

Kan vi skifte fra systemisk behandling til tuber uden konsekvens?

Årsmøde Danske
Kvægfagdyrlæger, Kolding, 29.
Marts 2022 - 80 dyrlæger

Line Svennesen
Postdoc
Københavns Universitet

KØBENHAVNS UNIVERSITET



STØTTET AF

Mælkeafgiftsfonden

Mine forudsætninger..

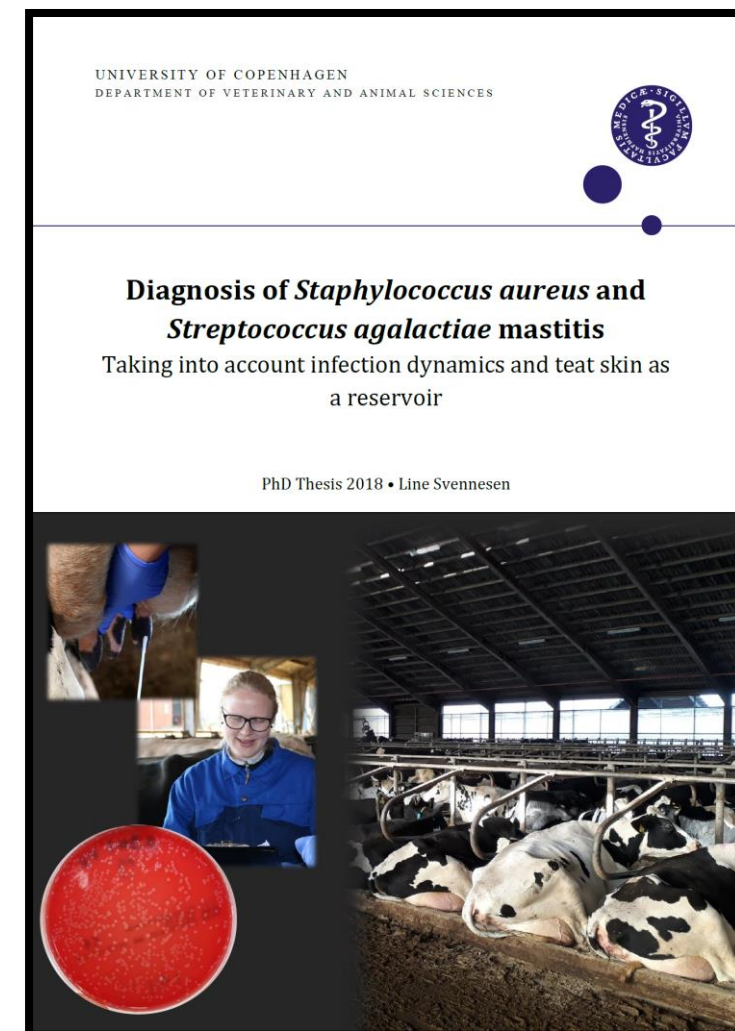
- DVM 2013
- Phd om diagnostik af smitsom mastitis
- Postdoc ved Københavns Universitet
- **Projekt "Yversundhed i top" – arbejds pakke vedr. behandling af mastitis**

**Praksisnær
forskning?!**



STØTTET AF

Mælkeafgiftsfonden



Plan for nu..

Projekt vedr. behandling i DK

- Hvorfor...
- Hvordan...
- Hvad...
- Implementering i besætninger?



Projekt: Yversundhed i top!



SEGES

STØTTET AF
MælkeafgiftsfondenREDUCÉR BRUG AF ANTIBIOTIKA

Hvor skal vi sætte ind?

- Hovedfokus: **Strategi for behandling af klinisk mastitis**
 - De "rigtige" køer
 - Den "rigtige" behandling



Effektiv behandling

Hvor bruger vi antibiotika?



Laktationsbehandlinger
Parenteralt?

**On-farm test kan
halvere antal af
behandlinger?**

Opvarmning/ spørgeskemaundersøgelse



KLINISK MASTITIS:

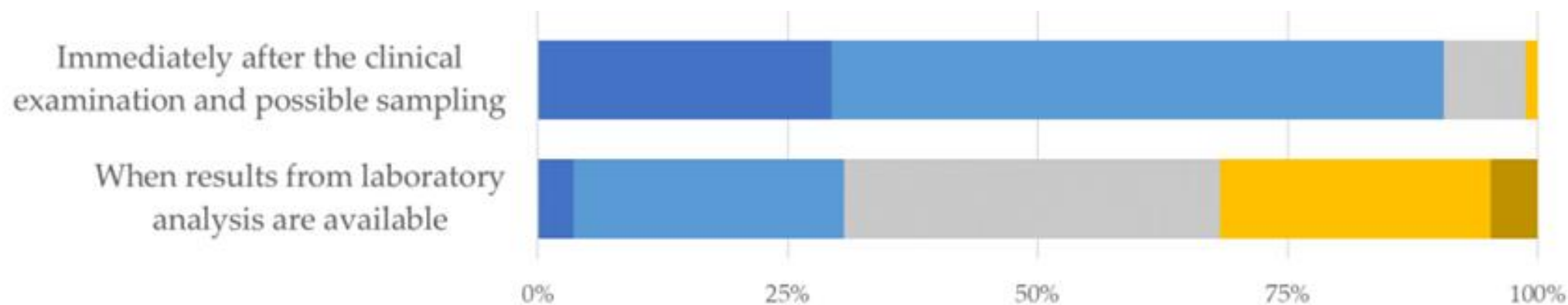
**Hvordan agerer du oftest / laver
besætningsdiagnoser**

Opvarmning/ spørgeskemaundersøgelse



Hvornår starter du behandling:

