

Yversundhed og behandling af mastitis

”Yversundhed i Top gennem bedre behandlingsstrategier”

Michael Farre, Seges Husdyrinnovation

Line Svennesen, Københavns Universitet

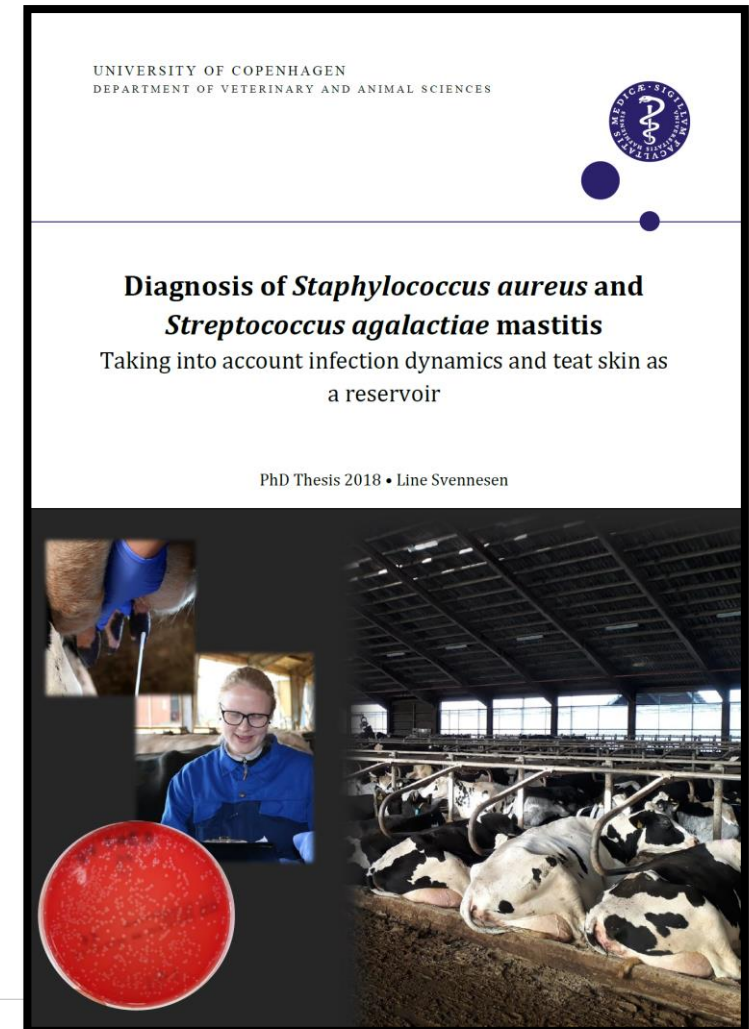
Sønderjysk Kvægpraksis den 1. oktober 2020

