

Abschlussbericht zum 15.02.2026 zum Vorhaben

# **Anwendung von Bakteriophagen in der Therapie von *Staphylococcus aureus* Mastitiden**

Registriernummer: 2760 3201 0001 358

**Zuwendungen für die Tätigkeiten Operationeller Gruppen im Rahmen der Europäischen Innovationspartnerschaft „Produktivität und Nachhaltigkeit in der Landwirtschaft“ (EIP Agri)**

Projektlaufzeit vom 29.06.2023 bis zum 15.02.2026

## **1. Kurzdarstellung (in Alltagssprache)**

### **1.1 Ausgangssituation und Bedarf**

Bovine Mastitiden zählen in modernen Milchviehherden nicht nur zu den wirtschaftlich bedeutendsten Erkrankungen und Abgangsursachen, die Mastitistherapie stellt auch die häufigste Anwendung von Antibiotika in der Milcherzeugung dar. Ca. 75 % der bei Milchkühen eingesetzten antibiotischen Behandlungen entfallen auf den Bereich der Mastitisbekämpfung. Zurzeit entstehen in Deutschland Kosten durch Mastitiden in Höhe von 1,4 Milliarden Euro jährlich durch direkte Behandlungskosten, zusätzlichen Arbeitsaufwand durch Behandlungen, Wartezeiten auf Milch, Milchverluste und frühzeitige Abgänge (DVG 2012). Mastitiden sind Entzündungen der Milchdrüsen, die als Folge bakterieller Infektionen auftreten. Zu diesen Mastitiserregern zählt *Staphylococcus (S.) aureus*, der auch eine besondere Rolle einnimmt. Er verursacht subklinische und klinische Mastitiden und Infektionen mit diesem Erreger können durch antibiotische Behandlungen nur unzureichend geheilt werden. Infektionen der betroffenen Euterviertel halten im Vergleich zu anderen Erregern durchschnittlich deutlich länger an. Besonders die antibiotische Therapie subklinischer *S. aureus*-Infektionen während der Laktation zeigt eine geringe Wirksamkeit. Der Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten, die eine antibiotische Therapie überflüssig machen, ist entsprechend hoch.

### **1.2 Projektziel und konkrete Aufgabenstellung**

Das Projekt dient der Weiterentwicklung wettbewerbsfähiger, ressourcenschonender und tierartgerechter Produktionssysteme in der konventionellen und ökologischen Tierhaltung. Es liefert dabei einen Beitrag im Bereich der Ressourcenschonung und der Verbesserung der Tiergesundheit und des Tierwohls gemäß der farm-to-fork-Strategie, und bildet thematisch

auch insbesondere die Entwicklung einer nachhaltigen und ressourcenschonenden Bioökonomie ab.

**- gemäß niedersächsischen thematischen Schwerpunkten:**

Ziel des Projektvorhabens ist die praktische Erprobung einer neuartigen Behandlungstechnik von Mastitiden unter Anwendung von Phagen. Phagen (Bakteriophagen) sind Viren, die ausschließlich Bakterien infizieren und diese durch Auflösung (Lyse) abtöten. Die Verwendung einer spezifischen Phagenkombination soll eine Antibiotikabehandlung beim Vorliegen von durch *S. aureus* hervorgerufenen Euterentzündungen reduzieren und die bakteriologische Heilungsrate solcher Infektionen verbessern. Die Anwendung von Phagen als Ersatz für eine antibiotische Behandlung dient der Ressourcenschonung durch Vermeidung von Antibiotikarückständen im Lebensmittel Milch und reduzierte Milchverluste durch wegfallende Wartezeiten nach Antibiotikagabe.

Da die Heilungsraten von Mastitiden, welche von *S. aureus* verursacht werden, nach antibiotischer Therapie oft nur unzureichend sind, dient dieses Projekt auch einer Verbesserung der Tiergesundheit, des Tierwohls sowie einer Verlängerung der Nutzungsdauer der Milchkühe, da sie gegebenenfalls nach einer Heilung durch eine Bakteriophagentherapie nicht mehr aufgrund der *S. aureus*-Infektion frühzeitig den Bestand verlassen müssen. Zudem wird einer weiteren Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen bei *S. aureus* gegengewirkt.

### **1.3 Mitglieder der OG**

- **Nr. 1:** Hochschule Hannover, Fakultät II Bioverfahrenstechnik, Prof. Dr. med. vet. habil. Volker Krömker, Heisterbergallee 10a, 30453 Hannover, Tel. 0511 9296 2205, E-Mail: [volker.kroemker@hs-hannover.de](mailto:volker.kroemker@hs-hannover.de)
- **Nr. 2:** PTC Phage Technology Center GmbH, Ansprechpartner: Dr. habil. Hansjörg Lehnerr, Siemensstraße 42, 59199 Bönen, Tel. 02383 919 174, E-Mail: [h.lehnerr@ptc-phage.com](mailto:h.lehnerr@ptc-phage.com)
- **Nr. 3:** Landwirtschaftsbetrieb Heinrich Kruse, Ansprechpartner: Heinrich Kruse, Eilvester Hauptstr. 25, 31535 Neustadt/Rbg. OT Eilvese, Tel. 05034 309, E-Mail: [H.Kruse-Eilvese@t-online.de](mailto:H.Kruse-Eilvese@t-online.de)
- **Nr. 4:** Vrieswoud KG, Ansprechpartner: Kees de Vries jr., Bahnhofstr. 22, 39264 Zerbst/Anhalt, Tel. 039246/360, E-Mail: [office@vrieswoud.de](mailto:office@vrieswoud.de)

### **1.4 Projektgebiet**

Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Sachsen-Anhalt.

### **1.5 Projektlaufzeit und Dauer**

Die Projektlaufzeit belief sich vom 29.06.2023 bis zum 15.08.2025, mit kostenneutraler Verlängerung bis zum 15.02.2026 (32 Monate).

## **1.6 Budget (Gesamtvolumen und Fördervolumen)**

Gesamtvolumen: 280.464,15 € (Vollfinanzierung). Es wurden 198.400,84€ abgerufen.

## **1.7 Ablauf des Vorhabens**

Die operationelle Gruppe (OG) setzte sich aus zwei Milchviehbetrieben (Landwirtschaftsbetrieb Heinrich Kruse, Vrieswoud KG), dem PTC Phage Technology Center (Bönen, Nordrhein-Westfalen) und der Arbeitsgruppe Mikrobiologie der Hochschule Hannover (HsH) zusammen.

Das Projekt wurde an verschiedenen Standorten durchgeführt. Die ersten 6 Monate der Laufzeit wurde das Projekt überwiegend durch die HsH (Niedersachsen) und die PTC Phage Technology Center GmbH (NRW) bearbeitet, wobei die Mitglieder der OG aus der Landwirtschaft begleitende und beratende Tätigkeiten ausführten. In den folgenden 18 Monaten der Projektlaufzeit wurden die Arbeiten überwiegend in den Stallungen der landwirtschaftlichen Mitglieder der OG (Niedersachsen, Sachsen-Anhalt) in Zusammenarbeit mit der HsH und im mikrobiologischen Labor der HsH ausgeführt (Niedersachsen), während die PTC eine beratende Funktion einnahm und nötige Anpassungen der Phagenkombination und der entsprechenden Matrix durchführte.

