters, zowel bij lacterende als bij droge koeien, en de frisheid van de stal. Besteed ook aandacht aan separatie van probleemdieren en de volgorde van melken.

- Weerstand
De belangrijkste afweer tegen het binnendringen van mastitis-pathogenen is de speenpunt. De speenconditie dient optimaal te zijn en voorkomen moet worden dat de koeien binnen een half uur na het melken gaan liggen. Beoordeel de voeding, inclusief mineralen van alle groepen dieren. Beoordeel het aantal gevallen van stofwisselingsziekten, de stalbezetting en de conditiescore.
- Melken
Van groot belang is een juiste voorbehandeling, waarbij één doek per koe wordt gebruikt. Zorg ervoor dat de uiers schoon zijn als de melkstellen worden aangesloten. Draag bij voorkeur melkerhandschoenen en desinfecteer de spenen na het melken. Vervang tepelvoeringen volgens de door de fabrikant aangegeven norm (meestal 2.500 melkingen bij rubberen tepelvoeringen).
- Behandelen
Neem bij voorkeur een melkmonster van een koe met klinische mastitis vóór de behandeling. Behandel volgens een bedrijfsbehandelplan van maximaal een jaar oud. Pas antimicrobiële middelen bij droogzetten selectief toe.

Noot 19

Droge koeien die gehuisvest worden in ligboxen met matrassen hebben een kleinere kans op mastitis dan droge koeien in ligboxen zonder matrassen. Ook desinfectie van de bodem van de ligbox in de vroege droogstandperiode verkleint het risico op het ontstaan van mastitis. Daarnaast is het belangrijk om een te hoge stalbezetting te voorkomen (Huijps, Hogeveen et al. 2010).

Noot 20

Reiniging van de afkalfstal na iedere koe die heeft gekalfd verlaagt het risico op het ontstaan van mastitis (Green, Bradley et al. 2007).

Noot 21

Bij droge koeien die buiten lopen, vormt het ontbreken van vliegenpreventie een risicofactor (Green, Bradley et al. 2007). Met DNA (deoxyribonucleic acid)-fingerprintingtechnieken is aangetoond dat dezelfde *Staphylococcus aureus*-stammen zowel in vliegen als in mastitis-monsters worden gevonden (Gillespie, Owens et al. 1999).

Noot 22

Snelle vorming van een keratineplug in het slotgat voorkomt dat kiemen het tepelkanaal kunnen binnendringen. Vorming van de plug verloopt sneller wanneer de melkproductie bij droogzetten lager is dan 21 kg dan bij een productie van meer dan 21 kg (Dingwell, Leslie et al. 2004). Volgens een recent Nederlands onderzoek is de hoogte van de melkgift tijdens de laatste lactatiedag omgekeerd evenredig met de klinische-mastitisincidentie in de droogstand en vroege lactatie. De dieren in dat

onderzoek werden bij mediaan 12 kg droog gezet (Den Uijl, Scherpenzeel et al. 2012). Dat is vergelijkbaar met andere studies (Dingwell, Leslie et al. 2004).

Noot 23

Een goed uitgebalanceerd rantsoen is van groot belang voor het gezond houden van koeien. Daarnaast komt klinische mastitis minder vaak voor wanneer (droogstands)mineralen aan het voer van de droge koeien worden toegevoegd (Huijps, Hogeveen et al. 2010). Denk hierbij vooral aan een adequate -maar niet overdadige!- voorziening van selenium en vitamine E (vanwege hun anti-oxidatieve werking) en aan magnesium vanwege de (indirecte) invloed (via PTH (parathyroïd hormoon)) op een goed sluitend slotgat (tepelsfincter).