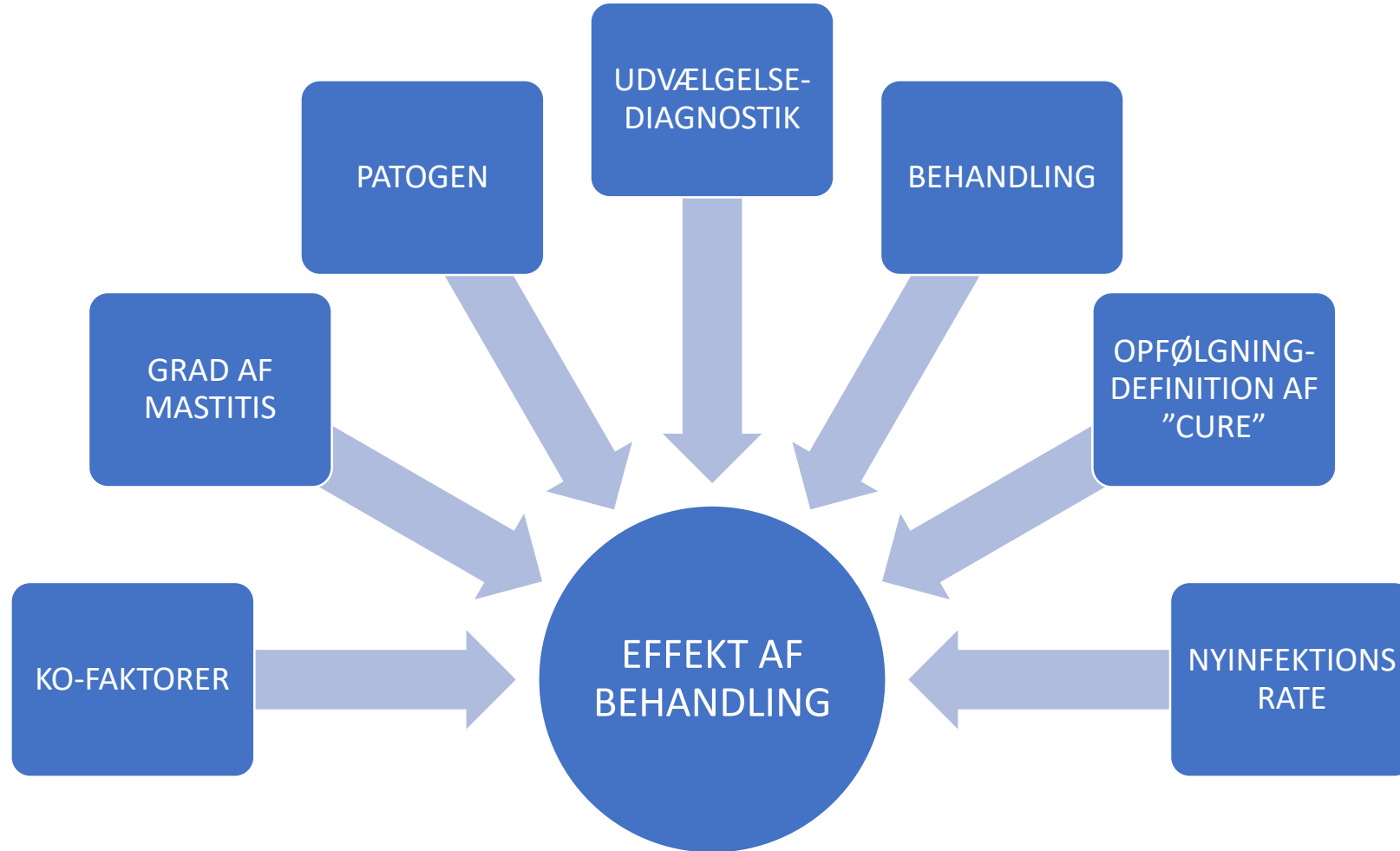
STØTTET AF

Mælkeafgiftsfonden

Præsentation - Line

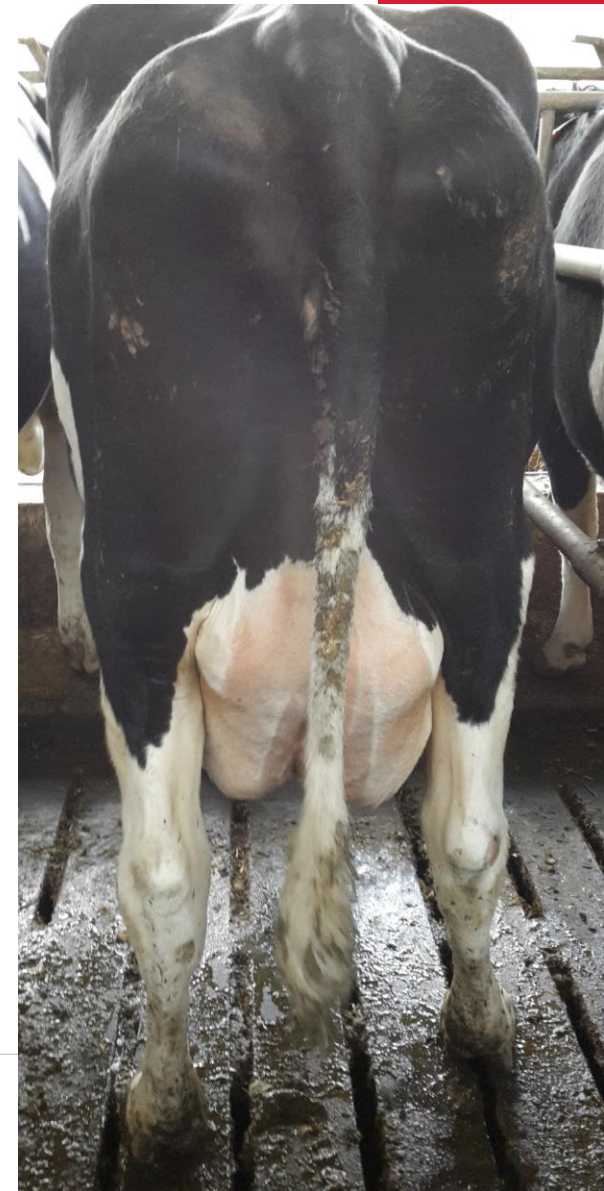
- Uddannet dyrlæge
- Phd om diagnostik af smitsom mastitis
- Post doc ved Københavns Universitet
- Projekt “Yversundhed i top” – arbejdsplan vedr. behandling af mastitis
- Strategi for behandling af klinisk mastitis





Ko-faktorer

- Alder: yngre → højere cure
- DEK: tidlig laktation → højere cure
- Mastitis-historik: første tilfælde → højere cure
 - ≥ 3 tilfælde i laktation = uhelbredelig (Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011)
- Celletal: lavere SCC → højere cure
 - $\geq 3 \times \text{SCC} > 700.000$ = uhelbredelig (Østerås, 2006)
- Ydelse: højere ydelse → lavere cure



Grad af mastitis

- 1) **Mild:** ændringer i mælkens udseende
- 2) **Moderat:** ændringer i mælkens udseende + inflammationstegn (fx. hævelse, varme, ømhed)

Ingen risiko ved at vente 24 timer med antibiotose
(Wagner et al., 2007; Vasquez, 2017)

- 1) **Svær:** ændringer i mælkens udseende + generelle sygdomstegn (almen påvirkning fx. Feber)

Risiko for bakteriæmi – behandles parenteralt (Wenz et al. 2011)

Højere cure rate ved svær grad af mastitis (self-cure?)
(Oliveira et al., 2013)



Patogen

- *Staph. aureus* < alle andre
- Gram negativ eller no growth > Gram + : [Self-cure? Anvendt antibiotikum?](#)
- β -laktamase negativ > β -laktamase positiv
- Minor pathogens > Major pathogens
- Cure falder med stigende CFU (Ziesch et al. 2016)

Table 1: M. Ziesch and V. Krömker, 2016

Pathogen-related factor	Species/genus of pathogen cultured in pre-treatment sample		
		Significantly lower BC for cases caused by <i>S. aureus</i> than other pathogens	7, 13, 19
		Significantly higher BC for β -lactamase-negative <i>S. aureus</i> strains than for β -lactamase-positive <i>S. aureus</i> strains	11, 14, 20
		Significantly higher BC for <i>Sc. uberis</i> than <i>S. aureus</i> , <i>Sc. dysgalactiae</i> or multiple pathogens	12
		Significantly higher BC for CNS than <i>S. aureus</i>	22
		Significantly higher BC for minor pathogens than major pathogens	16, 17
		Significantly higher BC for coliform bacteria (especially <i>E. coli</i>) than environmental streptococci or mixed infections	23
		Higher BC for <i>E. coli</i> than for <i>Enterobacter cloacae</i> , lowest BC for <i>Klebsiella</i> spp. (without indication of significance)	24
		Significantly higher BC for cases no pathogen or gram-negative pathogens were cultured than cases caused by gram-positive or other pathogens	21
		Tendency for higher BC in culture-negative cases than in culture-positive cases	15

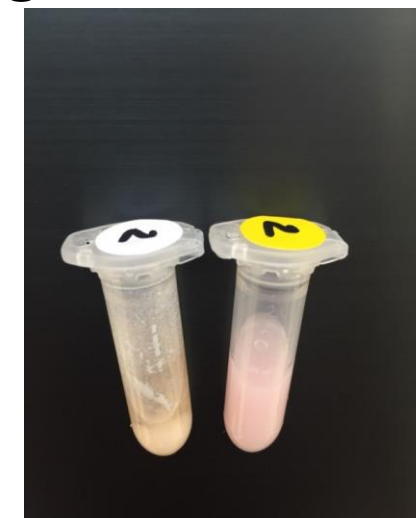


Diagnostik

- PCR: I princippet hurtigt svar, men ikke i praksis
- BU: 1-2 døgn, varierende kvalitet?
- On-farm culture: Kan i nogle tilfælde give et hurtigt og brugbart svar
- On-farm test: hurtig (12-14 timer) G+/G-/no-growth



Variierende sensitivitet og specificitet



https://www.quidee.de/product_info.php?products_id=136&language=en



Behandling

Nordic guidelines for mastitis treatment, 2011



Gram-positive bacteria, β -lactamas-

First choice	Treatment with Penicillin G.*
Second choice	Only supportive therapy, no antibiotics.