## **1.8 Zusammenfassung der Ergebnisse (in Deutsch und Englisch max. 200 Wörter, 1200 Zeichen)**

Im Rahmen des Projektes wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Bakteriophagenmischung in der lokalen Behandlung von *S. aureus* Infektionen der Milchdrüsen von Rindern untersucht. Zunächst wurde die Verträglichkeit der Phagenmischung in einer wässrigen Matrix bei Applikation in infizierte und nicht-infizierte Euterviertel untersucht. Die Untersuchung ergab keine Hinweise auf Unverträglichkeiten. *S. aureus* infizierte Euterviertel reagierten nach Gabe der Phagenlösung mit einer kurzfristigen Verstärkung der bestehenden Entzündungsreaktion, was sich durch eine Erhöhung der somatischen Zellzahl und durch milde klinische Mastitissymptome ausdrücken kann. Die Wirksamkeitsuntersuchung erfolgte in einem Feldversuch mit 23 infizierten Eutervierteln. Im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe wurden die Euterviertel der Versuchsgruppe 5 x im Abstand von 12 Stunden mit 5 ml des Testpräparates behandelt. Dabei wurde bei den unbehandelten Eutervierteln eine Spontanheilungsrate von 28,6% und bei den mit Bakteriophagen behandelten Eutervierteln eine Heilungsrate von 81,3% erreicht. Die Ergebnisse zeigen, dass das eingesetzte Therapeutikum aus verschiedenen Bakteriophagen signifikant höhere bakteriologische Heilungsraten als in der unbehandelten Kontrollgruppe erreicht. Die Ergebnisse weisen auf eine gute Wirksamkeit der Phagenmischung in der Therapie von *S. aureus* Mastitiden hin und

unterstreichen die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen im Rahmen einer multizentrischen Feldstudie.

As part of the project, the tolerability and efficacy of a bacteriophage mixture in the local treatment of *S. aureus* infections of the mammary glands of cattle was investigated. Firstly, the tolerability of the phage mixture in an aqueous matrix was investigated when applied to infected and non-infected udder quarters. The study revealed no evidence of intolerance. *S. aureus*-infected udder quarters reacted after administration of the phage solution with a short-term intensification of the existing inflammatory reaction, which can be expressed by an increase in the somatic cell count and mild clinical mastitis symptoms. The efficacy study was carried out in a field trial with 23 infected udder quarters. In comparison to the untreated control group, the udder quarters of the test group were treated 5 times at intervals of 12 hours with 5 ml of the test preparation. A spontaneous bacteriological cure rate of 28.6% was achieved in the untreated udder quarters and a cure rate of 81.3% in the udder quarters treated with bacteriophages. The results show that the therapeutic agent consisting of different bacteriophages achieved significantly higher bacteriological cure rates than in the untreated control group. The results indicate good efficacy of the phage mixture in the treatment of *S. aureus* mastitis and highlight the need of the conduction of a subsequent multicentre field study.

## **2. Eingehende Darstellung**

### **2.1 Verwendung der Zuwendung**

Die Zuwendung wurde antragsgemäß verwendet.

Aufgrund der verzögerten Genehmigung des Tierversuchsantrags in Sachsen-Anhalt, der damit verbundenen zeitlichen Verschiebungen sowie der Notwendigkeit zur Fertigstellung des wissenschaftlichen Ergebnisartikels wurde eine kostenneutrale Verlängerung der Projektlaufzeit bis zum 31.12.2025 (Abrechnungszeitraum bis 15.02.2026) beantragt und am 11.08.2025 genehmigt. Während der Verlängerungsphase wurden weiterführende statistische Analysen zur Praxistauglichkeit und Verträglichkeit der Phagenanwendung durchgeführt. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Untersuchung der Entwicklung der somatischen Zellzahl während der Behandlung.

### **2.1.1 Gegenüberstellung der Planung im Geschäftsplan und der tatsächlich durchgeführten und abgeschlossenen Teilschritte jeweils für ein OG-Mitglied und die Aufgaben im Rahmen der laufenden Zusammenarbeit einer OG**

#### **Hochschule Hannover**

Die HsH hat als wissenschaftlicher Projektpartner das Vorhaben koordiniert, war Schnittstelle für die Kommunikation zwischen allen OG Mitgliedern und führte die mikrobiologische Analytik im Labor und die Feldversuche bis hin zu der kontrollierten randomisierten Studie durch. Dabei war die HsH auch für die tiergesundheitliche Überwachung zuständig. Die Wirkung der Anwendung der von der PTC Phage Technology Center GmbH entwickelten Phagenkombination wurde durch die HsH zunächst *in vitro* unter Einbeziehung von klinischen *S. aureus* Isolaten der mitwirkenden Betriebe geprüft und die Wirksamkeit bestätigt. Die HsH übernahm zudem die Versuchsvorbereitung inkl. Antragstellung der Tierversuche, die Versuchsdurchführung und Versuchsbegleitung in den beiden landwirtschaftlichen Betrieben. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Behandlungstechnik konnte so unter Realbedingungen im praktischen Einsatz überprüft werden und die Praktikabilität in den Betriebsabläufen beschrieben und optimiert werden. Zur Analyse der Verträglichkeit wurden zunächst drei Milchkühe im Landwirtschaftsbetrieb Heinrich Kruse mit der relevanten Phagemischung intrazisternal behandelt und die Tier- und Eutergesundheit im folgenden Zeitraum dokumentiert. Die Verträglichkeit der Phagemischung konnte bestätigt werden, solange nur eine technisch unvermeidbare Kontamination der Phagenlösung mit Lipopolysacchariden (LPS) sichergestellt werden konnte. Zur Analyse der Wirksamkeit wurden Viertelgemelksproben vor und nach der Anwendung der Phagenkombination zytomikrobiologisch zur Beurteilung der bakteriologischen Heilung untersucht. Die HsH stellte dafür das mikrobiologische und veterinärmedizinische Fachwissen, das mikrobiologische Labor sowie das benötigte Personal für die mikrobiologischen Untersuchungen und die tiergesundheitliche tierärztliche Begleitung der Feldversuche zur Verfügung. Zusätzlich war die HsH für Publikation der erzielten Ergebnisse (anwendungsnahe Fachpresse, Tagungen/Kongresse, Fachzeitschriften) verantwortlich.

#### **PTC Phage Technology Center GmbH (PTC)**

Die PTC GmbH stellte als wissenschaftlicher Projektpartner die benötigte Phagenkombination in einer geeigneten Matrix zur Verfügung und optimierte diese, um die enthaltenen LPS-Konzentrationen möglichst gering zu halten. Des Weiteren begleitete die PTC ihren Einsatz kontinuierlich, um eine optimale Nutzung der Phagenkombination zu gewährleisten.

Die Expertise der PTC besteht in der Isolation und Charakterisierung von Bakteriophagen, sowie in der industriellen Herstellung von Bakteriophagen in den Mengen und der Reinheit,

die notwendig sind, um die Bakteriophagen in einem Tierversuch einzusetzen. Als Vorleistung zu diesem Antrag hatte die PTC Bakteriophagen spezifisch gegen *S. aureus* isoliert und in Zusammenarbeit mit der HsH deren Wirksamkeit gegen Mastitis-Isolate untersucht. Die PTC war somit in der Lage, eine Phagenkombination, bestehend aus fünf Einzelphagen zu produzieren, die eine Abdeckung von 96% (44/46) der untersuchten *S. aureus* Isolate aus deutschen Milchviehbetrieben erreichte. Aufbauend auf dieser Wirksamkeit und der ebenfalls untersuchten Stabilität der Bakteriophagen im Medium Vollmilch wurde nun diese Phagenkombination unter aktuellen Produktionsbedingungen auf Ihre Wirksamkeit gegen *S. aureus*-Mastitiden untersucht. Die PTC ist dabei weltweit die einzige Firma, die die entsprechende Phagenkombination herstellen kann.