Straks
Venter på mælkeprøvesvar

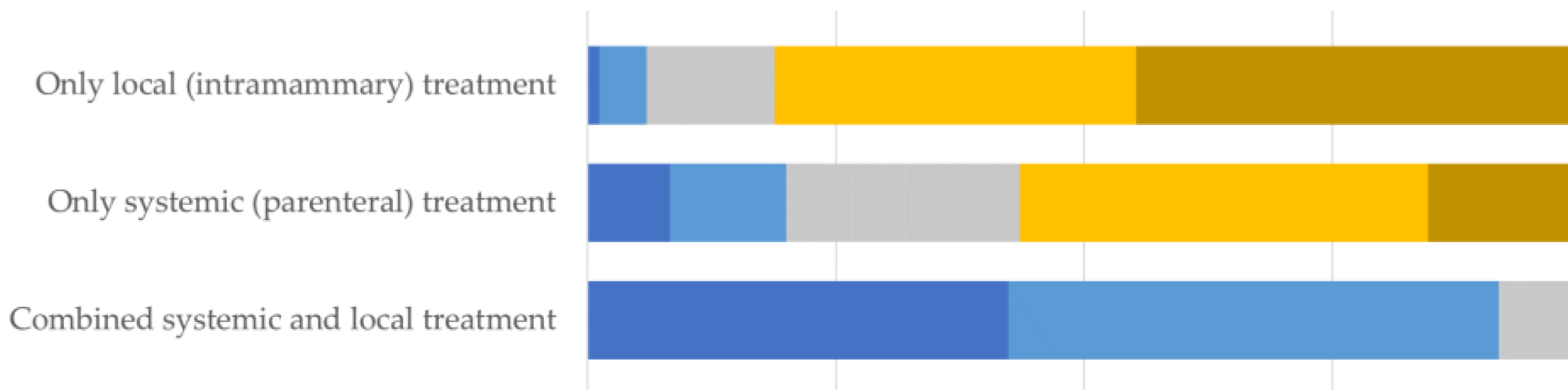


Opvarmning/ spørgeskemaundersøgelse

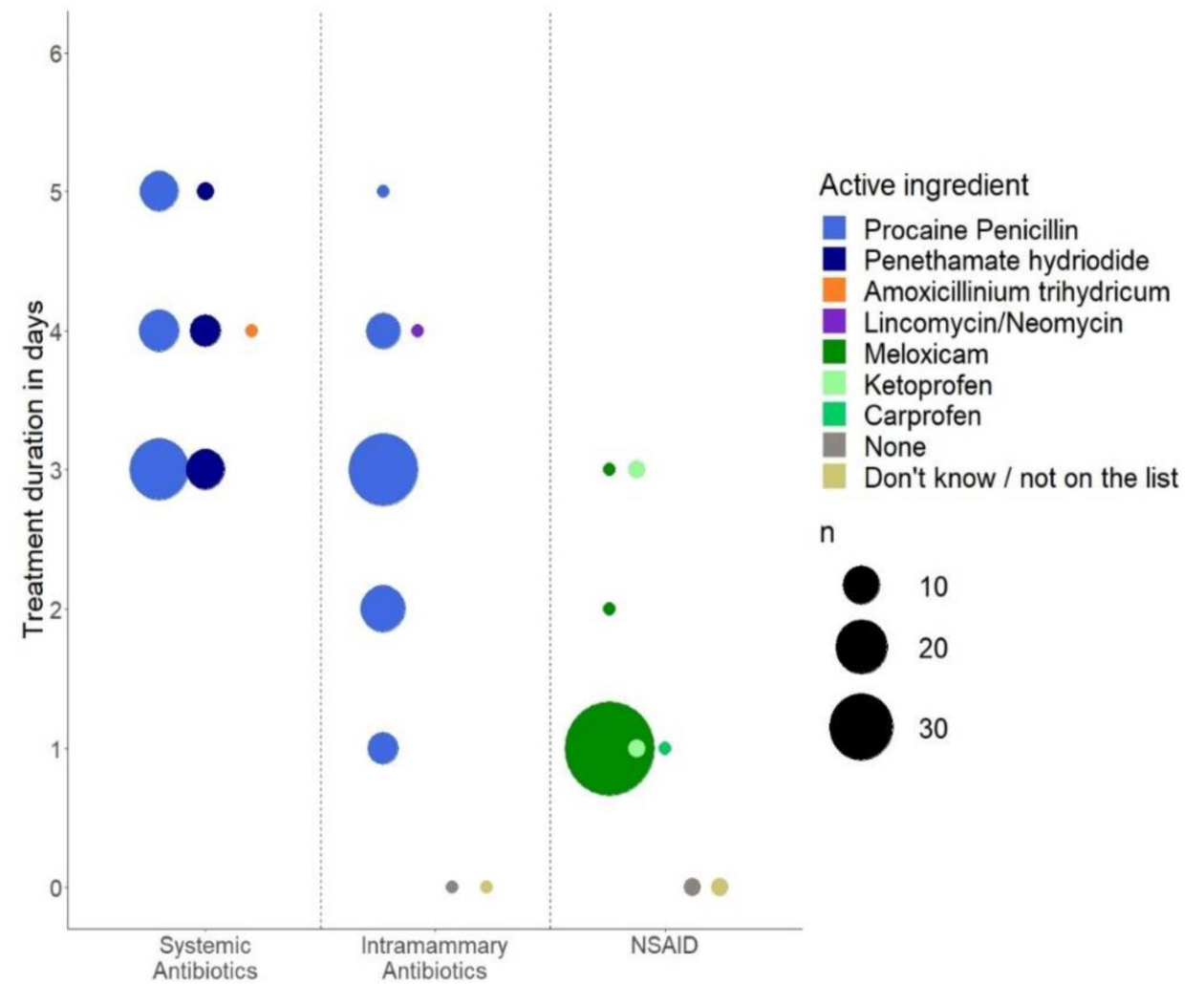


**Hvis du behandler en
yverbetændelse er det så:**

**I kirtlen
I kroppen
Begge dele**

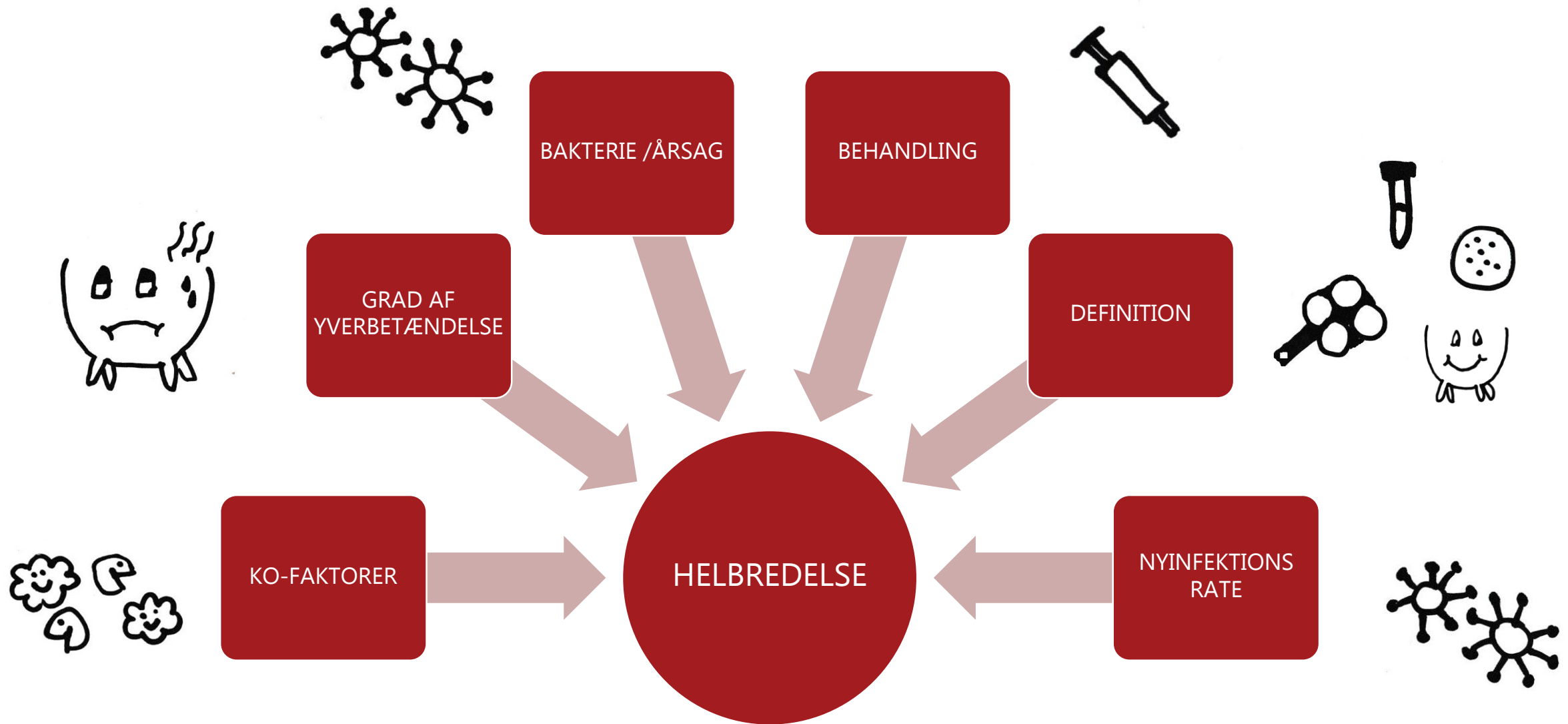


Opvarmning/ spørgeskemaundersøgelse



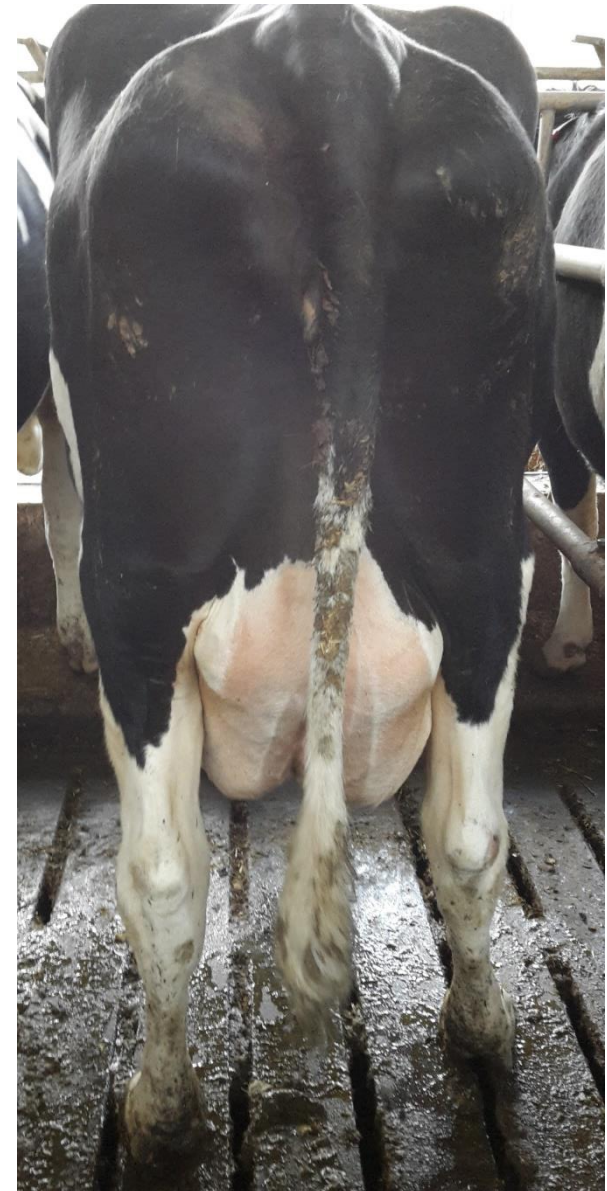
Rigtige køer – rigtig behandling ?

- Hvilke faktorer spiller ind?



Ko faktorer

- Alder: yngre → bedre helbredelse
- DEK: tidlig laktation → bedre helbredelse
- Historik: første tilfælde → bedre helbredelse
 - ≥ 3 . tilfælde i laktation = uheldelig (Pinzón-Sánchez and Ruegg, 2011)
- Celletal: lavere SCC → bedre helbredelse
 - $\geq 3 \times \text{SCC} > 700.000$ = uheldelig (Østerås, 2006)
- Ydelse, energibalance mm.



Grad af mastitis

- 1) **Mild:** ændringer i mælken udseende
- 2) **Moderat:** ændringer i mælken udseende + inflammationstegn

Ikke dårligere helbredelse ved at vente 24 timer med antibiotikose (Wagner et al., 2007; Vasquez, 2017, Bates et al., 2020)



Diagnostik

- Diagnostik forud for behandling: Tid/Logistik!?
- On-farm culture/On-farm test: hurtig (12-14 timer) G+/G-/no-growth
 - Reduktion i behandlinger = 50 % (Lago et al. 2011)
 - Økonomi afhænger af besætningens patogener...
 - Er beslutningsstøtte!



Varierende sensitivitet og specificitet, pris, tid

Behandling

Ikke noget svar på hvad der er den bedste AB behandling i systematisk review (Winder et al., 2019)

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)

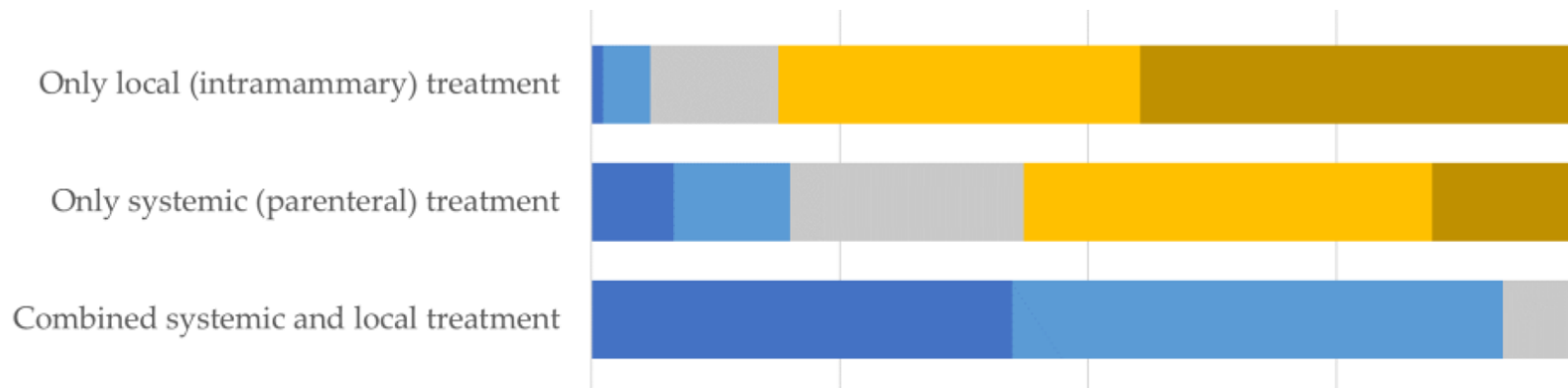
First choice Only supportive therapy, no antibiotics.