Gram-positive bacteria, β -lactamas+

First choice	Only supportive therapy, no antibiotics.
Second choice	Treatment with a β -lactamase resistant antibiotic.*, **

Gram-negative bacteria (*E. coli*)

First choice	Only supportive therapy, no antibiotics.
Second choice	Treatment with an antibiotic effective against gram-negative bacteria.*

Gram-negative bacteria (*Klebsiella spp.*)

First choice	Treatment with med Quinolones.*
Second choice	Treatment with Trimetoprim Sulfa.*

* Supportive treatment should be added.

** Only in case of severe animal welfare conditions

Treatment length

<i>S. aureus</i> *** and <i>Str. uberis</i>	5 days
Other gram-positive bacteria	4 - 5 days according to severity and herd.

*** If the clinical symptoms in the udder are considered better but not cured after 5 days, the treatment could be extended for another 1 - 2 days..

Klebsiella spp. 3 days

Other gram-negative bacteria 3 days

No growth Stop the antibiotic treatment

Remark: If the animal does not respond to the chosen treatment despite correct antibiotic and dose and protocol, the diagnosis should be confirmed at a certified mastitis laboratory as soon as possible.



Behandling - IMM

- Høj koncentration i mælk
- Hurtig effekt (i mælk)
- Lavere dosis end ved systemisk behandling
- Undgår irritation ved IM administration
- Risiko for at tilføre bakterier via tupe i pattekanal hvis ikke aseptisk administration
- Når ikke dybt i yvervæv og blodbane

Table 1: Where to target antimicrobial therapy in clinical mastitis due to different pathogens (Erskine 2003)

	Milk/ducts	Udder tissue	Cow
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	---	---
Other streptococci	+++	+	---
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+++	---
Coagulase-negative staphylococci	+++	---	---
<i>Arcanobacterium pyogenes</i> (summer mastitis)	---	++	+++
Coliforms	+	--	+++

(Pyörälä, 2009)

Behandling – IM eller IMM?

- IMM er bedre end IM for behandling af Streptococci (Erskine et al., 1996)
- Kun ved *Staph. aureus* mastitis er der en klar fordel ved systemisk behandling frem for lokal behandling (Taponen et al., 2003; (Barkema et al., 2006))
- Der er ikke forskel i “cure rate” mellem IMM og IM behandling af klinisk mastitis (Sandgren et al., 2008; Kalmus et al., 2014)
- IM øger ikke sandsynlighed for helbredelse i forhold til IMM (Krömker et al., 2017)



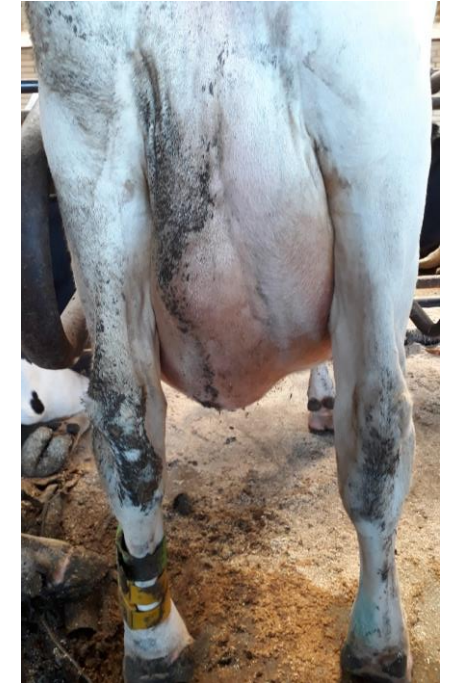
Behandling – længde

Table 2. Estimated probabilities of bacteriological cure by pathogen and duration of intramammary treatment used for treatment of clinical mastitis occurring in primiparous and multiparous cows

Etiology of clinical mastitis	Treatment duration (d)	Bacteriological cure (%)		Source
		Primiparous	Multiparous	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0.05	0.00	Gillespie et al., 2002; Deluyker et al., 2005; Oliver et al., 2004b
	2	0.15	0.10	
	5	0.25	0.20	
	8	0.40	0.35	
Environmental streptococci	0	0.30	0.25	Morin et al., 1998; Deluyker et al., 2005; Hoe and Ruegg, 2005; McDougall et al., 2007
	2	0.60	0.55	
	5	0.70	0.65	
	8	0.80	0.75	
CNS	0	0.60	0.55	Oliver et al., 2004b; Hoe and Ruegg, 2005; McDougall et al., 2007; van den Borne et al., 2010
	2	0.75	0.70	
	5	0.80	0.75	
	8	0.85	0.80	
<i>Escherichia coli</i>	0	0.80	0.75	Wilson et al., 1999; McDougall et al., 2007; Bradley and Green, 2009; van den Borne et al., 2010; Suojala et al., 2010.
	2	0.90	0.85	
	5	0.90	0.85	
	8	0.90	0.85	
<i>Klebsiella</i> spp.	0	0.40	0.35	Smith et al., 1985; Pyörälä and Pyörälä, 1998; Roberson et al., 2004; Hoe and Ruegg, 2005
	2	0.50	0.45	
	5	0.50	0.45	
	8	0.50	0.45	
No growth	0	0.95	0.90	Roberson et al., 2004; Pinzón-Sánchez, 2010.
	2	0.95	0.90	
	5	0.95	0.90	
	8	0.95	0.90	