### LandwirtInnen

Die Auswahl mehrerer Milchviehbetriebe sollte die unterschiedlichen Anforderungen an die Phagenkombination aufgrund der unterschiedlichen Erregerspektren widerspiegeln.

Die Milchviehbetriebe ermöglichten der HsH Versuche zur Wirksamkeitsprüfung der von der PTC zur Verfügung gestellten Phagenkombination und stellten die passenden Kühe zur Verfügung. Des Weiteren unterstützten die LandwirtInnen die HsH bei der versuchsbegleitenden Probenahme von Viertelgemelksproben und klinischen Untersuchungen. Zudem waren auch Erfahrungsberichte und Vorschläge zur Praktikabilitätsverbesserung seitens der Milchviehbetriebe erwünscht und erforderlich. Die Betriebe nutzten ihre Vernetzung, um Erfahrungen unter LandwirtInnen zu verbreiten (Arbeitskreise, Vorträge bei Veranstaltungen und Versammlungen).

### 2.1.2 Darstellung der wichtigsten finanziellen Positionen

Die einzelnen Ausgaben wurden mittels Beleglisten nachgewiesen. Die finanziellen Positionen zur Umsetzung des Projektes sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Auflistung der finanziellen Positionen**

Ausgaben Zusammenarbeit (Projektkoordination)	
	EUR (förderfähiger Betrag)
Personalausgaben	41.103,36
Öffentlichkeitsarbeit	
Reisekosten	2.022,37
Verwaltungskostenpauschalen	6.165,49
Summe	49.291,22
Ausgaben Hochschule Hannover (OG 1)	

Personalkosten	94.678,39
wiss. Studien, Untersuchungen, Analysen, Tests, Tierversuchserlaubnis, Versandkosten	16.874,36
Reisekosten	349,80
Verwaltungskostenpauschalen, Gemeinkostenpauschalen	14.201,77
Summe	126.104,32
Ausgaben PTC (OG 2)	
Personalkosten	
Reisekosten	
wiss. Studien, Untersuchungen, Analysen, Tests	14.826,46
Summe	14.826,46
Ausgaben LandwirtInnen (OG 3 und 4)	
Personalkosten	4.533,75
Reisekosten	34,80
Milchverlustkosten	2.930,22
Verwaltungskostenpauschalen, Gemeinkostenpauschalen	680,07
Summe	8.178,84

Einige Kosten sind geringer ausgefallen als veranschlagt. Projekttreffen wurden teilweise ressourcenschonend digital abgehalten. Es wurden weniger Mittel für Dienstreisen eingesetzt als veranschlagt. Die Öffentlichkeitsarbeit konnte ebenfalls kostenneutral digital und in Rahmen von Gastvorträgen sowie Workshops durchgeführt werden. Die veranschlagten Mittel für die Öffentlichkeitsarbeit wurden somit nicht verausgabt.

Auch die Personalkosten sind geringer ausgefallen als veranschlagt. Die Aufnahme der Projektstellen verzögerte sich leicht, da die erforderlichen internen Genehmigungen und vertraglichen Abstimmungen innerhalb der Hochschule noch abgeschlossen werden mussten. Alle Stellen konnten zu Dezember 2023 vollständig besetzt werden. Beide Stellen arbeiteten anschließend planmäßig bis Dezember 2024. Ab diesem Zeitpunkt kam es zu personellen Unterbrechungen aufgrund des krankheitsbedingten Ausfalls sowie der Schwangerschaft und des anschließenden Mutterschutzes der Projektkoordinatorin Frau Tellen. Während der Zeit des Mutterschutzes konnte aufgrund hochschulinterner Vorgaben keine Vertretung eingesetzt werden. In dieser Phase wurden wichtige Aufgaben wie Dienstreisen und organisatorische Tätigkeiten vom Projektleiter Herrn Prof. Krömker übernommen, in enger Abstimmung mit der

Förderstelle, sodass die Durchführung der Projektaktivitäten gesichert war. Nach Ablauf des Mutterschutzes konnte Frau Wente zu Juli 2025 als Projektkoordinatorin eingestellt werden. Aufgrund weiterer interner Abstimmungs- und Einstellungsprozesse innerhalb der Hochschule kam es jedoch noch zu einer kurzen Unterbrechung, bevor die Koordinationsstelle regulär zum Oktober 2025 wieder besetzt war. Durch diese zeitlich versetzten Einsätze entstanden vorübergehend geringere Personalkosten, die die erfolgreiche Durchführung der Projektaktivitäten jedoch nicht beeinträchtigten.

## **2.2 Detaillierte Erläuterung der Situation zu Projektbeginn**

### **2.2.1 Ausgangssituation**

Euterentzündungen (Mastitis) beim Milchrind gehören zu den wirtschaftlich bedeutendsten Erkrankungen und Abgangsursachen in modernen Milchviehbetrieben. Die Mastitistherapie erfordert folglich auch die häufigste Anwendung von Antibiotika in der Milcherzeugung. Mastitis ist eine Faktorenerkrankung, bei der die Infektion der Milchdrüse häufig durch Mikroorganismen erfolgt, die Auslöser des Entzündungsprozesses sind. Dabei spielt *S. aureus* als häufig vorkommender Erreger subklinischer und klinischer Mastitiden eine besondere Rolle. Der genannte Erreger bereitet in Milchviehbetrieben häufig dadurch Probleme, dass die Behandlung mit antibiotischen Substanzen aufgrund der besonderen Eigenschaften des Erregers häufiger misslingt als zum Erfolg führt. Die infizierten Euterviertel bleiben durchschnittlich für einen deutlich längeren Zeitraum infiziert, als es bei anderen Erregern der Fall ist. Besonders die antibiotische Behandlung subklinischer *S. aureus* Infektionen während der Laktation ist wenig erfolgversprechend, weshalb betroffene Tiere bis zum Trockenstellen unter Antibiotikagabe in der Regel als solche markiert und separat gemolken werden sollten, um eine Weiterverbreitung innerhalb der Herde zu vermeiden. Eine alternative Therapiemöglichkeit, die eine antibiotische Therapie unnötig macht, wäre somit gerade bei diesem grampositiven Erreger besonders angebracht. Unterstrichen wird dies durch die Antibiotikaresistenzen, die bei *S. aureus* häufiger als bei anderen Mastitiserregern auftreten.