Second choice Treatment with an antibiotic effective against gram-negative bacteria.*

Nordic guidelines for mastitis treatment, 2011

Behandling – administrationsvej

- IMM er bedre end IM for behandling af Streptococci (Erskine et al., 1996)
- 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)
- 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)



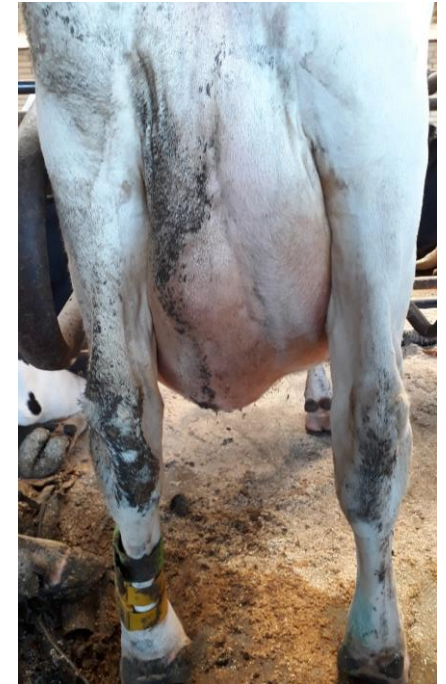
Behandling – IMM fordele og ulemper

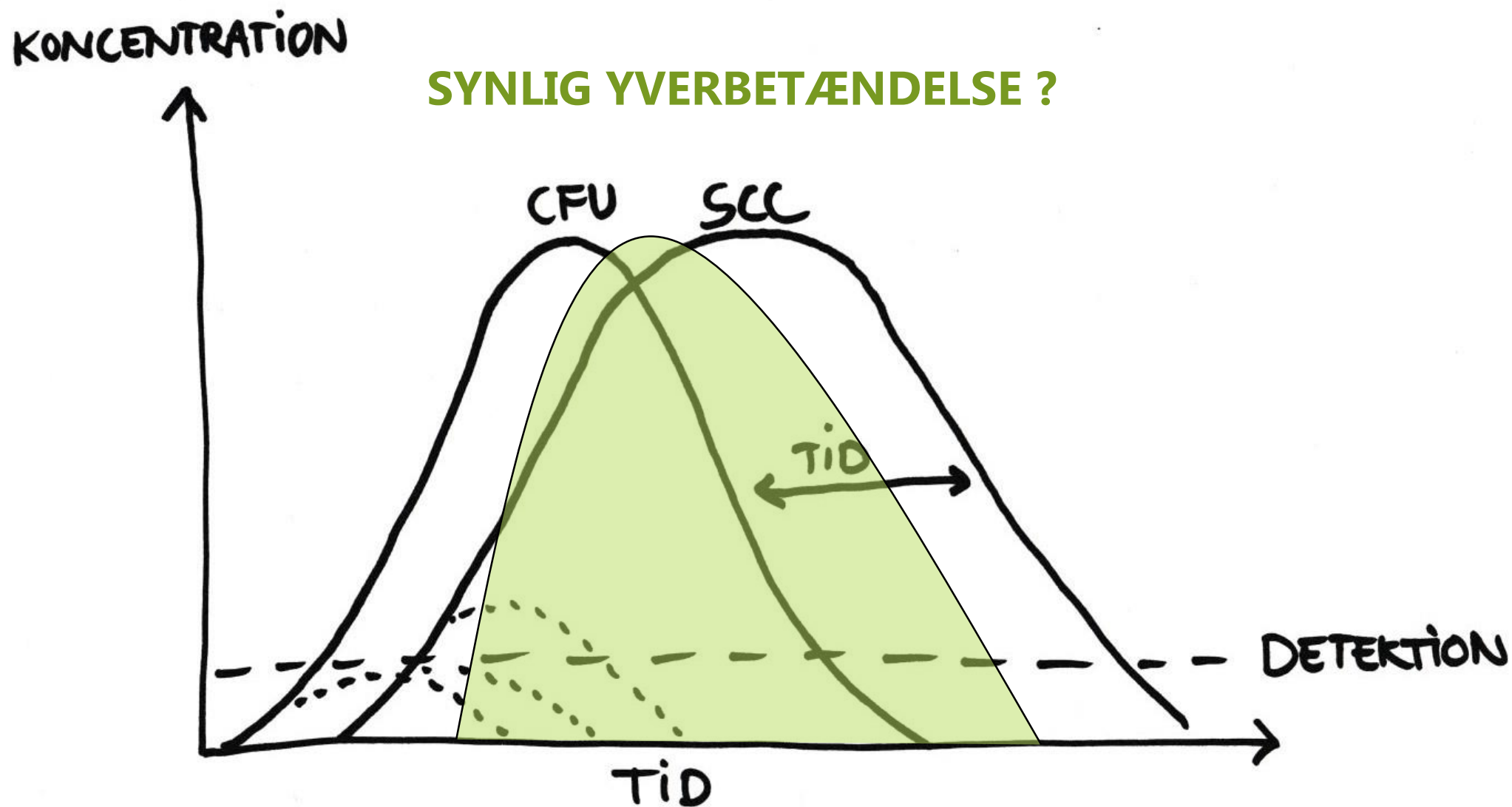
- Høj koncentration i mælk
- Hurtig effekt lokalt
- **Lavere dosis end ved systemisk behandling**
- **Ikke øget risiko for resistens som ved parenteral behandling**
- Undgår irritation ved IM administration
- Risiko for at tilføre bakterier via tube i pattekanal hvis ikke aseptisk administration
- Når ikke dybt i yvervæv og blodbane

	Mælk	Yver-væv	Ko/blod
Streptokokker	+++	+	
Staph. aureus	+	+++	
CNS	+++		
E.coli/Klebsiella	+		+++

Helbredelse/Cure

- **Bakteriologisk helbredelse**
- Cytologisk helbredelse (SCC)
- Klinisk helbredelse
- Kombination af ovenstående





Inspireret af Figur 1: Bulletin 515/2022

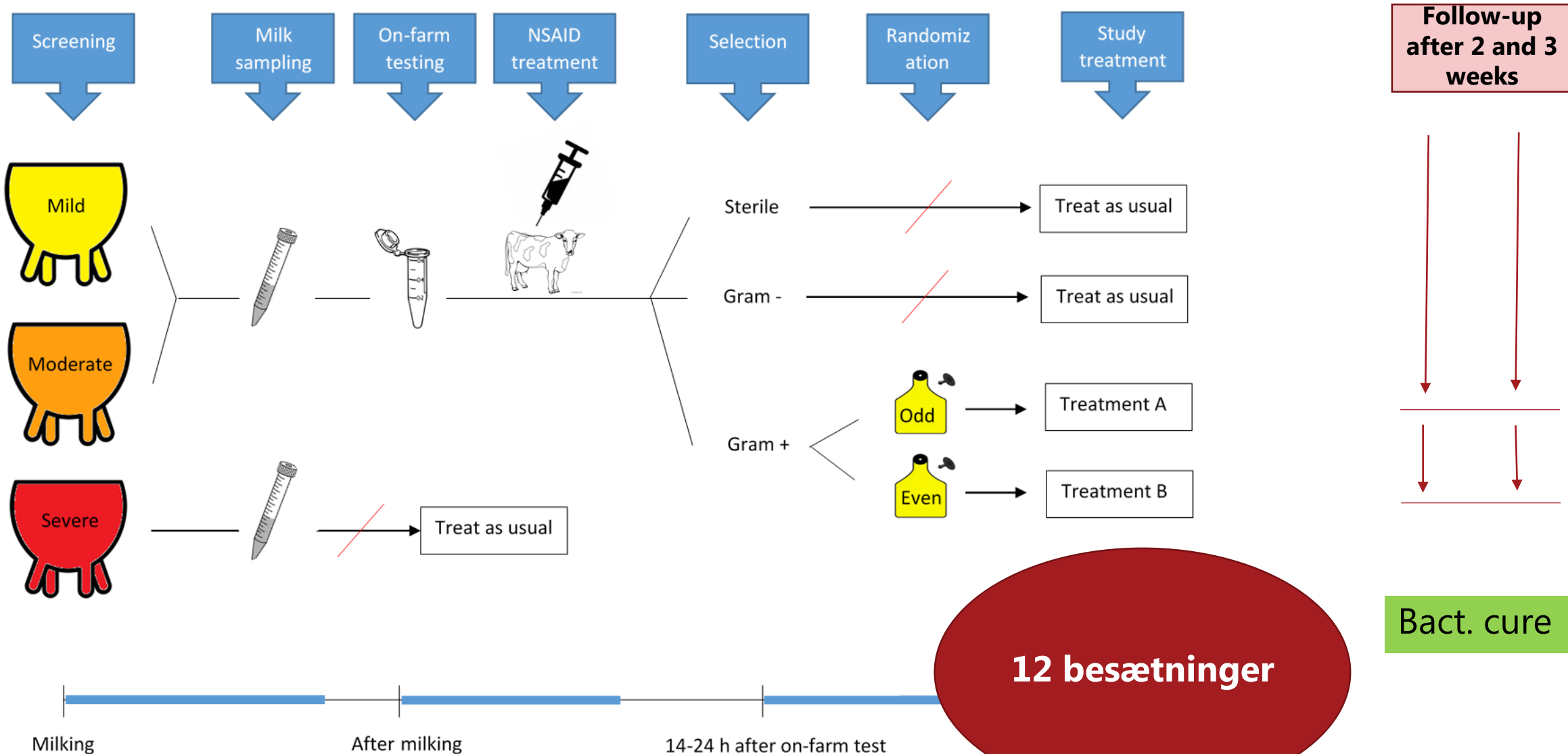
Nyinfektionsrate - NIR

- Svært at skelne en mislykket behandling fra en ny infektion uden detaljeret viden om det involverede patogen
- 1/3 kliniske tilfælde vender tilbage med samme species i samme laktation (Wente et al. 2020)
 - 11% med samme bakteriestamme
 - Forskel i patogen:
 - *Staph. aureus* persisterende
 - *Strep. uberis* mange tilfælde af nyinfektion med anden stamme