Helbredelse/Cure

- **Bakteriologisk helbredelse**
- Cytologisk helbredelse
- Klinisk helbredelse
- SCC niveau tilbage til udgangspunkt
- Kombination af ovenstående



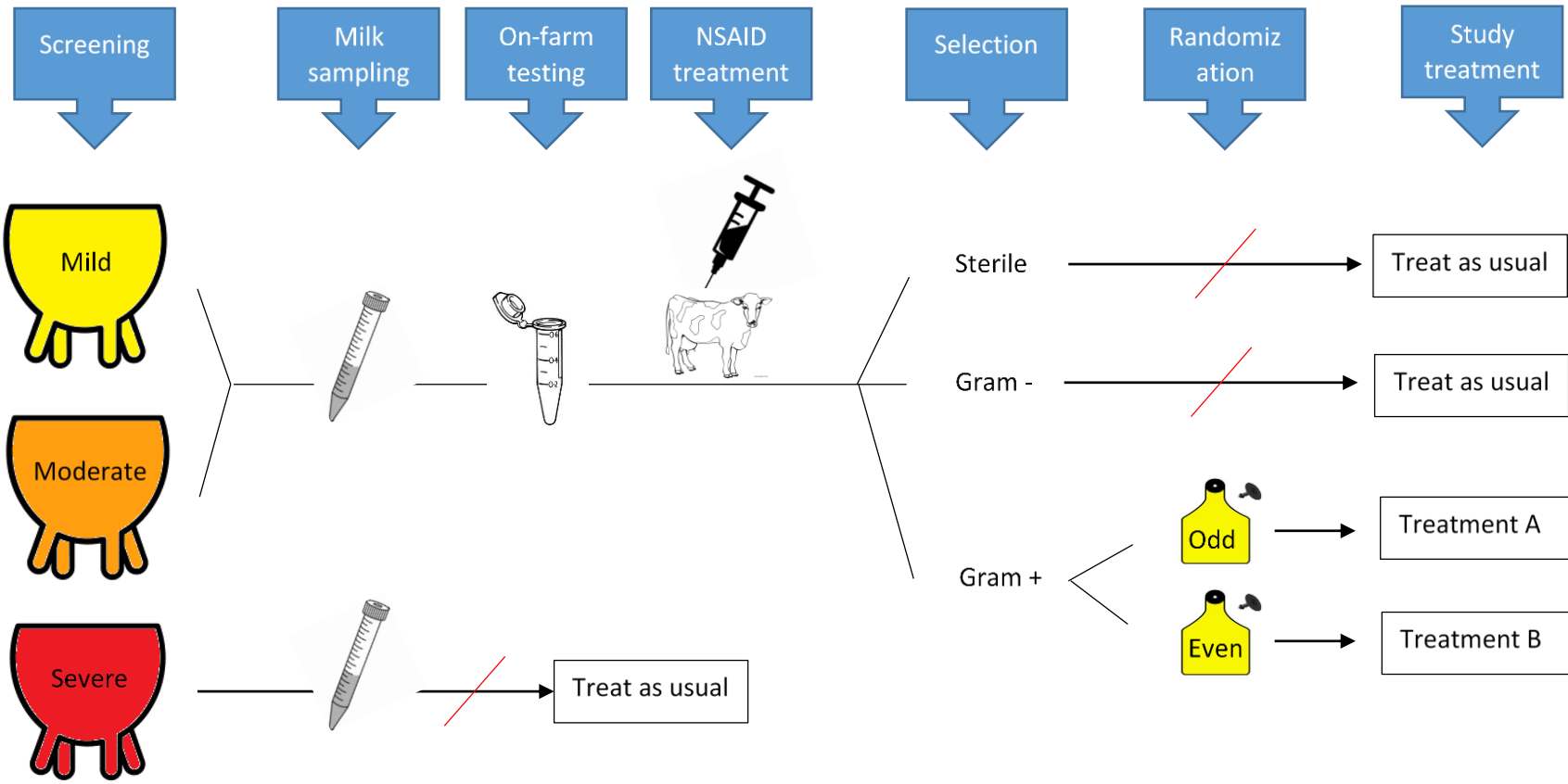
Nyinfektionsrate (NIR)

- Svært at skelne en mislykket behandling fra en ny infektion uden detaljeret viden om det involverede patogen

Studie/afprøvning i besætninger

- **Demonstrere at lokal behandling *ikke er værre end* systemisk + lokal behandling i forhold til helbredelse af mild og moderat klinisk mastitis med penicillin-præparater (Non-inferior studium)**
- Cases til behandling:
 - Udvælges baseret på kliniske tegn (mild-moderat) og af malkepersonale
 - On-farm test for at differentiere mellem G+ og G-, kun behandling af G+
- Randomiseret behandling (agens vurderes historisk på sterilt udtaget kirtelprøve)
 - IM+IMM (3d)+NSAID (1d)
 - IMM (3d)+NSAID (1d)
 - Penicillin procain (IMM) + penthamathydroiodid (IM) + ketoprofen








Milking




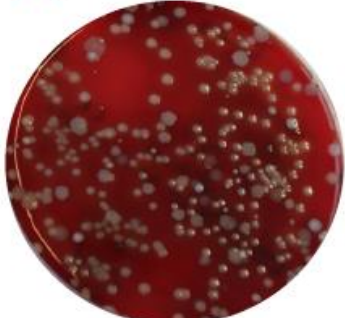
After milking

14-24 h after on-farm test

Nr.	Dato	Ko nr.	Kirtel	Mastitis grad	Prøve udtaget	OF test start	OF test slut	OF test resultat	Behandling*	Mastitis grad Dag 4
31				1 2 3				0 - +		0 1 2 3
32				1 2 3				0 - +		0 1 2 3
33				1 2 3				0 - +		0 1 2 3
34				1 2 3				0 - +		0 1 2 3
35				1 2 3				0 - +		0 1 2 3
36				1 2 3				0 - +		0 1 2 3
37				1 2 3				0 - +		0 1 2 3
38				1 2 3				0 - +		0 1 2 3
39				1 2 3				0 - +		0 1 2 3
40				1 2 3				0 - +		0 1 2 3