Noot 24

Een negatieve energiebalans met de bijbehorende hyperketonemie leidt tot een verminderde leukocytenfunctie, zowel in de bloedbaan als in de uier. Hierdoor neemt de kans op een IMI toe (Leslie, Duffield et al. 2000, Suriyasathaporn, Heuer et al. 2000). Monitoring van de conditiescore aan het einde van de lactatie, tijdens de droogstand en aan het begin van de lactatie, geeft informatie over de energiebalans. Deze informatie biedt aangrijpingspunten om het rantsoen goed op de behoefte van de koe af te stemmen. De gewenste conditiescore aan het begin van de droogstand is 3,0 – 3,5. De koe mag tijdens de droogstand geen conditie verliezen en in het begin van de lactatie niet meer dan 0,75 tot 1 punt. Een te ruime conditie bij het afkalven leidt vaak tot een verminderde drogestofopname en daardoor tot een hoger risico op een sterk negatieve energiebalans. Een te schrale conditie bij en te groot conditieverlies na afkalven heeft een negatieve invloed op het immuunsysteem (Suriyasathaporn, Heuer et al. 2000, Suriyasathaporn, Daemen et al. 1999).

Noot 25

Een belangrijke algemene managementmaatregel is desinfectie van de spenen na het melken. Deze maatregel verlaagt de incidentie van klinische mastitis (Huijps, Hogeveen et al. 2010).

Noot 26

Bij een koe die de eerste dertig minuten na droogzetten blijft staan, krijgt het slotgat de tijd zich te sluiten. Daardoor vermindert de kans op het binnendringen van kiemen in het tepelkanaal en neemt de kans op een klinische mastitis af. De Odds Ratio van vastzetten versus niet vastzetten is 0,70 (Green, Bradley et al. 2007).

Noot 27

De koe binnen zes uur na afkalven volledig uitmelken verlaagt het risico op het ontstaan van mastitis (Green, Bradley et al. 2007).

Noot 28

Een interne teat sealer voorkomt dat kiemen het tepelkanaal kunnen binnendringen. Voorwaarde is dat de teatsealer onder strikt hygiënische voorwaarden wordt ingebracht. De RR (risk ratio) van

behandeling met een teat sealer versus behandeling zonder teat sealer is 0,39. Toepassing van een teat sealer beschermt dus tegen het krijgen van een nieuwe IMI (Halasa, Østerås et al. 2009).

Noot 29

In de praktijk wordt nu en dan aanbevolen om dieren met een subklinische infectie bij het droogzetten naast een intramammaire behandeling ook parenteraal te behandelen. Deze aanbeveling heeft tot doel de genezingskans van de aanwezige subklinische infecties met (met name) Gram-positieve bacteriën te vergroten. Gegeven het onderwerp van deze richtlijn, het huidige maatschappelijke debat en het huidige streven antimicrobiële middelen in de dierhouderij restrictief, prudent en doelmatig te gebruiken, gaan we hier dieper op dit onderwerp in.

Over de effectiviteit van genoemde praktische aanbeveling bestaat weinig literatuur. Op basis hiervan lijkt de bacteriologische genezing toe te nemen als bij droogzetten naast intramammaire therapie éénmalig parenteraal tylosine wordt toegediend (Contreras, Guterbock et al. 2007, O'Boyle, Guterbock et al. 2006). In beide publicaties is gekeken naar intramammaire aanwezigheid van Gram-positieve bacteriën zonder verdere determinatie. Door een universele behandeling van diverse bacteriën met verschillende eigenschappen en gevoeligheden voor antimicrobiële middelen, zijn de resultaten van beperkte waarde. Bovendien betreffen de onderzoeken slechts een beperkt aantal dieren. Beide publicaties betreffen non- peer reviewed congres proceedings van meer dan 5 jaar geleden. Op basis van deze publicaties bestaat dan ook geen argumenten om subklinisch geïnfecteerde dieren bij droogzetten ondersteunend parenteraal te behandelen met antibiotica.