Afprøvning i danske besætninger

Accept af margin på 15%
15 x reduceret mængde

- Cases til behandling:
 - Udvælges baseret på kliniske tegn (mild-moderat) og af markpersonale
 - On-farm test for at differentiere mellem G+ og G-, kun behandling af G+
 - Agens vurderes historisk på sterilt udtaget kirtelprøve
- **Behandling**
 - Kombineret behandling: Penicillin procain IMM + penthamathydroiodid IM (3 dage)
 - Lokal behandling: Penicillin procain IMM (3 dage)
 - Alle køer behandles med NSAID: ketoprofen (1 dag)
- **Opfølgning efter 2 og 3 uger**
- **Demonstrere at lokal behandling *ikke er værre end* parenteral + lokal behandling i forhold til helbredelse af mild og moderat klinisk mastitis med penicillin-præparater (Non-inferior studium)**



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						3
34				1 2 3						3
35				1 2 3						3
36				1 2 3						3
37				1 2 3						3
38				1 2 3						3
39				1 2 3						3
40				1 2 3						3

Graduering af mastitis

		Forandret mælk	Påvirket yver	Syg ko
				
		Klatter, flager, vandigt, og/eller misfarvet mælk	Hævet, rødt, varmt, hårdt, og/eller ømt yver	Feber > 39,5°C, almen påvirket, nedsat ædelyst og/eller nedsat ydelse
Grad				
1	 Mild	✓		
Action: 1) mælkeprøve 2) on-farm test 3) smertestillende				
2	 Moderate	✓	✓	
Action: 1) mælkeprøve 2) on-farm test 3) smertestillende				
3	 Severe	✓	✓	✓
Action: 1) mælkeprøve 2) behandl straks!				

Sådan tager vi en mælkeprøve

Udstyr:

- Handsker
- Glas
- Vat
- alkohol



1) Tag nye handsker på



2) Desinficer pattespidsen:

- Put alkohol på et stykke vat
- Rengør pattespidsen indtil vattet er helt rent når du fjerner det fra pattespidsen



3) Malk ud:

- Mindst 3 stråler på gulvet



4) Tag mælkeprøven:

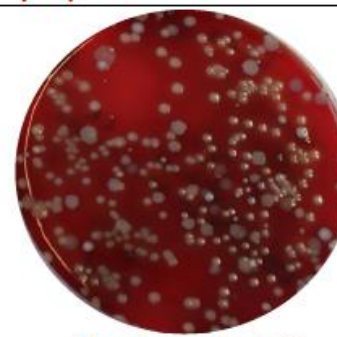
- Skru låget af og gem det i hånden uden at røre indersiden
- Tag mælkeprøven mens glasset vinkles i 45° og holdes 20 cm fra patten
- Opsaml 5 ml mælk



VIGTIGT: sæt prøven i køleskab (5°C) indtil on-farm test



Godt arbejde ☺

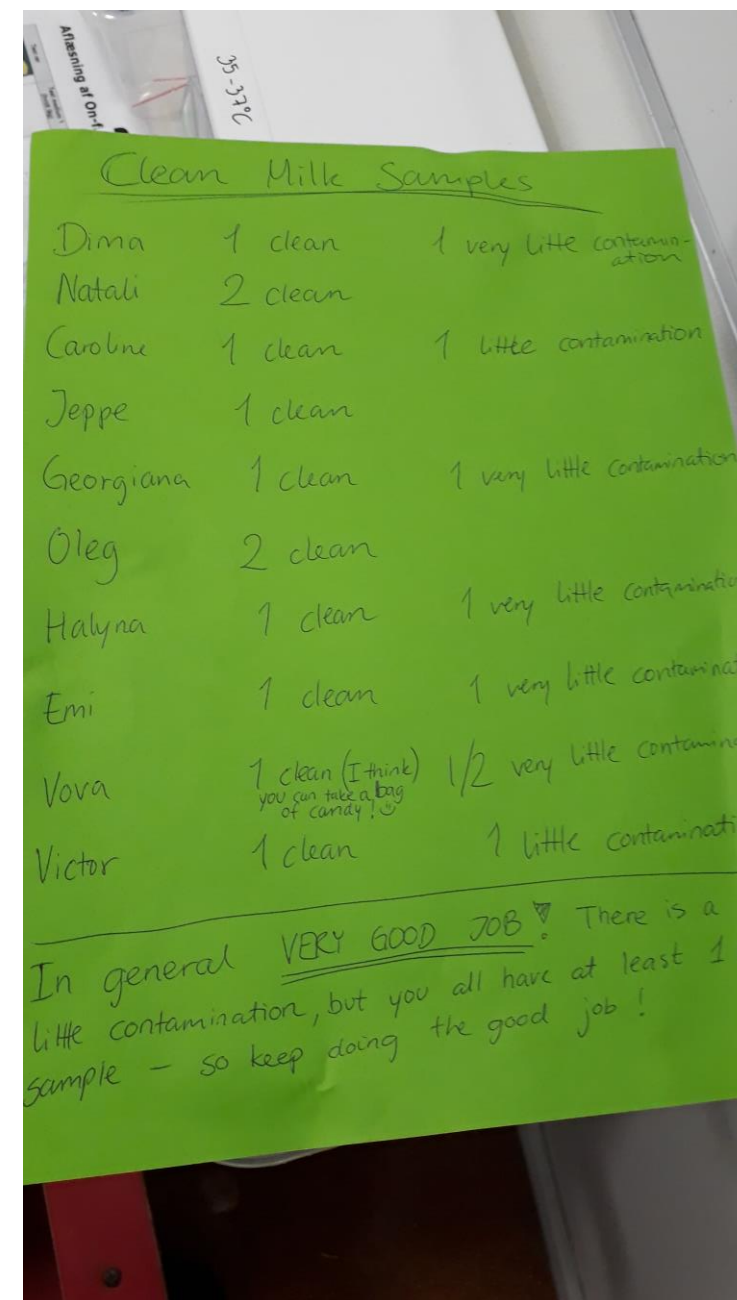


Forurening ☹



Harald nyborg:
28 kr incl. moms

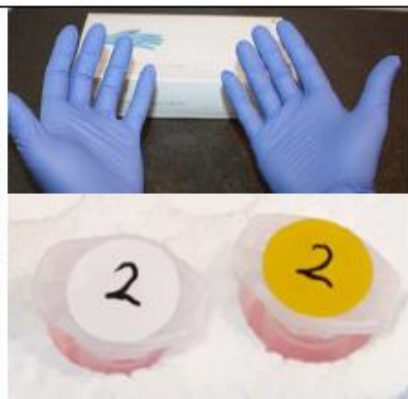
Process:	Take milk sample	
Stuff:	New tube	
Equipment:	New gloves, cotton and alcohol	
WHAT	HOW	WHY
Pull on new gloves	1. Pull on new gloves on both hands	1. Make sure we do not put bacteria from hands into the milk sample
Disinfect the teat end	1. Use a cotton pad with the size of an egg 2. Put alcohol on the cotton without making it completely wet 3. Clean the teat end and repeat until the cotton is clean when you remove it	1. Enough cotton to hold on and eventually use both sides 2. Gets the best cleaning and dry teat end 3. Make sure no bacteria from teat end get into the milk sample
Pre-milk	1. Milk out 3 streams on floor	1. Make sure no bacteria from the teat canal get into the milk sample
Collect the milk	1. Take off the cap and keep in inside the hand in which you will hold the tube 2. Hold the tube in a 45 degree angle with a 20 cm distance to the teat 3. Milk 5 ml milk into the tube and keep the tube in a 45 degree angle 4. Put on the cap without touching the inside of the cap	1. Make sure no bacteria from the gloves or udder get into the cap 2. Make sure we get no dirt from the udder into the sample and tube 3. Keep the minimum risk of getting dirt from the udder into the sample 4. Make sure we do not get bacteria from our hands into the sample



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



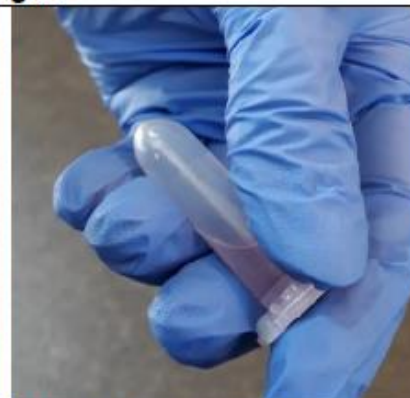
6) Fyld pipetten (0,1 ml) uden at røre prøveglaset med pipetten



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



8) Gentag med det GULE rør

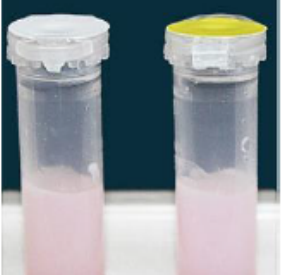


9) Vend rørene så væskerne blandes



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

Aflæsning af On-farm test efter 12-14 timer

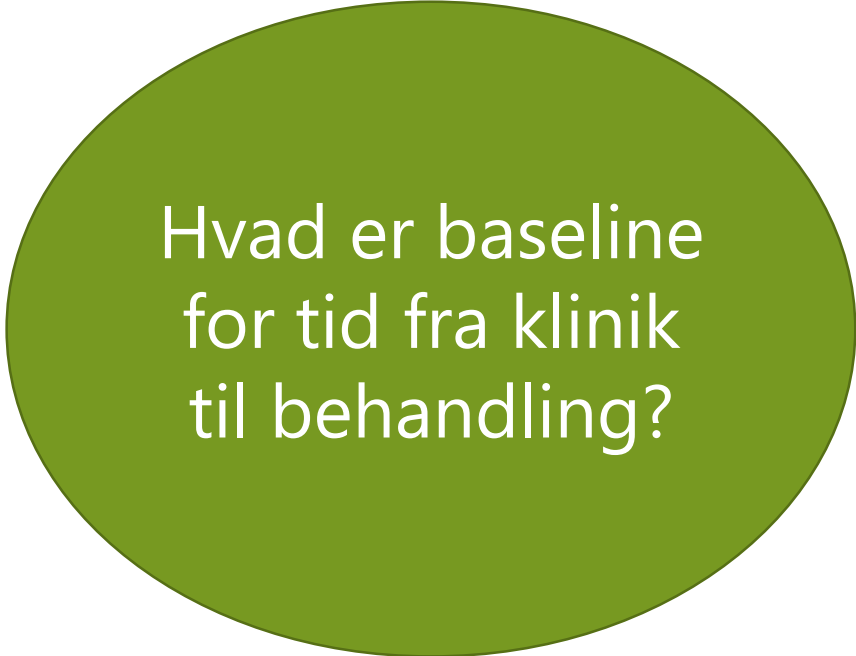
Test rør	Test medium 1 (hvidt låg)	Test medium 2 (gult låg)	Test resultat	Behandling	
	Pink	Pink	Ingen bakterier (0)	Ingen antibiotika 	HUSK AT REGISTRERE RESULTATET!
	Hvid	Pink	Gram negative bak (-)	Ingen antibiotika 	
	Hvid	Hvid	Gram positive bak (+)	Ulige øremærke → Behandles i kirtlen Lige øremærke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