Sådan tager vi en mælkeprøve

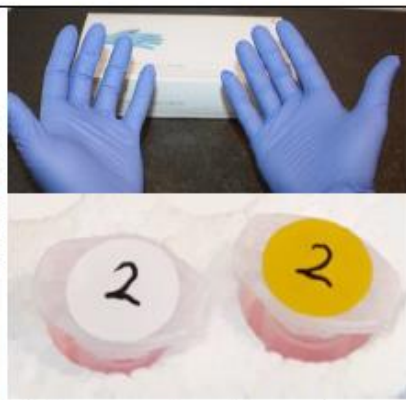
<p>Udstyr:</p> <ul style="list-style-type: none">- Handsker- Glas- Vat- alkohol	
<p>1) Tag nye handsker på</p>	
<p>2) Desinficer pattespidsen:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Put alkohol på et stykke vat➤ Rengør pattespidsen indtil vattet er helt rent når du fjerner det fra pattespidsen	

<p>3) Malk ud:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Mindst 3 stråler på gulvet	
<p>4) Tag mælkeprøven:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Skru låget af og gem det i hånden uden at røre indersiden➤ Tag mælkeprøven mens glasset vinkles i 45° og holdes 20 cm fra patten➤ Opsaml 5 ml mælk	
<p>VIGTIGT: sæt prøven i køleskab (5°C) indtil on-farm test</p>	
 <p>Godt arbejde ☺</p>	 <p>Forurening ☹</p>

Vejledning til MastDecide On-farm test



1) Klargør mælkeprøve, pipette, HVID og GUL rør, tusch, stativ til prøver



2) Tag rene handsker på
3) Skriv nummer på rørene
4) Åbn rørene



5) Vend mælkeprøven et par gange og tag låget af uden at røre indersiden af låg eller glas



6) Fyld pipetten (0,1 ml) uden at røre prøveglaset med pipetten



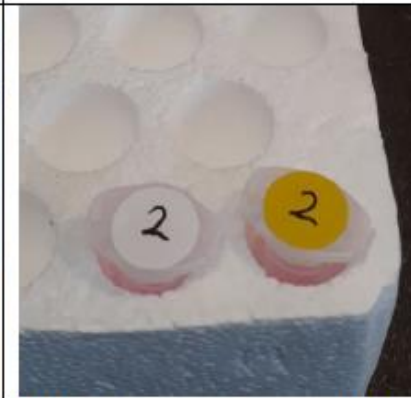
7) Tilsæt mælk til det HVIDE rør uden at pipetten rører indersiden eller mediet



8) Gentag med det GULE rør








9) Vend rørene så væskerne blandes



10) Sæt rørene i varmeskab i mindst 12 til 14 timer
11) **Frys mælkeprøven**

Aflæsning af On-farm test efter 12-14 timer

Test rør	Test medium 1 (hvidt låg)	Test medium 2 (gult låg)	Test resultat	Behandling	HUSK AT REGISTRERE RESULTATET!
	Pink	Pink	Ingen bakterier (0)	Ingen antibiotika 	
	Hvid	Pink	Gram negative bak (-)	Ingen antibiotika 	
	Hvid	Hvid	Gram positive bak (+)	Ulige øremærke → Behandles i kirtlen Lige øremærke → Behandles i kirtel og krop	

Studie/afprøvning i besætninger

Besætning 1) Behandler 45 % (incl nogle der viser minus på testen)

Besætning 2) Behandler 30 % (incl nogle der viser minus på testen)

Besætning 3) Behandler 35 % (incl nogle der viser minus på testen)

Reduktion på 50 % (Lago et al. 2001)

IAB ifht. bakteriologisk cure ved behandling A og B

Positiv feedback/efterspørgsel på "systematik"

Towards Herd Specific Udder Health Consulting

Michael Farre phd studerende, Section for Animal Welfare and Disease Control Københavns Universitet

STØTTET AF

Mælkeafgiftsfonden

Dataindsamling

- Besætninger i randomisering – delt i tre regioner post nr. > 6000
 - > 100 køer
 - Konventionel
 - Ydelseskontrol 11 gange
 - Malkestald
 - Max. 10 % krydsninger

Objekt 1:

- Identificer de nuværende management strategier som er implementeret i danske malkekvægbesætninger. Her anvendes NMC 10. punkt plan som reference
- Denne aktivitet vil afdække hvilke besætningspecifikke strategier som er implementeret i DK i forhold til yversundhed. Aktiviteten vil sammenligne besætninger med højt tankcelletal > 200,000 og besætninger med moderat tankcelletal < 200.000

Besætningsbesøg

- Indsamling af op til 100 enkelt kirtelprøver nyinficeret / kronisk
- Spørgeskema perception / landmand og dyrlæge
- Spørgeskema management

- Opfølgende besøg med input til forbedring ud fra spørgeskema, bakteriologi og DMS data