Referenties

- BARKEMA, H.W., DELUYKER, H.A., SCHUKKEN, Y.H. and LAM, T.J.G.M., 1999. Quarter-milk somatic cell count at calving and at the first six milkings after calving. *Preventive Veterinary Medicine*, **38**(1), pp. 1-9.
- BRADLEY, A.J., 2002. Bovine mastitis: an evolving disease. *The Veterinary Journal*, **164**(2), pp. 116-128.
- COMMISSIE VAN DOORN, 2011. *Al het vlees duurzaam*. Leiden: OBT De Bink.
- CONTRERAS, G.A., GUTERBOCK, W.M. and SEARS, P.M., 2007. Comparison of systemic and intramammary dry cow treatment, *NMC Annual Meeting Proceedings 2007*, pp. 290.
- DE GEZONDHEIDSRAAD, 2011. *Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen*. Den Haag: publicatienummer 2011/16.
- DEN UIJL, I., SCHERPENZEEL, C., KEURENTJES, J., VAN SCHAİK, G. and LAM, T.J.G.M., 2012. *Eindrapportage selectief droogzetten van melkvee*. Deventer: Rapport Gezondheidsdienst voor Dieren. Publicaties in voorbereiding.
- DINGWELL, R.T., DUFFIELD, T.F., LESLIE, K.E., KEEFE, G.P., DESCOTEAUX, L., KELTON, D.F., LISSEMORE, K.D., SCHUKKEN, Y.H., DICK, P. and BAGG, R., 2002. The efficacy of intramammary tilmicosin at drying-off, and other risk factors for the prevention of new intramammary infections during the dry period. *Journal of Dairy Science*, **85**(12), pp. 3250-3259.
- DINGWELL, R.T., LESLIE, K.E., SCHUKKEN, Y.H., SARGEANT, J.M., TIMMS, L.L., DUFFIELD, T.F., KEEFE, G.P., KELTON, D.F., LISSEMORE, K.D. and CONKLIN, J., 2004. Association of cow and quarter-level factors at drying-off with new intramammary infections during the dry period. *Preventive Veterinary Medicine*, **63**(1-2), pp. 75-89.
- DJABRI, B., BAREILLE, N., BEAUDEAU, F. and SEEGER, H., 2002. Quarter milk somatic cell count in infected dairy cows: a meta-analysis. *Veterinary Research*, **33**, pp. 335-357.
- DOHOO, I.R. and LESLIE, K.E., 1991. Evaluation of changes in somatic cell counts as indicators of new intramammary infections. *Preventive Veterinary Medicine*, **10**(3), pp. 225-237.
- DOHOO, I.R., SMITH, J., ANDERSEN, S., KELTON, D.F. and GODDEN, S., 2011. Diagnosing intramammary infections: Evaluation of definitions based on a single milk sample. *Journal of Dairy Science*, **94**(1), pp. 250-261.
- FITZPATRICK, J.L., YOUNG, F.J., ECKERSALL, D., LOGUE, D.N., KNIGHT, C.J. and NOLAN, A., 1998. Recognising and controlling pain and inflammation in mastitis, 44, ed. In: *Proceedings of the British Mastitis Conference 1998*, pp. 36.