Foreløbige resultater

Bakteriologisk cure

- ***Positiv feedback på OF-test!***
- ***Efterspørgsel på "systematik"***
- ***Kliniske registreringer giver overblik***

Reduktion i antal AB behandlinger helt ned til 1/3
-uden umiddelbar effekt på yversundhed
-analyse følger..



Hvad er baseline
for tid fra klinik
til behandling?

Resultater

No.	Date	Cow ID	Quarter	Mastitis grade	Sample	OF test start	OF test end	OF test result	Treatment*	Mastitis grade Day 4
111	24.11	5235 MAX	HF	① 2 3	7:10	12:56	5:31	0 ⊖ +	—	0 1 2 3
112	24.11	4683 MAX	VF	① 2 3	8:50	12:59	5:31	—	—	0 1 2 3
113	24.11	4683 MAX	HF	① 2 3	8:51	13:00	5:32	—	—	0 1 2 3
114	24.11	4888 MAX	HF	① 2 3	8:00	13:05	5:32	① - +	—	0 1 2 3
115	24.11	2674 MAX	HF	① 2 3	8:10	13:07	5:33	0 - ⊕	Carepen mamyz	0 1 2 3
116	24.11			① 2 3	8:11	13:08	5:33	0 ⊖ +	—	0 1 2 3
117	24.11			① 2 3	8:12	13:09	5:33	① - +	—	0 1 2 3
118	24.11		VF	1 ② 3	20:46	23:13	13:20	0 ⊖ +	—	0 1 2 3
119	25.11	4367 MAX	HF	① 2 3	8:20	13:14	5:36	① - +	—	0 1 2 3
120	25.11	4979 MAX	HB	① 2 3	8:00	13:16	5:36	0 ⊖ +	—	0 1 2 3

80% mild-moderat

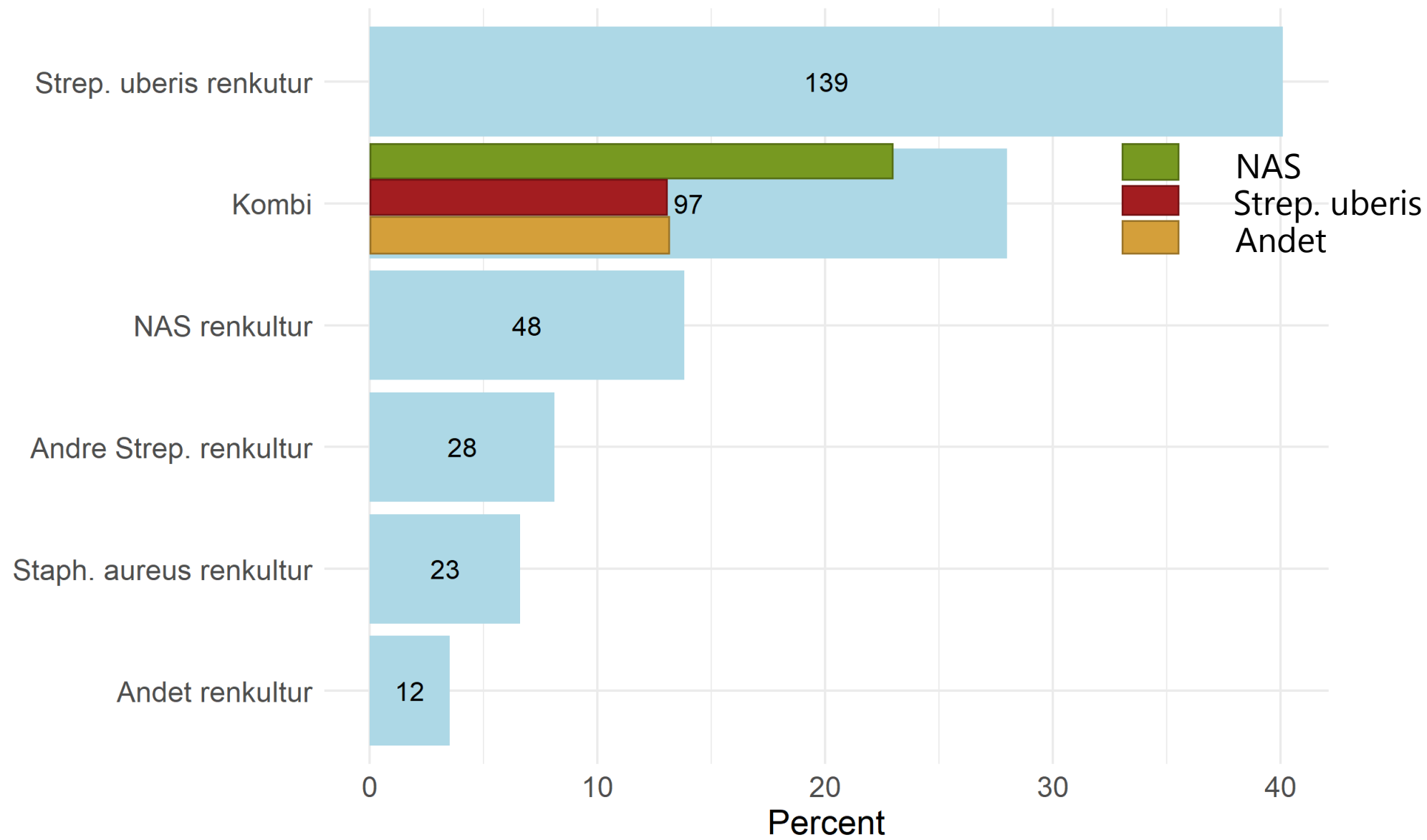
35% G+

Knap 500 behandlinger

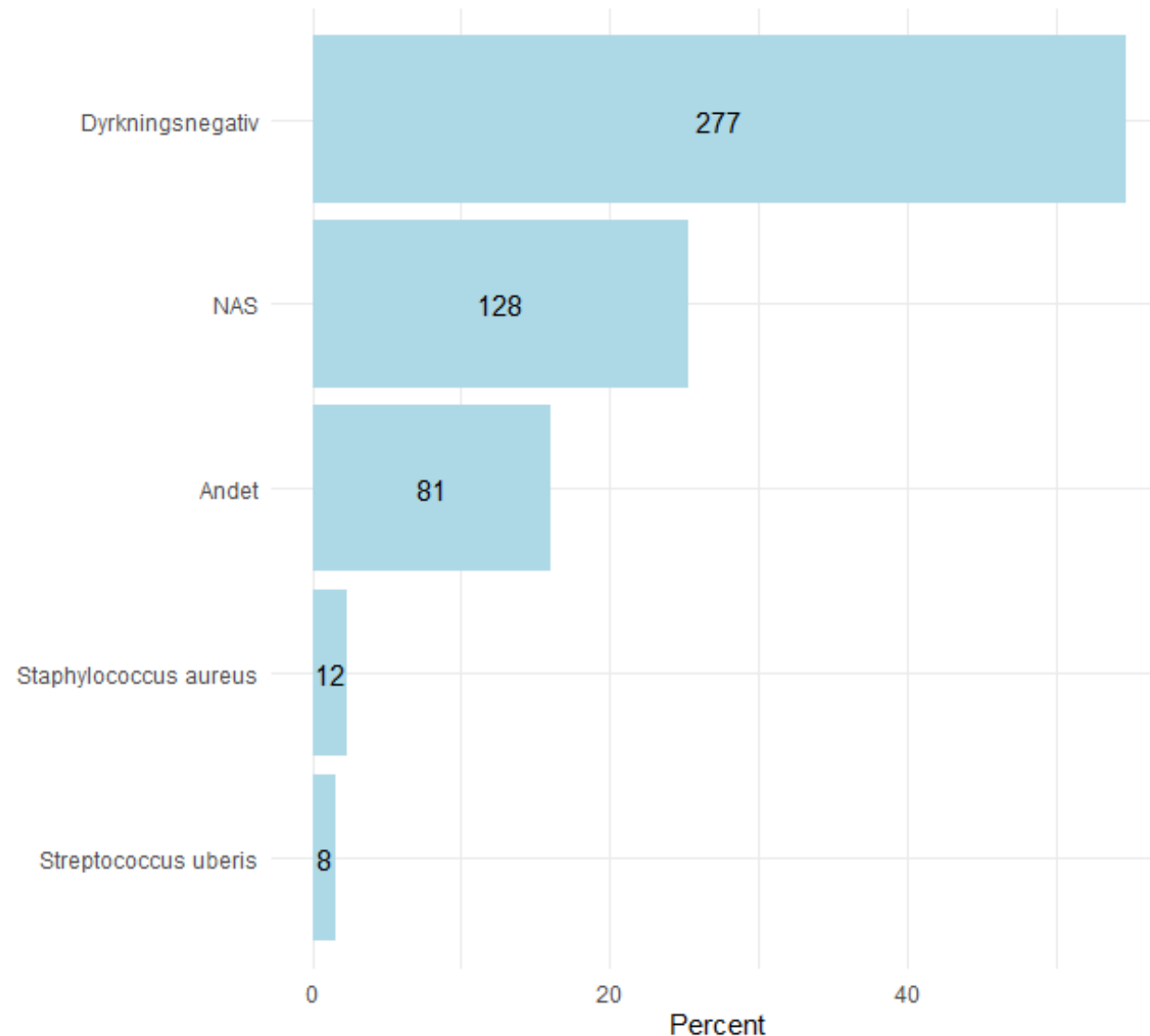
1800 registreringer

*Odd cow ID (1,3,5,7,9)= Carepen 3d, Even cow ID (0,2,4,6,8)= Carepen+Mamyzin 3d, ALL COWS= Dinalgen 1d
The sample should be stored at 5°C BEFORE OF test