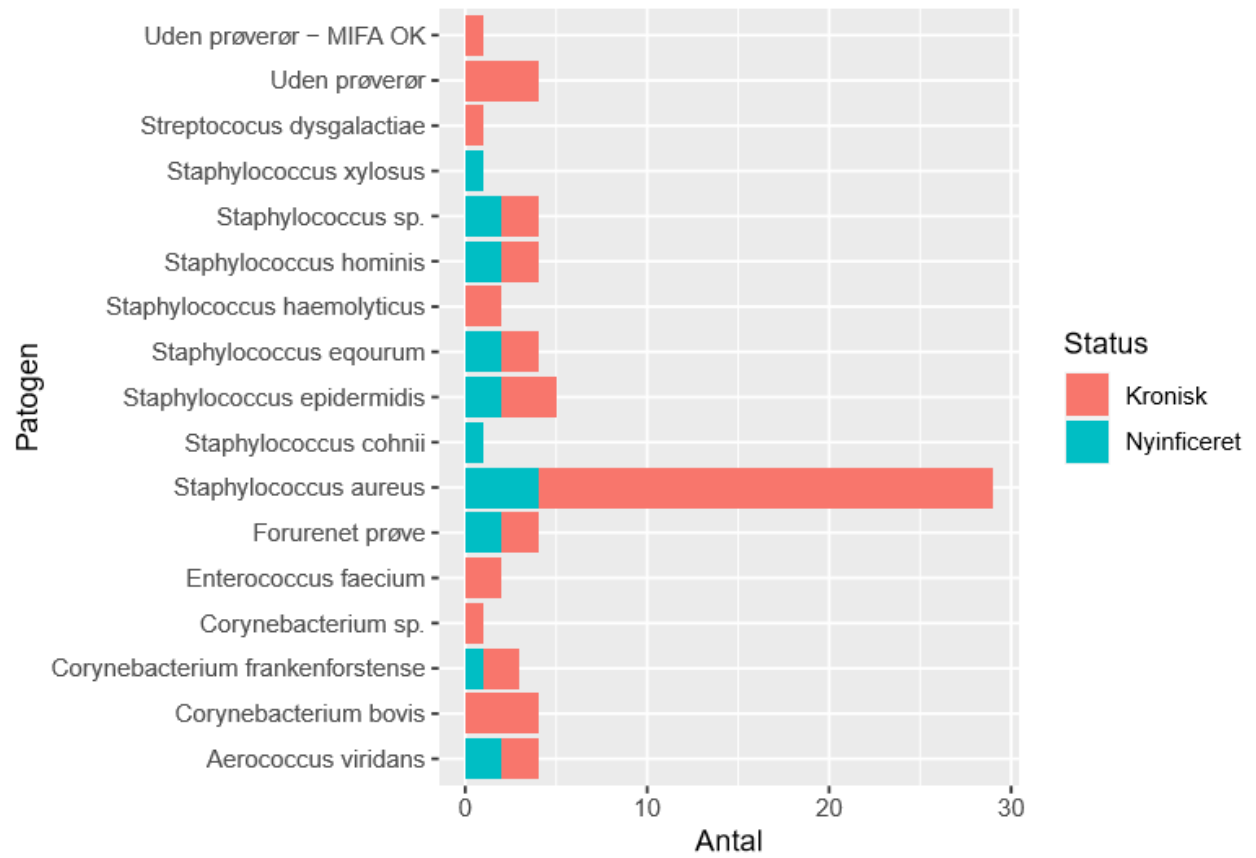
Objekt 2:

- Udarbejde en besætningsanalyse med formålet: 1) afdække om kontrolstrategien og status på yver er identisk; 2) vurderer effekten af den faktisk implementerede management strategi, 3) vurderer (hvorfor) besætningen har en forhøjet tankcelletal
 - Aktiviteten baseret på et spørgeskema:
 - Vurderer og analyseret yversundheds status I besætningen baseret på data indsamlet ved besætningsbesøg vha. spørgeskema (perception), mælkeprøver og data fra kvægdatabase.
 - Identificerer management rutiner for yversundhed I besætningen baseret på spørgeskema om management
 - Vurderer hvor effektive disse strategier er i den aktuelle besætning baseret på specialistviden og relevant litteratur
 - Vurderer hvor effektivt landmandens strategi er implementeret I besætningen
 - Analyserer relevante variable baseret på data fra kvægdatabase

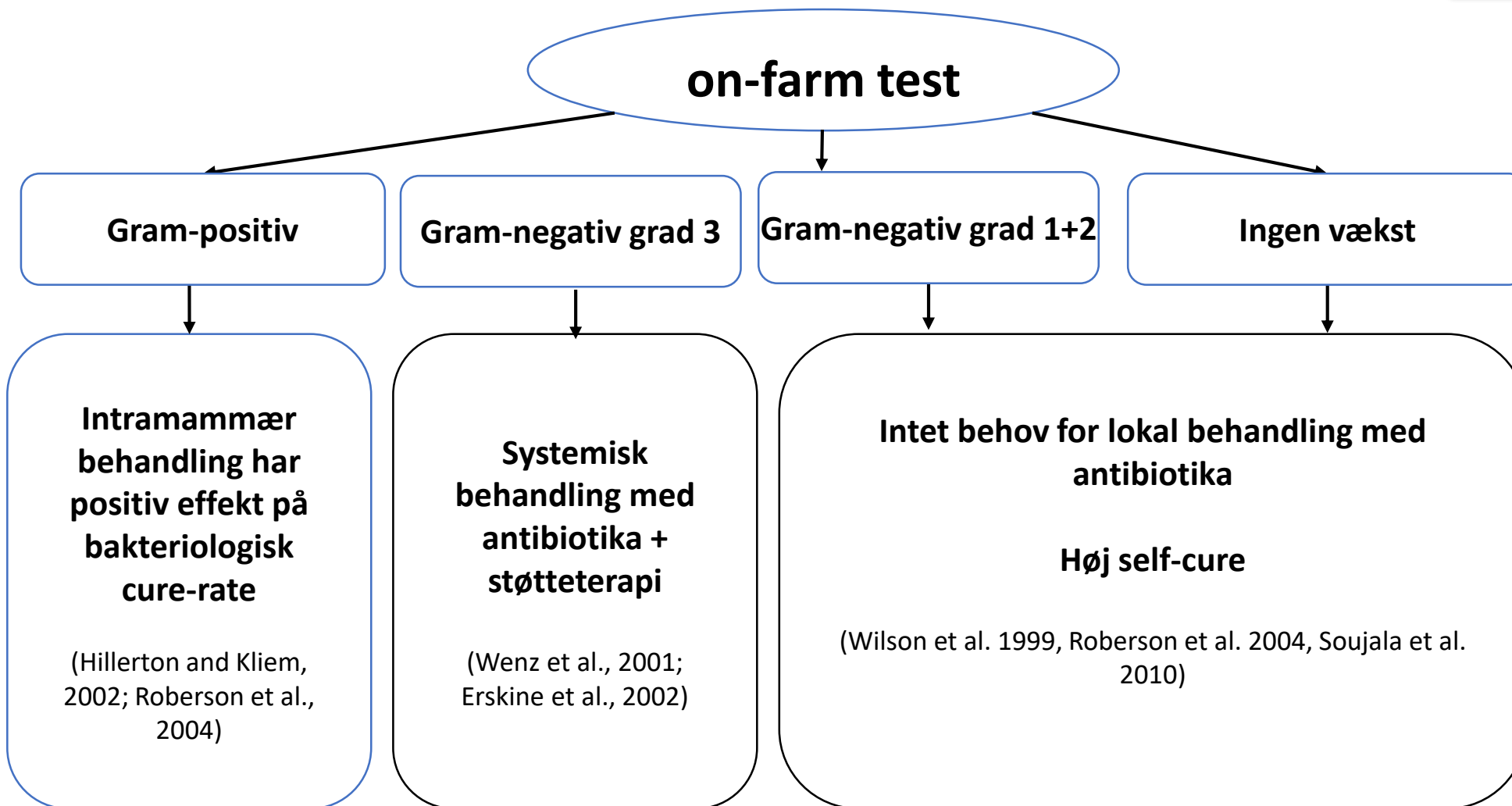
Hvornår behandler vi med penicillin IM?