#### *Hintergrund*

Die bovine Mastitis ist eine der wirtschaftlich bedeutendsten Erkrankungen in Milchviehbetrieben und einer der Hauptabgangsgründe von Kühen aus dem Betrieb. Durch eine effektive Prävention von intramammären Infektionen können Mastitiden verhindert und so Kosten und zusätzlicher Arbeitsaufwand durch Behandlungen, Wartezeiten, Milchverluste und frühzeitige Abgänge vermindert werden. Zurzeit entstehen in Deutschland Kosten durch Mastitiden in Höhe von 1,4 Milliarden Euro jährlich (DVG 2012). Zudem birgt jede Anwendung von Antibiotika das Risiko, die Resistenzentwicklung von Mikroorganismen weiter voranzutreiben. Antibiotikaresistenzen treten bei *S. aureus* häufiger auf als bei anderen

Mastitiserregern. Die Vermeidung von Mastitiden durch präventive Maßnahmen und damit einhergehend auch die Vermeidung von Antibiotikagaben ist deshalb besonders wichtig, um einer weiteren Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen bei *S. aureus* entgegenzuwirken.

Bakteriophagen sind die natürlichen Gegenspieler der Bakterien und kommen in der Natur in hoher Zahl überall dort vor, wo auch Bakterien anzutreffen sind (Clokier *et al.*, 2011). Da Bakteriophagen gezielt und mit hoher Spezifität Bakterien abtöten können, stellen sie eine Alternative zu Antibiotika dar, und eignen sich speziell auch zur Bekämpfung bereits antibiotika-resistenter Keime (Bragg *et al.*, 2014). Der Einsatz von Bakteriophagen in der Tiermedizin gilt als unbedenklich, sowohl für das behandelte Tier, als auch für den Menschen, der im Anschluss an eine Behandlung Tierprodukte konsumiert. Diese Annahme besteht, weil alle höheren Lebewesen tagtäglich mit Milliarden von Bakteriophagen in Kontakt kommen, ohne irgendwelche Reaktionen darauf zu zeigen (Goode *et al.*, 2003; Kennedy *et al.*, 1984; Bruttin und Brüssow, 2005; Sarker *et al.*, 2012). Standards für die Qualitätssicherung, die Effizienz und den sicheren Einsatz von Bakteriophagen als Medizinprodukt in der Veterinärmedizin werden aufgrund der großen Nachfrage durch die EMA in Form von Leitlinien zur Verfügung gestellt und regelmäßig aktualisiert (EMA, 2023).

In Milchverarbeitungsbetrieben haben Bakteriophagen einen schlechten Ruf, weil spezifische, an die Prozessbedingungen angepasste Bakteriophagen gegen Milchsäurebakterien die eingesetzten Starterkulturen beeinträchtigen können und so hohe ökonomische Schäden verursachen (Marco *et al.*, 2012). Die zur Bekämpfung von Mastitis eingesetzten Bakteriophagen gegen *S. aureus* stellen jedoch keine Gefahr für die Milchverarbeitung dar, da diese Bakteriophagen keine Aktivität gegen Milchsäurebakterien zeigen und bereits bei Temperaturen von unter 60°C inaktiviert werden.

In vorangegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Bakteriophagen auch gegen Biofilme aktiv sind (Alves *et al.*, 2014 und 2016). Biofilmbildung durch *S. aureus* ist ein möglicher Faktor in der Ätiologie von Mastitiden und erschwert möglicherweise die Behandlung der Infektionen mittels Antibiotika (Pedersen *et al.*, 2021). Dies ist ein weiterer Grund, der für den Einsatz von Bakteriophagen zur Behandlung von Mastitiden spricht.

Die Wirtsspezifität der Phagen kann hierbei zu Einschränkungen der Wirkspektren führen, da Phagen nicht zwingend gegenüber allen Stämmen einer Bakterienspezies wirksam sein müssen (Pantucek *et al.*, 1998). Aus diesem Grund war die Anwendung einer Kombination mehrerer Phagen in diesem Projekt zu bevorzugen.

## **2.2.2 Projektaufgabenstellung**

Der Lösungsansatz des geplanten Projektes „Anwendung von Bakteriophagen in der Therapie von *Staphylococcus aureus* Mastitiden“ war es, eine spezifische Phagenmischung auf ihre

Wirksamkeit bei der Behandlung von durch *S. aureus* hervorgerufenen (subklinischen) Mastitiden unter Praxisbedingungen auf landwirtschaftlichen Milchviehbetrieben zu untersuchen. Das Projekt sollte somit dazu beitragen, den Antibiotikaeinsatz in Milchviehbetrieben zu minimieren.

Im beantragten Projekt sollte zunächst die Wirksamkeit der Phagenkombination gegenüber einer definierten Zahl von *S. aureus* Stämmen *in vitro* untersucht werden, wobei die Einbindung der Phagen in eine für die spätere therapeutische Anwendung passende Matrix Berücksichtigung finden sollte. In einem zweiten Schritt sollte die Phagenlösung enthaltene Formulierung in infizierte Euterviertel eingebracht werden, um einen Überblick über die Verträglichkeit (und Wirksamkeit) zu generieren. In einem dritten Schritt sollten die therapeutische Wirksamkeit sowie die Praxistauglichkeit der Behandlungstechnik in einer klinischen Studie untersucht werden.

Die Wirkung der Phagen gegenüber den unterschiedlichen aus infizierten Milchdrüsen gewonnenen *S. aureus* Stämmen sollte evaluiert werden. Dazu sollten Viertelgemelksproben zytomikrobiologisch untersucht und bakteriologische Heilungsraten sowie Erreger-Reduktionsraten in der Praxis bestimmt werden. Parallel sollten die Antibiotikaresistenzraten der Isolate erfasst und bewertet werden.

Die innovative Therapieform sollte zu einer deutlichen Verminderung des Antibiotikaeinsatzes beitragen. Zudem stand eine Verbesserung der Tiergesundheit und des Tierwohls durch die beabsichtigte Verbesserung der Heilungsraten im Fokus. Der Arbeitsaufwand in den Betrieben sollte durch effektivere Behandlungsformen ebenfalls gesenkt werden. Die damit einhergehende Ressourcenschonung unterstützt niedersächsische bzw. europäische Betriebe bei der Sicherstellung ihrer Zukunftsfähigkeit. Die Ergebnisse sollten in anwendungsorientierter und wissenschaftlicher Literatur sowie auf Kongressen und im Rahmen von Seminaren vorgestellt und verbreitet werden.

## **2.3 Ergebnisse der OG in Bezug auf**

### **2.3.1 Wie wurde die Zusammenarbeit im Einzelnen gestaltet (ggf. Beispiele wie die Zusammenarbeit sowohl organisatorisch als auch praktisch erfolgt ist)?**

Im Rahmen des Projekts kam es zu einer engen Kooperation zwischen der Hochschule Hannover, dem PTC sowie den landwirtschaftlichen Betrieben der OG.

Die HsH koordinierte die Bearbeitung der verschiedenen Arbeitspakete und stellte die regelmäßige Absprache zwischen den OG-Mitgliedern sicher. Je nach Bedarf an technischer Ausstattung fanden die praktischen Versuche an unterschiedlichen Standorten statt. Mikrobiologische Versuche fanden in der Regel in den mikrobiologischen Laboratorien der HsH statt. Hierzu stellte die PTC die entsprechenden Phagenlösungen zur Verfügung und

beriet die HsH hierzu vor Ort. Die Mitarbeitenden der HsH besuchten die LandwirtInnen, um die Verträglichkeits- und Wirksamkeitsstudien in den Betrieben zu organisieren und durchzuführen. Die LandwirtInnen zeigten eine große Bereitschaft, den Mitarbeitenden der HsH optimale Bedingungen in ihren Betrieben für die Durchführung der Versuche zu ermöglichen.