347 cases til cure-beregning

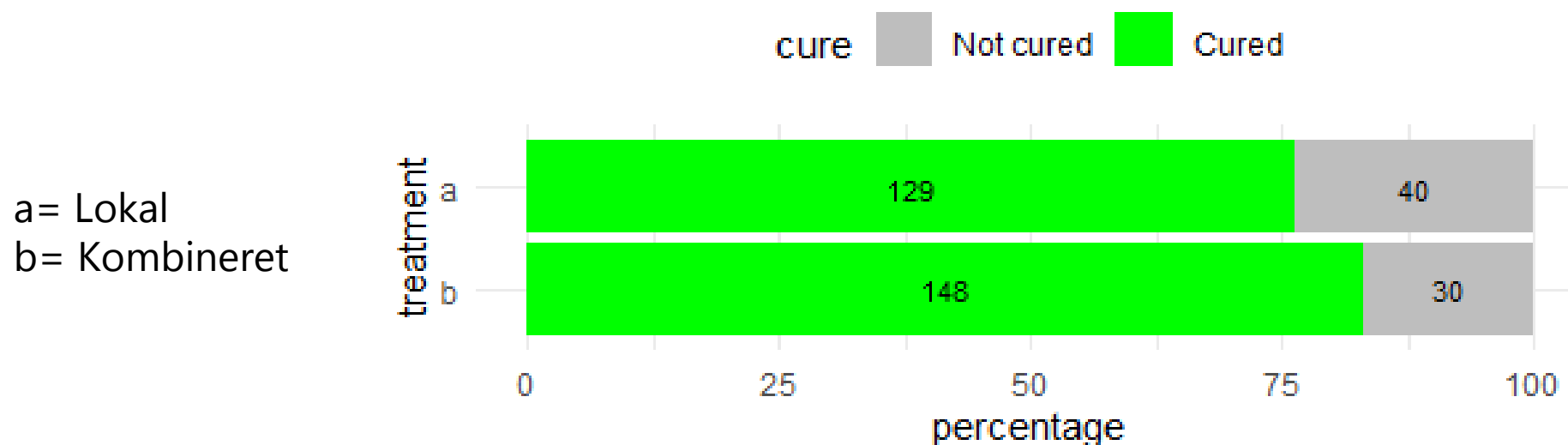


Bakteriologisk helbredelse - Opfølgning på behandlinger



**Opfølgningsprøver
fra kurerede cases
var ikke
nødvendigvis
sterile..**

Helbredelse - 3 dages lokal eller kombinations-behandling?



Gennemsnitlig helbredelse:

Lokal = 76% [69.2-82.5]

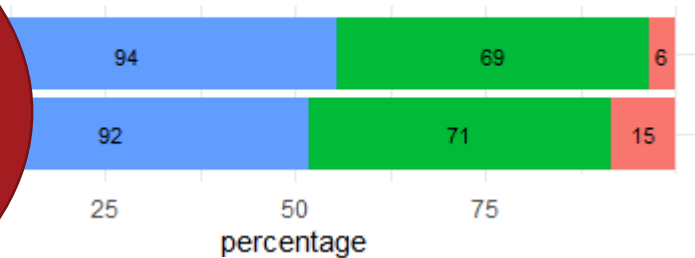
Kombineret = 83% [76.8-88.3]

Margin ligger på
15 %

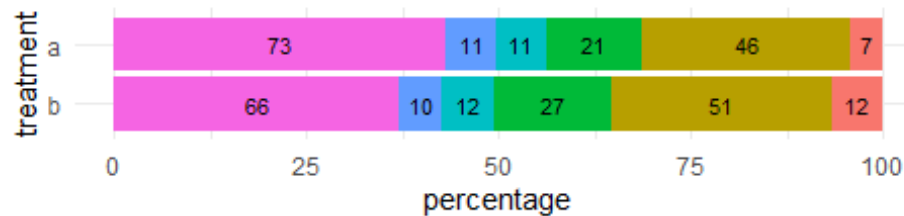
Var der de samme køer i begge behandlingsgrupper?