Staf. aureus

Oversigt over patogener fundet i besætningen:



Definitionen på forurenede prøver er at der er fundet mere end to patogener (species) på samme plade.




Incidensen af kliniske tilfælde på besætningsniveau

- Alle køer alle kirtler strippes ved hver malkning
- Alle tilfælde gradueres og registreres
- Alle tilfælde køres på on-farm test
- Dermed har vi et reelt billede af mastitis i besætningen

Mastitis management – min protokol


NON-SEVERE

1 = MILD



1 **ABNORMAL MILK**
Milk has a watery appearance, flakes or clots.


1 + 2 = MODERATE







2 **ABNORMAL UDDER**
Signs of inflammation: swelling, heat, hardness, redness or pain.

SEVERE

1 + 2 + 3 = SEVERE



3 **ABNORMAL BEHAVIOR**
Reduction in milk, fever, lack of appetite, sunken eyes, diarrhea, dehydration or reduction in mobility.

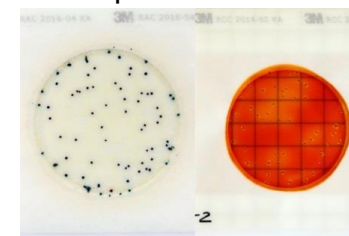





- Alle køer alle kirtler strippes ved hver malkning
- Kliniske gradueres 1-2-3
- On farm test MastDecide®
- Two protokoller
 - Tubes / NSAID
 - NSAID
- Kronisk køer eller X dage fra goldning NSAID

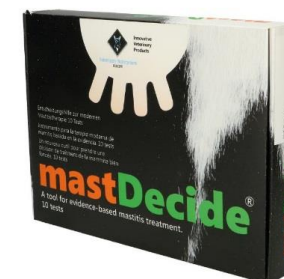
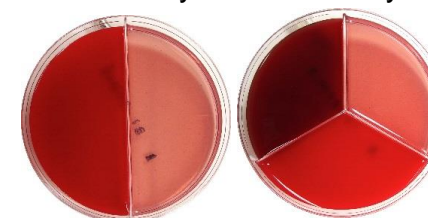
Bakteriologisk on-farm test

- Mange produkter tilgængelige
- Procedure – forskellige former for dyrkninger
- Priser fra 30 -200 kroner
- Turn-around 14-48 timer

Rapid Petrifilm 3m



Minnesota Eays® Culture System II



Kromker 2020

www.virbac.de; www.vetoquinol.de; www.Animart.com; www.vdl.umn.edu; www.mastdecide.de; www.3mdeutschland.de

Test	Ready in	Sensitivity/Specificity	Labour input	Costs
mastDecide	12-14 h, G+, G-, no growth	G+: 84, 94%	+	++
VetoRapid	24-48 h , Streps, Staphs, G-, no growth	G+: 91, 78%	++	++
Accumast	16-24h, Streps (Strep. spp., Enterococci), Staphs (S. aureus, NAS), G- (E. coli, Pseu., other), no gr.	Overall: 82, 90%	++	++
Speed Mam Color	48 h, Staphs, Streps, G-, no growth, 7d Myco, Antibiogram after 24 h	Overall: 92, 96%	+++	+++
Rapid Aerobic Count/ Rapid Coliform Count	12 h; G+; G-, no growth	G+: 93, 39%	++	++
Aerobic Count plate Coliform Count	24 h; G+; G-, no growth	G+: 85, 75%	++	++
Minnesota Easy Culture System Bi-/Tri- Plate	18-24 h, Staph, Streps, G-; no growth	G+: 60, 83% Overall: 98, 69%	++	++
Mastitis SSGN /C Quad plate	24 h; Staph., Streps, G-, no growth	Overall: 79, 79%	+++	++

Krömker 2020

On-farm diagnostic test

- Overvejelser omkring test
 - Lovgivning
 - Affald
 - Risiko for kontaminering
 - Holdbarhed
 - Omkostning
 - Begrænsninger



Krav for at on-farm test er en succes som del af beslutningsstøtte

- Korrekt udtaget mælkeprøver
- Systematisk opfølgning på alle prøver på lab
- MIC undersøgelse efter behov
- Konsistens og ansvarlig håndtering
- Basal forståelse for beslutningsstørre og kompetencer til at træffe beslutning som går imod testen
- Faciliteter som kan anvendes til formålet

Håndtering af *E. coli* og *Klebsiella* spp.