Zur organisatorischen Abstimmung fanden halbjährliche Statustreffen unter Beteiligung aller OG-Mitglieder statt, die aufgrund der größeren Praktikabilität und Flexibilität im Online-Format durchgeführt wurden. Diese Meetings wurden dazu genutzt, sich über Versuchsplanung und -durchführung, Zwischenergebnisse und Projektfortschritt sowie über unvorhergesehene Problemstellungen auszutauschen und anstehende Arbeitsschritte abzustimmen. Ergänzend dazu wurden jährliche Präsenz-Projekttreffen, zu denen alle OG-Mitglieder eingeladen waren, organisiert (01.03.2024, 07.03.2025), die zur ausführlichen Ergebnispräsentation, Diskussion und weiteren strategischen Abstimmung genutzt wurden. Die beteiligten Betriebe nahmen, soweit es die betrieblichen Rahmenbedingungen zuließen, aktiv teil und nutzten diese Treffen zum gegenseitigen Austausch.

### **2.3.2 Was war der besondere Mehrwert bei der Durchführung des Projekts als OG?**

Die OG setzte sich aus jeweils einem in Niedersachsen (Landwirtschaftsbetrieb Heinrich Kruse) und einem in Sachsen-Anhalt ansässigen Milchviehbetrieb (Vrieswoud KG), dem PTC Phage Technology Center (Bönen, Nordrhein-Westfalen) und der Arbeitsgruppe Mikrobiologie der Hochschule Hannover (HsH) zusammen.

Die PTC mit Sitz in NRW verfügt über die benötigte einzigartige Expertise für die Phagenauswahl und -produktion und entwickelt eine geeignete Kombination aus Phagen. Die Wirksamkeit der Phagenkombination gegenüber den klinischen *S. aureus* Isolaten wurde durch die HsH und die PTC untersucht. Diese stellte der HsH die entsprechend angepasste Phagenkombination in einer geeigneten pyrogenfreien Matrix für weitere *in vitro* Versuche zur Wirksamkeit unter Einbeziehung des Mediums Rohmilch zur Verfügung.

In einem weiteren Schritt wurde die Mastitisbehandlung mit der Phagenkombination in den landwirtschaftlichen Betrieben (LandwirtInnen und HsH) erprobt und ihre Verträglichkeit, Wirksamkeit sowie die Auswirkungen auf die bakteriologische Heilungsrate untersucht. Die Behandlungsmethode wurde während der entsprechenden Arbeitspakete durch das Feedback des Landwirtes und die Überprüfung der Wirksamkeit seitens der HsH sowie durch die fachliche Unterstützung der PTC stetig verbessert. Neben der Wirksamkeit der Phagenkombination konnte somit hierbei die Praktikabilität der Behandlungsmethode im Fokus des Projektes stehen. Die tiergesundheitliche Entwicklung wurde durch die HsH begleitend geprüft.

Die praxistaugliche Anwendung beim Milcherzeuger wurde dadurch gewährleistet, dass die beteiligten LandwirtInnen von vornherein in die Entwicklung der Behandlungsmethode einbezogen wurden. Die Entwicklung und Erprobung der Phagenkombination unter realen Bedingungen war nur durch die Einbeziehung und Beteiligung aller Mitglieder der OG möglich. Ein Projekt mit einem so hohen Innovationsgrad im Grenzbereich zwischen landwirtschaftlicher Praxis, Tiermedizin, Mikrobiologie und Virologie ist nur durch interdisziplinäre Arbeit erfolgreich zu bearbeiten.

Die Gewährleistung reibungsloser Arbeitsabläufe im Milchviehbetrieb (LandwirtInnen) unter Erfüllung der technologischen und tiergesundheitlichen Rahmenbedingungen ist alleinig durch eine Bearbeitung im Verbund einer OG zu erreichen.

### **2.3.3 Ist eine weitere Zusammenarbeit der Mitglieder der OG nach Abschluss des geförderten Projekts vorgesehen?**

Zwischen den Mitgliedern der OG besteht weiterhin Kontakt. Die HsH und die LandwirtInnen haben bereits vor diesem Projekt zusammengearbeitet und streben eine weitere Zusammenarbeit in Folgeprojekten an. Die landwirtschaftlichen Betriebe nutzen den Kontakt zur HsH, um aktuelles Wissen zur Eutergesundheit zu erfragen. Eine weitere Zusammenarbeit zwischen der HSH und dem PTC ist bereits für mehrere weitere Projekte geplant und letztlich von Finanzierungszusagen abhängig. Es sollen auch weitergehende Fragestellungen wie die Weiterentwicklung der Einsatzmöglichkeiten durch Entwicklung weiterer spezifischer Phagenlösungen, die andere Erregerspektren abdecken, bearbeitet werden.

## **2.4 Ergebnisse des Innovationsprojektes**

### **2.4.1 Zielerreichung**

Im beantragten Projekt konnte die Wirksamkeit der Phagenkombination gegenüber einer definierten Zahl von *S. aureus* Stämmen *in vitro* bestätigt werden, wobei die Einbindung der Phagen in eine für die spätere therapeutische Anwendung passende Matrix Berücksichtigung fand. In einem zweiten Schritt wurde die Phagenlösung in infizierte Euterviertel eingebracht, um Daten zur Verträglichkeit zu generieren. Nach mehreren notwendigen Optimierungsschritten in der Produktion und Zusammensetzung der Matrix konnte die Verträglichkeit bestätigt werden. In einem dritten Schritt wurden die therapeutische Wirksamkeit sowie die Praxistauglichkeit der Behandlungstechnik in einer klinischen Studie untersucht. Dazu wurden Viertelgemelksproben zytomikrobiologisch untersucht und bakteriologische Heilungsraten in der Praxis bestimmt. Dabei hat sich die Wirksamkeit der Phagenlösung beim Vergleich der bakteriologischen Heilungsraten bestätigt. Mit Hilfe der Phagenlösung konnten bakteriologische Heilungsraten von 81,3 % in den behandelten

Eutervierteln erreicht werden, während die Heilungsrate der unbehandelten Kontrollviertel nur bei 28,6 % lag.

#### **2.4.2 Abweichungen zwischen Planung und Ergebnis**

Zeitliche Verzögerungen ergaben sich besonders im Arbeitspaket 4 durch die unvorhergesehene lange Bearbeitungsdauer des Tierversuchsantrags in Sachsen-Anhalt. LPS-Gehalte in der Phagenlösung führten zunächst zu Entzündungsreaktionen bei Anwendung im Tier (AP3, Verträglichkeitsstudie). Die PTC konnte durch Anpassung und Optimierung der Produktionsbedingungen den LPS-Gehalt auf ein akzeptables Niveau senken. Dennoch konnten alle Meilensteine fristgerecht erreicht werden.

#### **2.4.3 Projektverlauf**

Für ein zielgerichtetes Vorgehen waren im Rahmen des Projektes mehrere miteinander verknüpfte Arbeitspakete (AP) für die verschiedenen OG-Mitglieder A (HsH), B (PTC) und C (LandwirtInnen) geplant, die in enger Zusammenarbeit über eine Laufzeit von 24 Monaten ausgeführt wurden.