JA

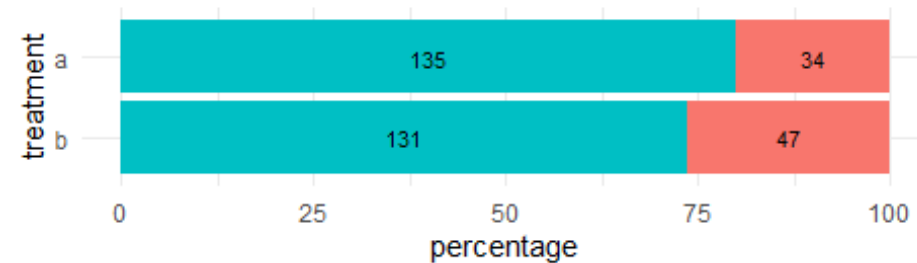
grade 0 1 2



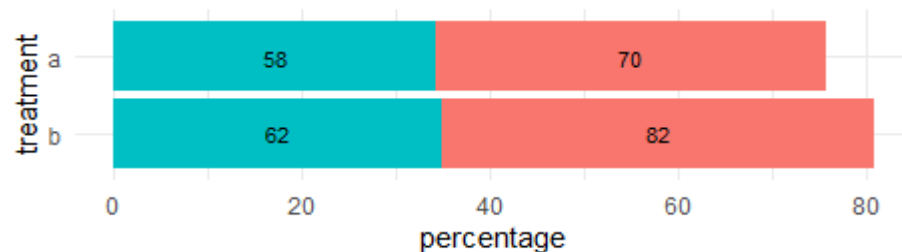
NAS_ren SD_ren
SA_ren SU_ren



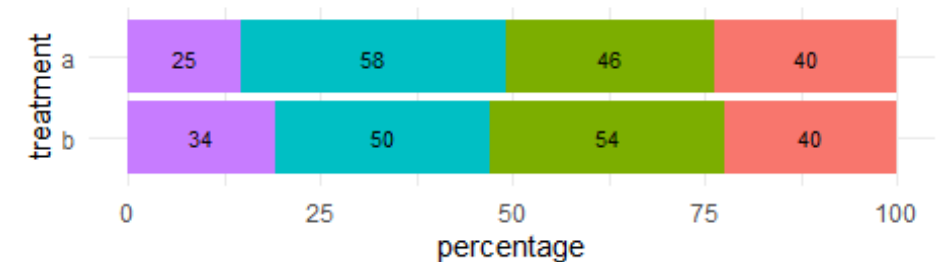
klv_int2 1 2+



scc_kat <200.000 >200.000

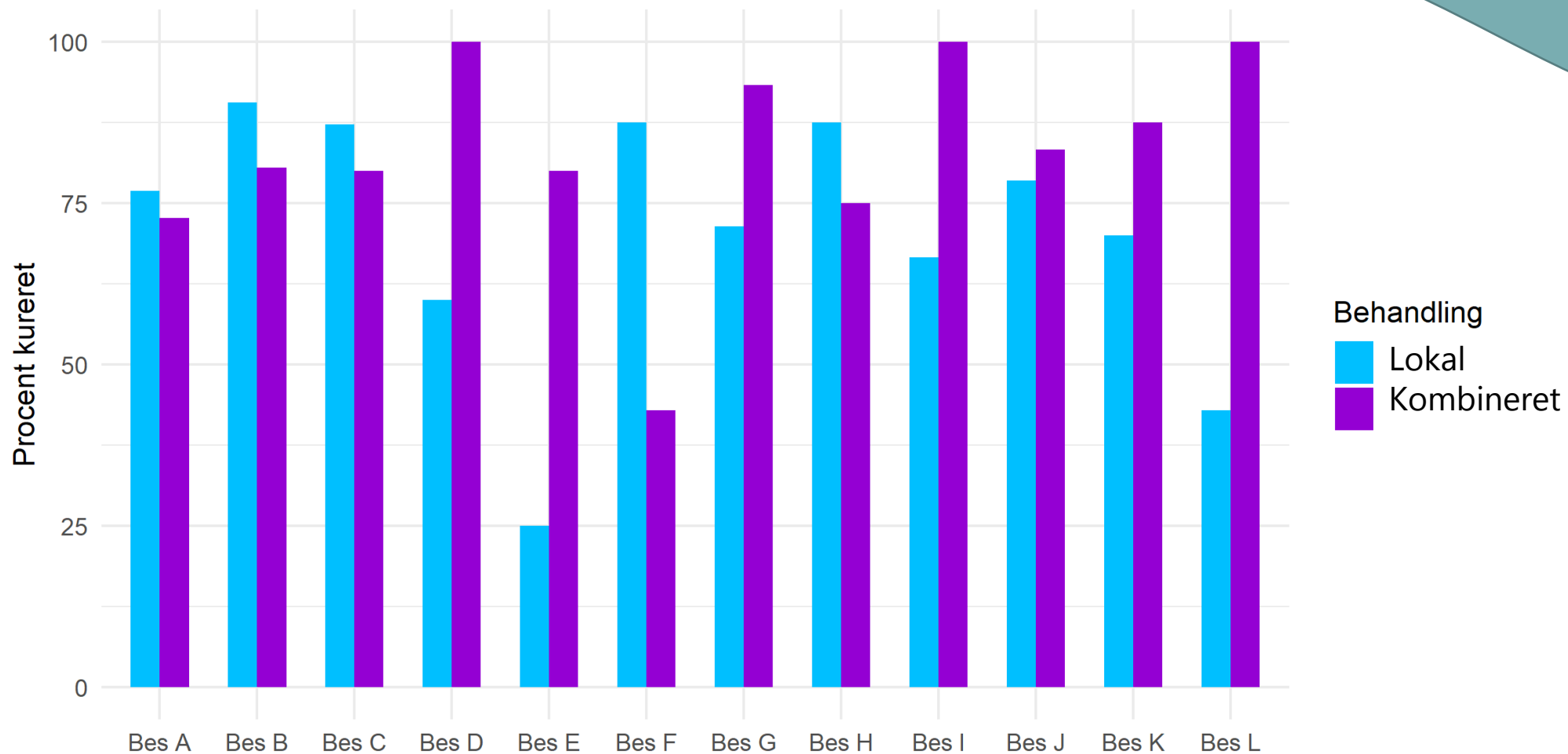


dekint2 0-30 31-100 101-200 201-500

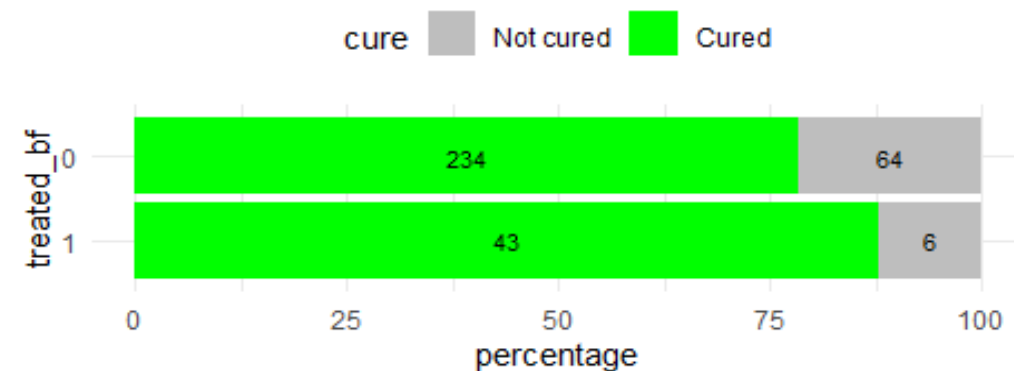
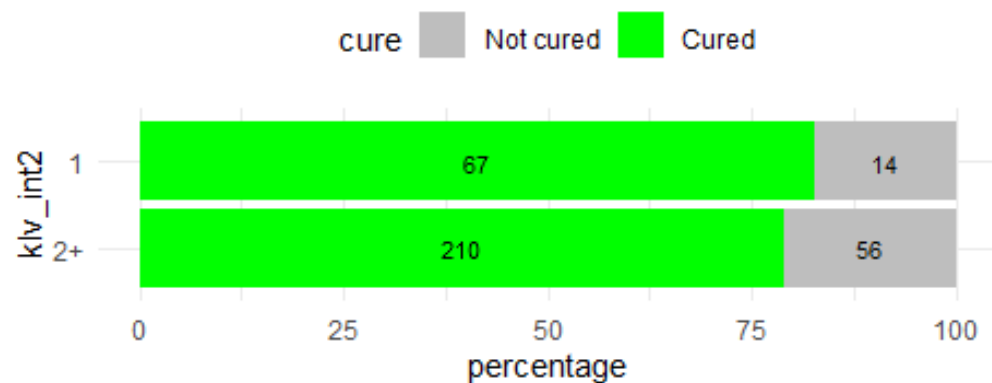
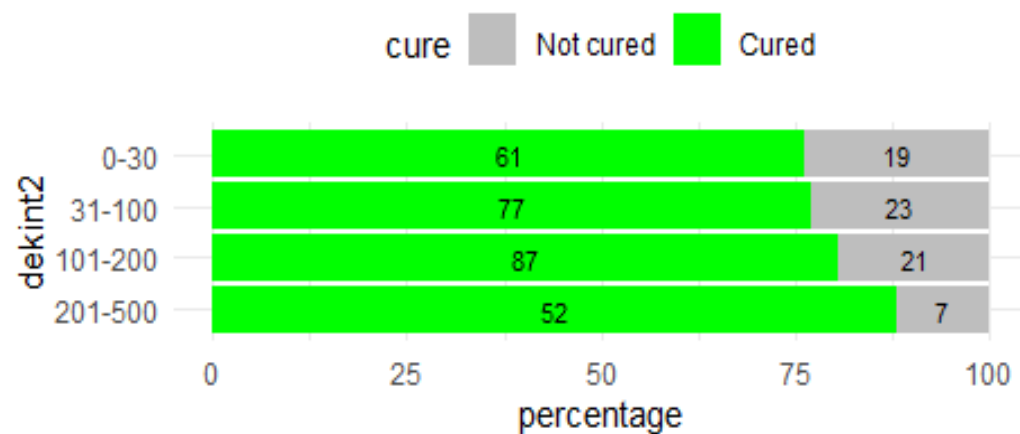


Kan vi gøre det samme i alle besætninger?