- FOGSGAARD, K.K., RØNTVED, C.M., SØRENSEN, P. and HERSKIN, M.S., 2012. Sickness behavior in dairy cows during *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Dairy Science*, **95**(2), pp. 630-638.
- GILLESPIE, B.E., OWENS, W.E., NICKERSON, S.C. and OLIVER, S.P., 1999. Deoxyribonucleic acid fingerprinting of *Staphylococcus aureus* from heifer mammary secretions and from horn flies. *Journal of Dairy Science*, **82**(7), pp. 1581-1585.
- GREEN, M.J., BRADLEY, A.J., MEDLEY, G.F. and BROWNE, W.J., 2007. Cow, farm, and management factors during the dry period that determine the rate of clinical mastitis after calving. *Journal of Dairy Science*, **90**(8), pp. 3764-3776.
- GREEN, M.J., GREEN, L.E., MEDLEY, G.F., SCHUKKEN, Y.H. and BRADLEY, A.J., 2002. Influence of dry period bacterial intramammary infection on clinical mastitis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **85**(10), pp. 2589-2599.
- GRUET, P., MAINCENT, P., BERTHELOT, X. and KALTSATOS, V., 2001. Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review and perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **50**(3), pp. 245-259.
- HALASA, T., NIELEN, M., WHIST, A.C. and ØSTERÅS, O., 2009. Meta-analysis of dry cow management for dairy cattle. Part 2. Cure of existing intramammary infections. *Journal of Dairy Science*, **92**(7), pp. 3150-3157.
- HALASA, T., ØSTERÅS, O., HOGEVEEN, H., VAN WERVEN, T. and NIELEN, M., 2009. Meta-analysis of dry cow management for dairy cattle. Part 1. Protection against new intramammary infections. *Journal of Dairy Science*, **92**(7), pp. 3134-3149.
- HUIJPS, K., HOGEVEEN, H., LAM, T.J.G.M. and OUDE LANSINK, A.G.J.M., 2010. Costs and efficacy of management measures to improve udder health on Dutch dairy farms. *Journal of Dairy Science*, **93**(1), pp. 115-124.
- HUXLEY, J.N., GREEN, M.J., GREEN, L.E. and BRADLEY, A.J., 2002. Evaluation of the efficacy of an internal teat sealer during the dry period. *Journal of Dairy Science*, **85**(3), pp. 551-561.
- KELLY, A.L., TIERNAN, D., O'SULLIVAN, C. and JOYCE, P., 2000. Correlation between bovine milk somatic cell count and polymorphonuclear leukocyte level for samples of bulk milk and milk from individual cows. *Journal of Dairy Science*, **83**(2), pp. 300-304.
- LAM, T.J.G.M., OLDE RIEKERINK, R.G.M., SAMPIMON, O.C. and SMITH, H., 2009. Mastitis diagnostics and performance monitoring: a practical approach. *Irish Veterinary Journal*, **62**(Suppl 4), pp. 34-39.
- LAM, T.J.G.M., DE JONG, M.C.M., SCHUKKEN, Y.H. and BRAND, A., 1996. Mathematical modeling to estimate efficacy of postmilking teat disinfection in split-udder trials of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **79**(1), pp. 62-70.

- LESLIE, K.E., DUFFIELD, T.F., SCHUKKEN, Y.H. and LEBLANC, S.J., 2000. The influence of negative energy balance on udder health, *National Mastitis Council Regional Meeting Proceedings 2000*, pp. 25.
- MADOUASSE, A., BROWNE, W.J., HUXLEY, J.N., TONI, F., BRADLEY, A.J. and GREEN, M.J., 2012. Risk factors for a high somatic cell count at the first milk recording in a large sample of UK dairy herds. *Journal of Dairy Science*, **95**(4), pp. 1873-1884.
- NEWMAN, K.A., RAJALA-SCHULTZ, P.J., DEGRAVES, F.J. and LAKRITZ, J., 2010. Association of milk yield and infection status at dry-off with intramammary infections at subsequent calving. *Journal of Dairy Research*, **77**(01), pp. 99-106.
- NIELSEN, C., 2009. *Economic impact of mastitis in dairy cows*, Swedish University of Agricultural Sciences.
- O'BOYLE, N.J., GUTERBOCK, W.M. and SEARS, P.M., 2006. Comparing the use of systemic antibiotics with intramammary antibiotics in dry cow therapy, 239, ed. In: *NMC Annual Meeting Proceedings 2006*, pp. 238.
- PANTOJA, J.C.F., HULLAND, C. and RUEGG, P.L., 2009. Dynamics of somatic cell counts and intramammary infections across the dry period. *Preventive Veterinary Medicine*, **90**(1-2), pp. 43-54.
- PIEPERS, S., OPSOMER, G., SUPRÉ, K., DE KRUIF, A. and DE VliegHER, S., 2008. Het belang van mastitis bij melkveevaarzen. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, **78**, pp. 3-9.
- PILLAI, S.R., KUNZE, E., SORDILLO, L.M. and JAYARAO, B.M., 2001. Application of differential inflammatory cell count as a tool to monitor udder health. *Journal of Dairy Science*, **84**(6), pp. 1413-1420.
- RADOSTITS, O.M., GAY, C.C., HINCHCLIFF, K.W. and CONSTABLE, P.D., 2007. Diseases of the mammary gland. In: O.M. RADOSTITS, C.C. GAY, K.W. HINCHCLIFF and P.D. CONSTABLE, eds, *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*. 10 edn. Edinburgh: Saunders Elsevier, pp. 673-762.
- RAJALA-SCHULTZ, P.J., HOGAN, J.S. and SMITH, K.L., 2005. Short communication: association between milk yield at dry-off and probability of intramammary infections at calving. *Journal of Dairy Science*, **88**(2), pp. 577-579.
- REKSEN, O., SØLVERØD, L. and ØSTERÅS, O., 2008. Relationships between milk culture results and composite milk somatic cell counts in Norwegian dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, **91**(8), pp. 3102-3113.