Nachdem der Tierversuchsantrag (AP A2) für den Betrieb Heinrich Kruse vom LAVES Niedersachsen genehmigt wurde, wurden die Arbeitspaket A1 (Analyse des Eutergesundheitsstatus und Spektrums der *S. aureus* Isolate sowie Wirksamkeitsprüfung der Phagenkombination), B1 (Prüfung und Modifikation der Phagenkombination) und C1 (Erfassung des Eutergesundheitsstatus und des *S. aureus* Stammspektrums) von allen OG-Mitgliedern bearbeitet und erfolgreich abgeschlossen. Dem Projektplan entsprechend wurden hochzellige Milchkühe beprobt und die Milchproben im Labor der Hochschule Hannover auf bestehende *S. aureus*-Infektionen untersucht. Die gewonnenen *S. aureus* Isolate wurden anschließend der PTC Phage GmbH zur Verfügung gestellt, die eine geeignete Phagenkombination erstellt hat. Die PTC GmbH testete im Rahmen von Laborversuchen verschiedene Phagencocktails *in vitro* auf ihre Wirksamkeit gegenüber den *S. aureus* Isolaten, um eine möglichst breite Abdeckung des vorhandenen Stammspektrums sicherzustellen. Die Wirksamkeit der Phagen gegenüber den *S. aureus* Stämmen des landwirtschaftlichen Betriebs Heinrich Kruse wurde anschließend im Medium Rohmilch labordiagnostisch an der Hochschule Hannover überprüft (Arbeitspaket B2). Die Phagenkombination ist wirksam gegenüber den *S. aureus*-Stämmen, welche aus der Milch der infizierten Versuchstiere isoliert wurden.

Erste Verträglichkeitsuntersuchungen (AP A3) im Betrieb von Heinrich Kruse zeigten eine Kontamination der Phagenlösung mit LPS. LPS sind Bestandteile der Außenhülle Gramnegativer Mikroorganismen und verursachten in den Milchdrüsen der Versuchstiere

umfängliche immunologische Reaktionen. Eine LPS freie Produktion von Bakteriophagen ist herausfordernd, da LPS in verschiedenen Bestandteilen von mikrobiellen Nährmedien vorkommen. Aufgrund der Reaktionen der Tiere auf die erste Behandlung mit der Phagenlösung wurde auf die zwei weiteren geplanten Behandlungen verzichtet. Nach mehreren Versuchen gelang es, Bakteriophagenlösungen mit sehr geringen LPS-Konzentrationen zu produzieren und diese zu einer erneuten Verträglichkeitsprüfung und zur ersten Wirksamkeitsuntersuchung (AP A4) zu verwenden. Dazu erhielten die Tiere 3x im Abstand von 12 Stunden die Phagenlösung in die Milchdrüse appliziert. Die Tiere zeigten keine Abwehrreaktionen bei der Applikation. Im Verlauf zeigten sich kein Fieber oder weitere Störungen des Allgemeinbefindens bei den Tieren. Zwei Tiere entwickelten leichte Flocken auf den behandelten Eutervierteln, was jedoch als Reaktion auf die Phagen erwartet wurde. Somit konnte die Verträglichkeit der Phagenlösung gezeigt werden (AP A3). Die Untersuchungen haben gezeigt, dass die Applikation von effektiven Bakteriophagen in den betroffenen Eutervierteln (die, die mit einem passenden *S. aureus*-Stamm infiziert sind) zu kurzzeitigen lokalen Reaktionen führen können (Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit, Bildung von wenigen feinen Flocken, lokale Gewebsreaktionen).

Nachdem der Tierversuchsantrag von der Veterinärbehörde Sachsen-Anhalt für die Versuche in der Vrieswoud KG genehmigt wurde, wurden die entsprechenden Untersuchungen (AP A1, B1 und C1) auch für diesen Betrieb schnellstmöglich bearbeitet. Diese Untersuchungen wurden vor der Genehmigung des Tierversuchsantrages nicht begonnen, damit im Fall einer Ablehnung oder weiterer Verzögerungen die Möglichkeit besteht, einen anderen Betrieb als zweiten Projektbetrieb in das Projekt aufzunehmen. Parallel zur Herstellung des Prüfpräparates erfolgte das Vorscreening im Milchviehbetrieb Vrieswood KG. Dazu wurden alle Milchkühe, die im Betrieb jemals positiv auf *S. aureus* Infektionen der Milchdrüse getestet worden waren und im Versuchszeitraum nicht abgehen oder in die Trockenperiode übergehen sollten und keine klinischen Erkrankungen aufwiesen, vor dem regulären maschinellen Milchentzug beprobt und erneut auf *S. aureus* Infektionen in den Milchdrüsen getestet. Von den untersuchten Tieren erfüllten 18 Tiere mit 23 infizierten Eutervierteln die genannten Kriterien. Die gewonnenen *S. aureus* Isolate wurden wieder zur PTC GmbH zur Entwicklung und *in vitro*-Testung einer wirksamen Phagenkombination übergeben, deren keimreduzierende Wirkung anschließend im Medium Rohmilch im Labor der HsH geprüft wurde. Anschließend fand die Verträglichkeitsprüfung (AP A3) und die Wirksamkeitsprüfung auf dem Betrieb Vrieswoud KG statt. Die Euterviertel wurden mit Hilfe einer computergenerierten Zufallsliste im Verhältnis 3 (Versuchsviertel) zu 1 (Kontrollviertel) der Versuchs- und Kontrollgruppe zugewiesen. 23 mit *S. aureus*-infizierte Euterviertel wurden randomisiert in eine Versuchsgruppe (17 Viertel) und eine Kontrollgruppe (6 Euterviertel) geteilt. Die Kontrollviertel blieben unbehandelt, wohingegen die Versuchsviertel 5x im Abstand

von 12 Stunden mit jeweils 5 mL der Phagenlösung intramammär behandelt wurden. Die Behandlung war gegenüber den Personen, die mit der klinischen Untersuchung betraut waren oder gegenüber den Personen, die die Labordiagnostik durchführten, geblendet. Die Tiere zeigten keine Abwehrreaktionen bei der Applikation. Störungen des Allgemeinbefindens traten nicht auf. Somit konnte die Verträglichkeit der Phagenlösung auch auf diesem Betrieb gezeigt werden (AP A3).

Die LandwirtInnen unterstützten die Durchführung der Verträglichkeits- und Wirksamkeitsstudien durch Unterstützung bei den nötigen Probenahmen von Viertelgemelksproben und der klinischen Untersuchung der Tiere. Die LandwirtInnen beurteilten während der Versuchsdurchführung die Praktikabilität der entwickelten Behandlungsmethode (AP C2).

Im Rahmen des Arbeitspakets D fanden halbjährliche Statustreffen mit allen Mitgliedern der OG wie oben beschrieben statt. Die Verbreitung der Projektinhalte und –ergebnisse in der Zielgruppe erfolgte durch Vorträge auf verschiedenen Fachveranstaltungen und Tagungen, Präsentation auf Workshops sowie durch eine Veröffentlichung eines wissenschaftlichen Papers in der Fachliteratur (siehe Abschnitt 2.8.).

Der Meilenstein 1 (M1) (nach 6 Monaten) wurde fristgerecht erreicht (Bestätigung des benötigten Wirtsspektrums der in einer geeigneten Matrix eingebetteten Phagenkombination im Medium Rohmilch im Laborstandard).