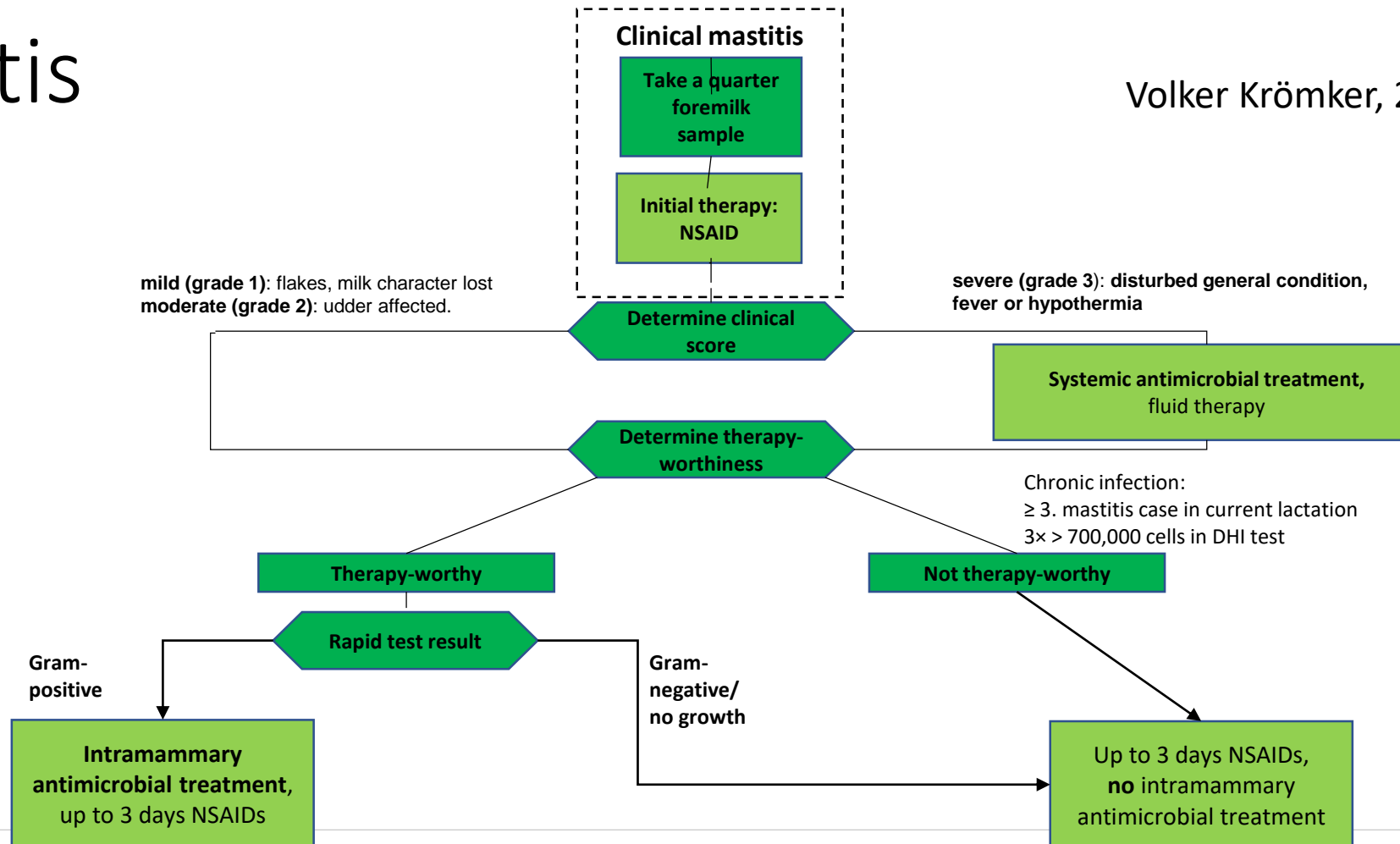
- Håndtering i besætninger med sand
 - Udskift sand i de bagerste 50 cm af sengene
 - Sand rives dagligt (frigiver fugt og forbedrer komfort)
 - Verificer diagnosen
 - Køer der overlever skal isoleres og slagtes – tænk malkeoverført = DC
 - Symptomatisk behandling - dyrlægeopgave
 - Resten af besætningen skal screenes for raske smittebærere
 - Brug tørre klude og jodbaserede produkter før / efter malkning
 - Vaccination med J5 har signifikant effekt (Wilson et al., 2007)

PCR som værktøj i praksis

- Skal udtages sterilt - udfordringer med overslæb udtaget over malkeudstyret (Sievert and Cantin., 2014)
- Malkerækkefølge ved udtagning skal være kendt
- Anbefaling til tolkning af *Staph. aureus* (Mahmmod et al., 2017)
 - Ko med Ct < 32 er meget sandsynligt inficeret med *Staph. aureus*
 - Ko med Ct > 37 meget sandsynlig fri for *Staph. aureus*
 - Ko med Ct 32-37 ukendt *Staph. aureus*

Decision tree for Treatment of Clinical Mastitis

Volker Krömker, 2020



Effective Treatment of *Streptococcus uberis* Clinical Mastitis to Minimize the Use of Antibiotics

J. Eric Hillerton and Kirsty E. Kliem

Institute for Animal Health, Compton, United Kingdom

ABSTRACT

Antibiotic regimens (intramammary antibiotic, penicillin-based parenteral treatment) and intramuscular oxytocin were tested for effectiveness against experimental infection by *Streptococcus uberis* with the following results from 54 animals: a) no treatment led to deterioration of infected quarters, requiring intervention within 48 h for cow health; b) aggressive intramammary antibiotic at every milking achieved 70% clinical cure in 3 d and 100% cure within 6 d; overall bacteriological cure was 80%; c) parenteral treatment alone used about 14 times as much antibiotic with 18% clinical cure in 3 d and 91% within 6 d; overall bacteriological cure was 80%; d) combination of aggressive intramammary and parenteral treatments achieved 61% clinical cure in 3 d and 100% within 6 d; overall bacteriological cure was 72%; e) intramammary antibiotic at labeled rates (1× for 3 d) achieved 27% clinical cure in 3 d but 91% within 6 d of treatment; overall bacteriological cure was 64%; f) use of oxytocin alone for 3 d failed to achieve clinical improvement with an increase in the

and frequency should be reduced. One use is the treatment of clinical mastitis. In the United Kingdom, the incidence of clinical mastitis is approximately 40 cases/100 cows per year, with approximately 6 cases annually (Booth, 1997). Sales of antibiotic syringes approximated 6,000 per year, with parenteral treatment also used. The recommendations for use are to use 1 to 3 syringes of intramammary antibiotic per case. The use rate is therefore much above the approved level. This practical rate of use is a result of the ineffectiveness of the recommended treatment in achieving a clinical cure. Yet even when a clinical cure is achieved, bacteriological elimination is less than 60% (Hillerton et al., 1995). Dairymen following veterinary opinion of many is that the use of antibiotics on farms is required to achieve a clinical cure of disease and restoration of udder health. It is necessary to determine whether the current label recommendations are adequate. There are alternative strategies that a

Research at the Institute for Animal

Spørgsmål og muligvis et svar