- ROBERT, A., BAREILLE, N., ROUSSEL, P., POUTREL, B., HEUCHEL, V. and SEEGER, H., 2006. Interdependence of udder quarters for new intramammary infection during the dry period in cows submitted to selective antibiotic therapy. *Journal of Dairy Research*, **73**(03), pp. 345-352.
- SAMPIMON, O., BARKEMA, H.W., BERENDS, I., SOL, J. and LAM, T., 2009. Prevalence of intramammary infection in Dutch dairy herds. *Journal of Dairy Research*, **76**(02), pp. 129.
- SAMPIMON, O.C., ZADOKS, R.N., DE VliegHER, S., SUPRÉ, K., HAESBROUCK, F., BARKEMA, H.W., SOL, J. and LAM, T.J.G.M., 2009. Performance of API Staph ID 32 and Staph-Zym for identification of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine milk samples. *Veterinary Microbiology*, **136** (3-4), pp. 300-305.
- SARGEANT, J.M., LESLIE, K.E., SHIRLEY, J.E., PULKRABEK, B.J. and LIM, G.H., 2001. Sensitivity and specificity of somatic cell count and California Mastitis Test for identifying intramammary infection in early lactation. *Journal of Dairy Science*, **84**(9), pp. 2018-2024.
- SCHEPERS, A.J., LAM, T.J.G.M., SCHUKKEN, Y.H., WILMINK, J.B.M. and HANEKAMP, W.J.A., 1997. Estimation of variance components for somatic cell counts to determine thresholds for uninfected quarters. *Journal of Dairy Science*, **80**(8), pp. 1833-1840.
- SEARS, P.M., SMITH, B.S., ENGLISH, P.B., HERER, P.S. and GONZALEZ, R.N., 1990. Shedding pattern of *Staphylococcus aureus* from bovine intramammary infections. *Journal of Dairy Science*, **73**(10), pp. 2785-2789.
- SUPRÉ, K., HAESBROUCK, F., ZADOKS, R.N., VANEECHOUTTE, M., PIEPERS, S. and DE VliegHER, S., 2011. Some coagulase-negative Staphylococcus species affect udder health more than others. *Journal of Dairy Science*, **94**(5), pp. 2329-2340.
- SURIYASATHAPORN, W., HEUER, C., NOORDHUIZEN-STASSEN, E.N. and SCHUKKEN, Y.H., 2000. Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. *Veterinary Research*, **30**, pp. 397-412.
- SURIYASATHAPORN, W., DAEMEN, A.J.J.M., NOORDHUIZEN-STASSEN, E.N., DIELEMAN, S.J., NIELEN, M. and SCHUKKEN, Y.H., 1999. β -hydroxybutyrate levels in peripheral blood and ketone bodies supplemented in culture media affect the in vitro chemotaxis of bovine leukocytes. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **68**(2-4), pp. 177-186.
- UIERGEZONDHEIDSCENTRUM NEDERLAND, Handboek uiergezondheid. Beschikbaar: <http://www.handboekuiergezondheid.nl/>.
- VAN DEN BORNE, B.H.P., VERNOOIJ, J.C.M., LUPINDU, A.M., VAN SCHAİK, G., FRANKENA, K., LAM, T.J.G.M. and NIELEN, M., 2011. Relationship between somatic cell count status and subsequent clinical mastitis in Dutch dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, **102**(4), pp. 265-273.