Der Meilenstein 2 (M2) (nach 12 Monaten) wurde fristgerecht erzielt (Verträglichkeitsstudie der Phagenkombination *in vivo*).

Der Meilenstein 3 (M3) (nach 24 Monaten) wurde fristgerecht erreicht (Wirksamkeitsstudie zur intramammären Wirkung der Phagenkombination bei *S. aureus* Mastitiden).

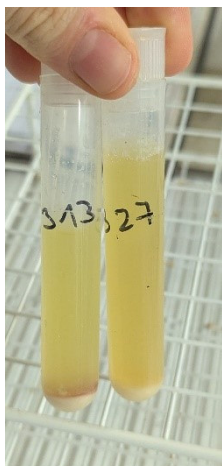


Abbildung 1



Abbildung 2

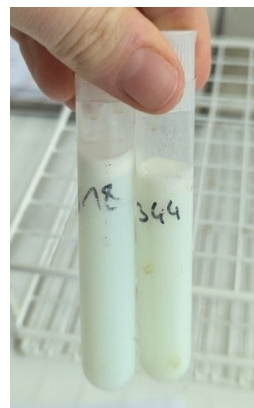


Abbildung 3

Abbildung 1, 2 und 3 zeigen Milchproben aus drei behandelten Eutervierteln von drei Tieren des landwirtschaftlichen Betriebs Vrieswoud KG. Die Proben wurden jeweils vor der Behandlung (linkes Probenröhrchen) und nach der dritten Applikation der Phagenlösung in die Milchdrüse (rechtes Probenröhrchen) entnommen. Das Euterviertel auf Bild 2 zeigte eine leichte, sichtbare Veränderung der Milch infolge der Behandlung, während das Sekret des Viertels auf Bild 3 unverändert blieb. Das Sekret der Euterviertel auf Bild 1 war sowohl vor als auch nach der Behandlung sichtbar verändert.

Im Rahmen der Projektverlängerung wurde die wissenschaftliche Publikation fertiggestellt. Ergänzend wurden bestätigende Laboruntersuchungen durchgeführt. Weiterführende statistische Auswertungen der somatischen Zellzahlen mittels linearer gemischter Modelle bestätigte, dass die Phagenlösung keinen signifikanten Effekt auf die somatische Zellzahl der behandelten Euterviertel hatte ( $P > 0.05$ ). Auch wenn wir nun in Vortragsveranstaltungen zur Mastitistherapie davon berichten, dass im ersten Feldversuch herausragende Heilungsraten erreicht wurden, ist eine anwendungsorientierte Publikation erst dann sinnvoll, wenn es ein entsprechendes Produkt auf dem Markt gibt. Davor muss noch eine größere Feldstudie angefertigt werden, für die wir aktuell Fördermittel beantragen.

#### **2.4.4 Beitrag des Ergebnisses zu förderpolitischen EIP-Themen**

Das Projekt hat in vielfältiger Weise Beiträge zu den förderpolitischen EIP-Themen geliefert.

Tiergesundheit und Tierwohl: Die Entwicklung einer Phagenbehandlung zur Bekämpfung von *S. aureus* Mastitiden verbessert die Eutergesundheit durch bessere bakteriologische Heilungsraten.

Antibiotikareduktion in der Tierhaltung: Die untersuchte Phagentherapie bietet einen innovativen Lösungsansatz, um den Antibiotikaeinsatz in der Mastitisbehandlung zu reduzieren, ohne dabei die Behandlungseffizienz zu gefährden. Dadurch wird auch der Entstehung von Antibiotikaresistenzen bei *S. aureus* entgegengewirkt.

Ressourcenschonung, Wirtschaftlichkeit und vereinfachte Arbeitsabläufe: Der Einsatz von Phagen als Alternative zu Antibiotika führt zur Vermeidung von Antibiotikarückständen in der Milch und reduziert Milchverluste durch wegfallende Wartezeiten. Dies unterstützt eine nachhaltige und effizientere Betriebsführung und sorgt für eine Vereinfachung der betrieblichen Abläufe.

Wettbewerbsfähigkeit: Die entwickelte Behandlungsstrategie entspricht regulatorischen Anforderungen sowie den Erwartungen von VerbraucherInnen. Betriebe können sich durch frühzeitige Implementierung alternativer Therapieansätze zukunftsorientiert positionieren.

#### **2.4.5 Nebenergebnisse**

Durch die Zusammenarbeit der unterschiedlichen OG Mitglieder wurden während des gesamten Projektverlaufs mehrere aktuelle Detailfragen thematisiert, die in einzelnen Teilprojekten beantwortet wurden. Die Ergebnisse der Teilprojekte wurden der interessierten Öffentlichkeit regelmäßig über verschiedene Kanäle mitgeteilt und sie haben den Projektablauf beeinflusst. Dazu gehört zum Beispiel die Erkenntnis, wie der Phagenherstellungsprozess gestaltet werden muss, um Phagenlösungen herzustellen, dass LPS keine klinischen Erkrankungen bei den Tieren auslösen können. Diese Voraussetzung ist elementar für einen Wirkungserfolg. Diese Untersuchungen haben auch gleichzeitig geholfen, die tolerierbare Konzentration von LPS in der Phagenlösung festzustellen.

#### **2.4.6 Arbeiten, die zu keiner Lösung/zu keinem Ergebnis geführt haben**

Während der Projektlaufzeit gab es keine Arbeiten, die zu keinem Ergebnis geführt haben.

#### **2.4.7 Mögliche weitere Verwendung von Investitionsgütern**

Es wurden keine Investitionsgüter angeschafft.

### **2.5 Nutzen der Ergebnisse für die Praxis**

#### **Sind verwertbare/nutzbare Empfehlungen, Produkte, Verfahren oder Technologien entstanden?**

Im Projekt wurde eine Reihe von Erkenntnissen und Erfahrungen gewonnen, welche zeigen, dass die Anwendung einer passenden *S. aureus* Phagenkombination subklinisch und klinisch erkrankte und mit *S. aureus* infizierte Euterviertel zur bakteriologischen Ausheilung bringen kann. Dabei unterscheidet sich die Heilungsrate der mit Phagen behandelten Euterviertel signifikant von der der unbehandelten Kontrollen. Die im Versuch durch die Phagenapplikation erzielten bakteriologischen Heilungsraten sind deutlich höher als publizierte Heilungsrate von *S. aureus* Infektionen nach antibiotischer Therapie in der Laktation. Im nächsten Schritt müssen diese positiven Ergebnisse im Rahmen einer größeren multizentrischen Studie verifiziert werden. Danach könnte der Zulassungsprozess zum Arzneimittel beginnen.

### **2.6 (Geplante) Verwertung und Nutzung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse wurden und werden von allen Mitgliedern der OG systematisch an die gesamte interessierte Öffentlichkeit kommuniziert. Durch die umfängliche Verbreitung ist davon auszugehen, dass immer mehr Menschen von der Möglichkeit der Therapie mit spezifischen

Phagen erfahren und sich durch das steigende Interesse weitere Forschungsmöglichkeiten ergeben. So wird ein wichtiger Beitrag zur Weiterentwicklung des Konzeptes und somit zur Verringerung des Antibiotikaeinsatzes geleistet.

## **2.7 Wirtschaftliche und wissenschaftliche Anschlussfähigkeit**

### **Gibt es weitergehende (wissenschaftliche) Fragestellungen aus den Projektergebnissen, die zukünftig zu bearbeiten sind?**

Das durchgeführte Projekt ist das erste weltweit beschriebene Projekt mit einem erfolgreichen Einsatz von *S. aureus* Bakteriophagen in der Bekämpfung von *S. aureus* Mastitiden. Die Ergebnisse zeigen, dass eine topische Phagentherapie in der Bekämpfung bakterieller Erkrankungen sehr wirksam sein kann. Entsprechend werden sich Folgeuntersuchungen – falls sie eine Förderung erhalten – mit anderen Infektionen beschäftigen und auch die Anwendung von Phagen zur Vorbeuge von Infektionen zum Ziel haben. Hinzu kommen Detailfragen zur weiteren Verbesserung der praktischen Anwendbarkeit, der Vermeidung iatrogener Infektionen bei der Applikation sowie der Wirksamkeit. Dringlich ist die Durchführung weiterer Wirksamkeitsstudien in einer größeren Anzahl von Betrieben mit unterschiedlichen *S. aureus* Stämmen. Zudem ermöglicht die im Rahmen dieses Projektes bestätigte Wirksamkeit der Phagentherapie in der Mastitisbekämpfung auch die Ausweitung auf andere Krankheitsbereiche und/oder Erreger.

## **2.8 Kommunikations- und Disseminationskonzept:**

Über den Kenntnisstand sowie über die Chancen und Risiken der Nutzung von Bakteriophagen in der Mastitisbekämpfung beim Rind wurde im Rahmen von 12x Vorträgen in verschiedenen Ländern sowie bei 8 niedersächsischen Workshops für LandwirtInnen zur Antibiotikaminimierung referiert. Beim europäischen Buiatrikkongress in Nantes (Mai 2025) wurden die Ergebnisse RindertierärztInnen und MastitisspezialistInnen aus Europa erstmalig zugänglich gemacht.

<b>Jahr</b>	<b>Titel und ReferentIn</b>	<b>Veranstaltung/Ort</b>
2024	Übertragung von <i>S. aureus</i> über das Zitzengummi (Muriel Schulze)	Vortrag Mastitismittag Hochschule Hannover
2024	Von Kühen und Bakteriophagen (Hansjörg Lehnherr)	Vortrag Mastitismittag Hochschule Hannover
2024	Reduktion des Antibiotikaeinsatzes in der niedersächsischen Milchwirtschaft (Volker Krömker)	Workshop Antibiotikareduktion in der Milchviehhaltung

2024	Virulenzfaktoren von Mastitiserregern und andere Einflussfaktoren auf die bakteriologische Heilung von Mastitiden beim Rind (Volker Krömker)	Vortrag Tierärztetagung Bayerisch Schwaben 2024, Kloster Irsee
2024	Reduktion des Antibiotika-Einsatzes in der Milchviehhaltung (Volker Krömker)	Vortrag Rindergesundheitstag Ulm
2025	<i>S. aureus</i> Bekämpfung in Milchviehbetrieben (Volker Krömker)	Tumpeseminar, Ptuj Slowenien
2025	Targeted Mastitis Therapy (Volker Krömker)	eMastitis Konferenz Warschau, Polen
2025	Nachhaltige Eutergesundheitsoptimierung (Volker Krömker)	Tierwohl Fokusbetriebe, Minden, Deutschland
2025	Optimierte Mastitistherapie (Volker Krömker)	Stendaler Symposium, Deutschland
2025	Next centuries mastitis treatment (Volker Krömker)	European Mastitis Panel, EBC Congress Nantes, Frankreich
2025	Reduced antibiotic use through effective mastitis control	Poznan University On farm course, Poland
2026 (geplant)	Therapie von intramammären <i>S. aureus</i> Infektionen mit einem Phagenscocktail	11. Mastitisnachmittag, Hannover

## Publikationen

Krömker, Volker, Stefanie Leimbach, Anne Tellen, Nicole Wente, Janina Schmidt, Hansjörg Lehnherr, and Franziska Nankemann. 2026. "Randomized, Negative-Controlled Pilot Study on the Treatment of Intramammary *Staphylococcus aureus* Infections in Dairy Cows with a Bacteriophage Cocktail." *Antibiotics* 15 (1). <https://doi.org/10.25968/opus-3812>.

## Literaturverzeichnis

Alves, D. R. *et al.* (2014) 'Combined use of bacteriophage K and a novel bacteriophage to reduce *Staphylococcus aureus* biofilm formation', *Applied and Environmental Microbiology*, 80(21), pp. 6694–6703. doi: 10.1128/AEM.01789-14.

Alves, D. R. *et al.* (2016) 'A novel bacteriophage cocktail reduces and disperses *Pseudomonas aeruginosa* biofilms under static and flow conditions', *Microbial Biotechnology*, 9(1), pp. 61–74. doi: 10.1111/1751-7915.12316.

Bragg, R. *et al.* (2014) 'Bacteriophages as potential treatment option for antibiotic resistant bacteria.', *Advances in experimental medicine and biology*. United States, 807, pp. 97–110. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0\_7.

Bruttin, A. and Brüssow, H. (2005) 'Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy.', *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(7), pp. 2874–8. doi: 10.1128/AAC.49.7.2874-2878.2005.

Clokic, M. R. J. *et al.* (2011) 'Phages in nature', *Bacteriophage*, 1(1), pp. 31–45. doi: 10.4161/bact.1.1.14942.

DVG (Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft) 2012. Leitlinien zur Bekämpfung der Mastitis des Rindes als Bestandsproblem. 5th ed. Verl. der Dt. Veterinärmed. Ges., Gießen, Germany.

EMA (2023): Guideline on quality, safety and efficacy of veterinary medicinal products specifically designed for phage therapy.

Goode, D., Allen, V. M. and Barrow, P. A. (2003) 'Reduction of experimental Salmonella and Campylobacter contamination of chicken skin by application of lytic bacteriophages', *Applied and Environmental Microbiology*, 69(8), pp. 5032–5036. doi: 10.1128/AEM.69.8.5032-5036.2003.

Kennedy, J. E., Oblinger, J. L. and Bitton, G. (1984) 'Recovery of Coliphages from Chicken, Pork Sausage and Delicatessen Meats', *J Food Protection*, 47, pp. 623–626. doi: 10.4315/0362-028X-47.8.623.

Marcó, M. B., Moineau, S. and Quiberoni, A. (2012) 'Bacteriophages and dairy fermentations.', *Bacteriophage*, 2(3), pp. 149–158. doi: 10.4161/bact.21868.

Pantůček, R. *et al.* (1998) 'The polyvalent staphylococcal phage  $\phi$ 812: Its host-range mutants and related phages', *Virology*, 246(2), pp. 241–252. doi: 10.1006/viro.1998.9203.

Pedersen RR, Krömker V, Bjarnsholt T, Dahl-Pedersen K, Buhl R, Jørgensen E. Biofilm Research in Bovine Mastitis. *Front Vet Sci.* 2021 May 7;8:656810. doi: 10.3389/fvets.2021.656810. PMID: 34026893; PMCID: PMC8138050.

Sarker, S. A. *et al.* (2012) 'Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh.', *Virology*. United States, 434(2), pp. 222–232. doi: 10.1016/j.virol.2012.09.002.

29.01.2026