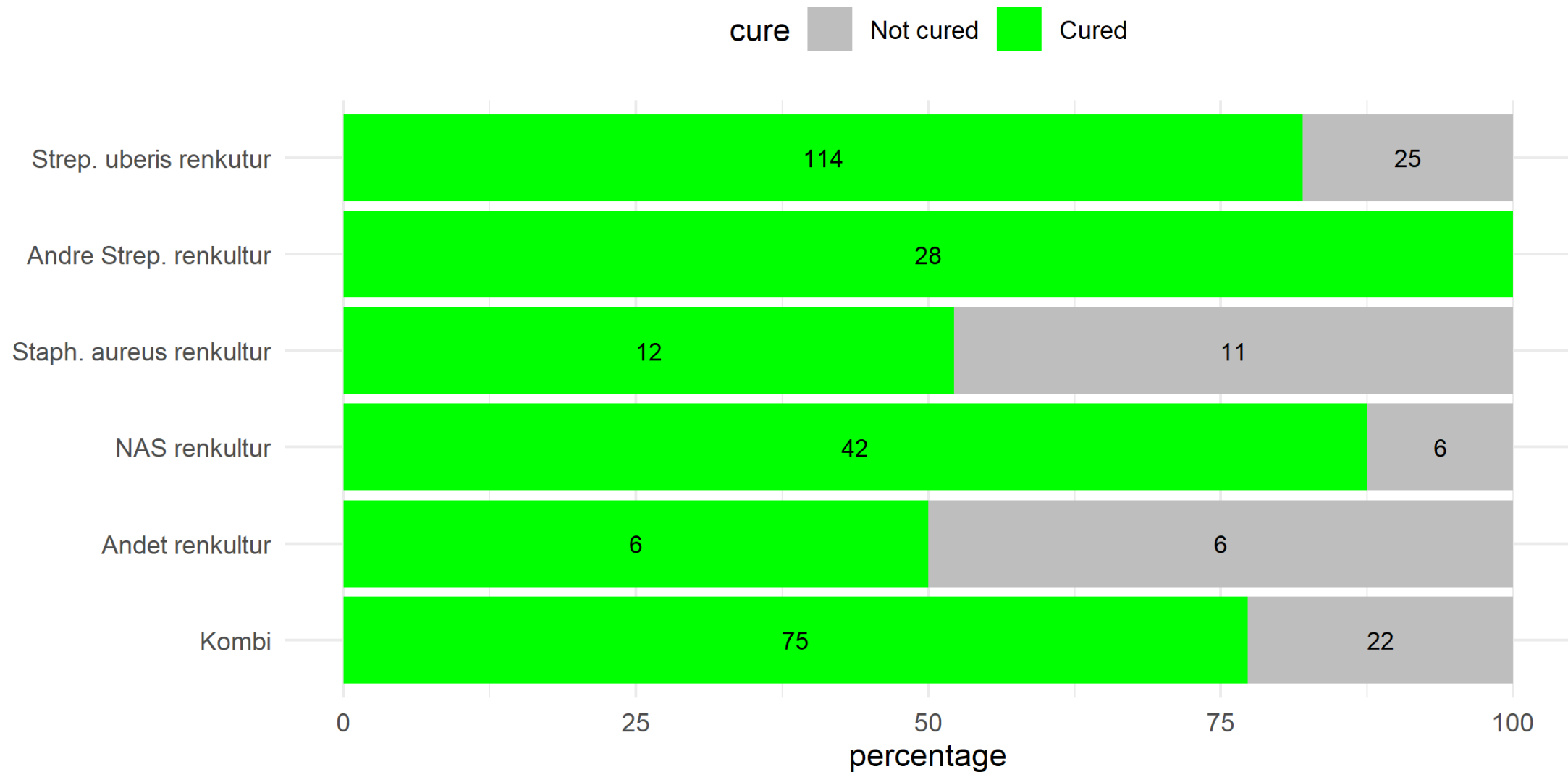
Besætningsspecifikt



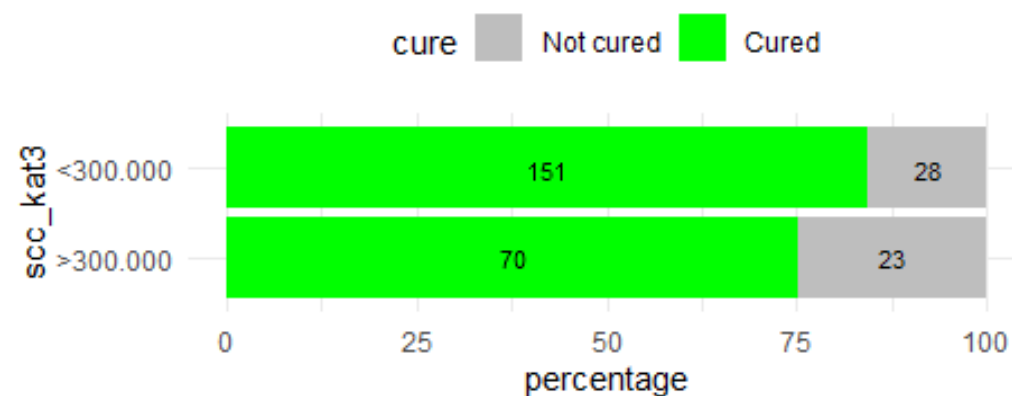
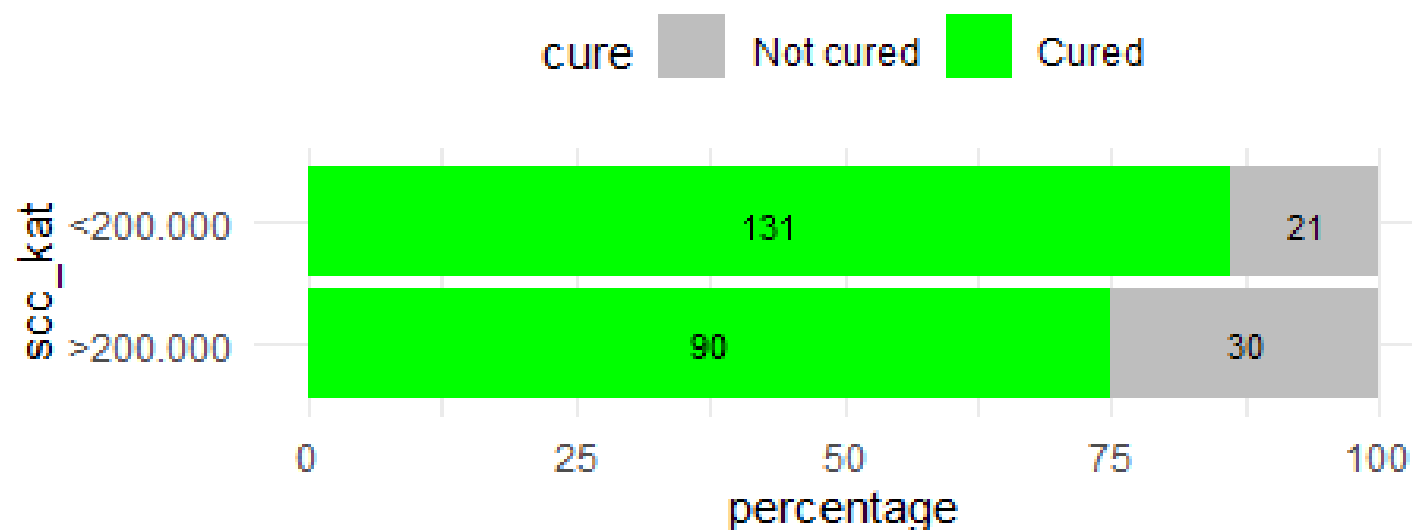
Hvad har så effekt på helbredelse?



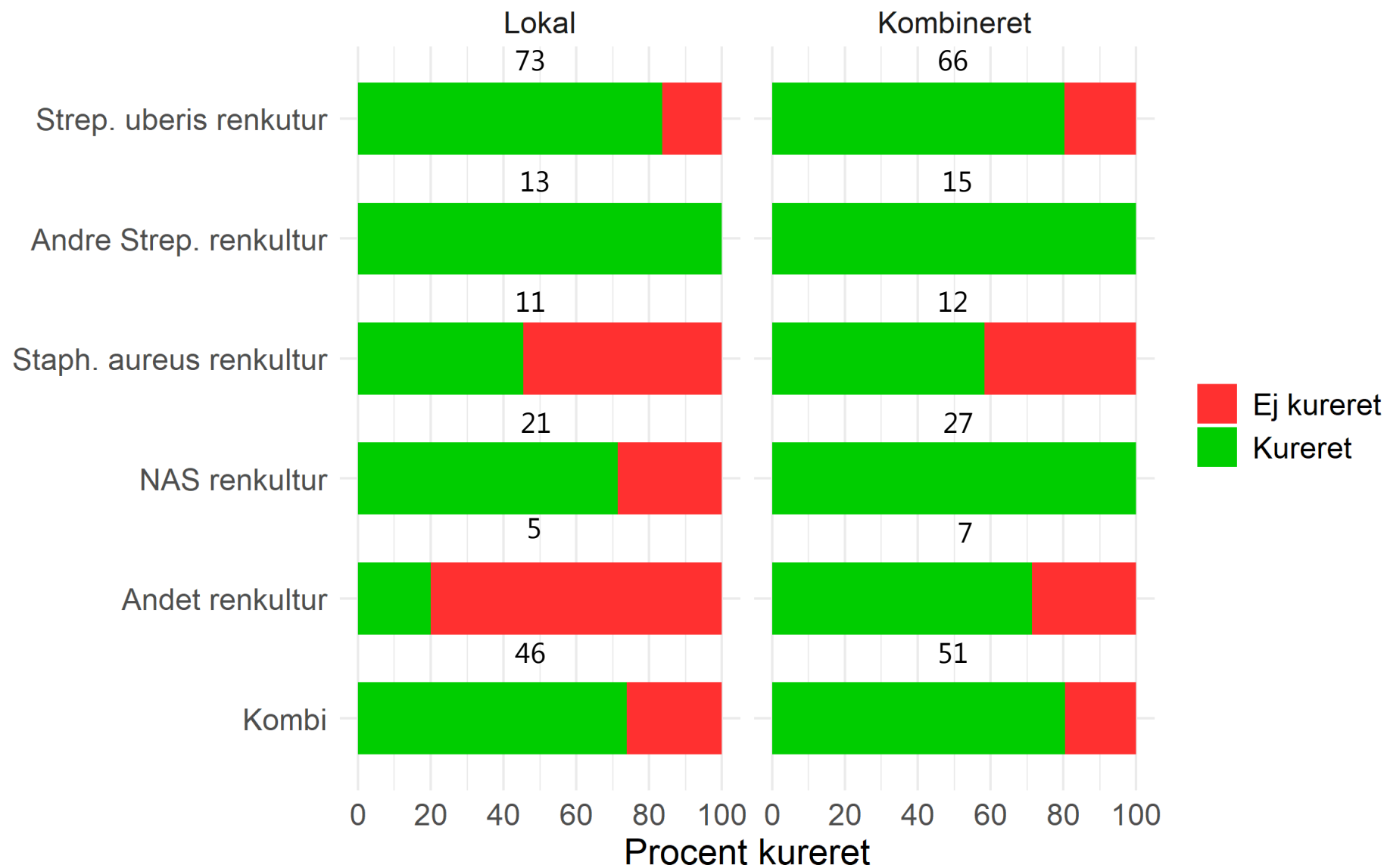
Patogen afgør helbredelses-rate!



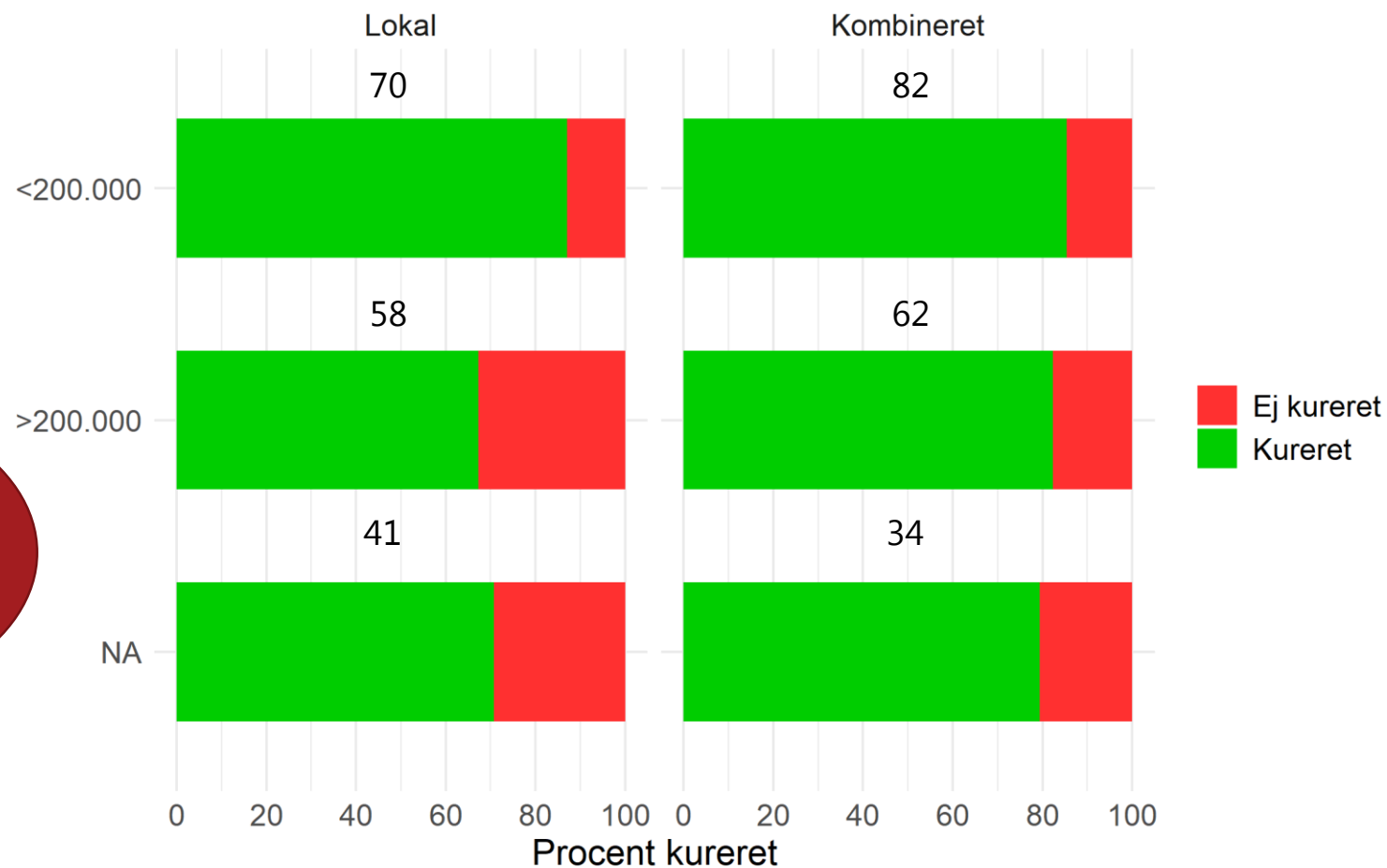
SCC ved ydelseskontrol før klinik (5-50 dage!?) har betydning for helbredelse



Men skal det være lokal eller kombi behandling?



Har køer med > 200.000 bedre effekt af kombi?



Take-home

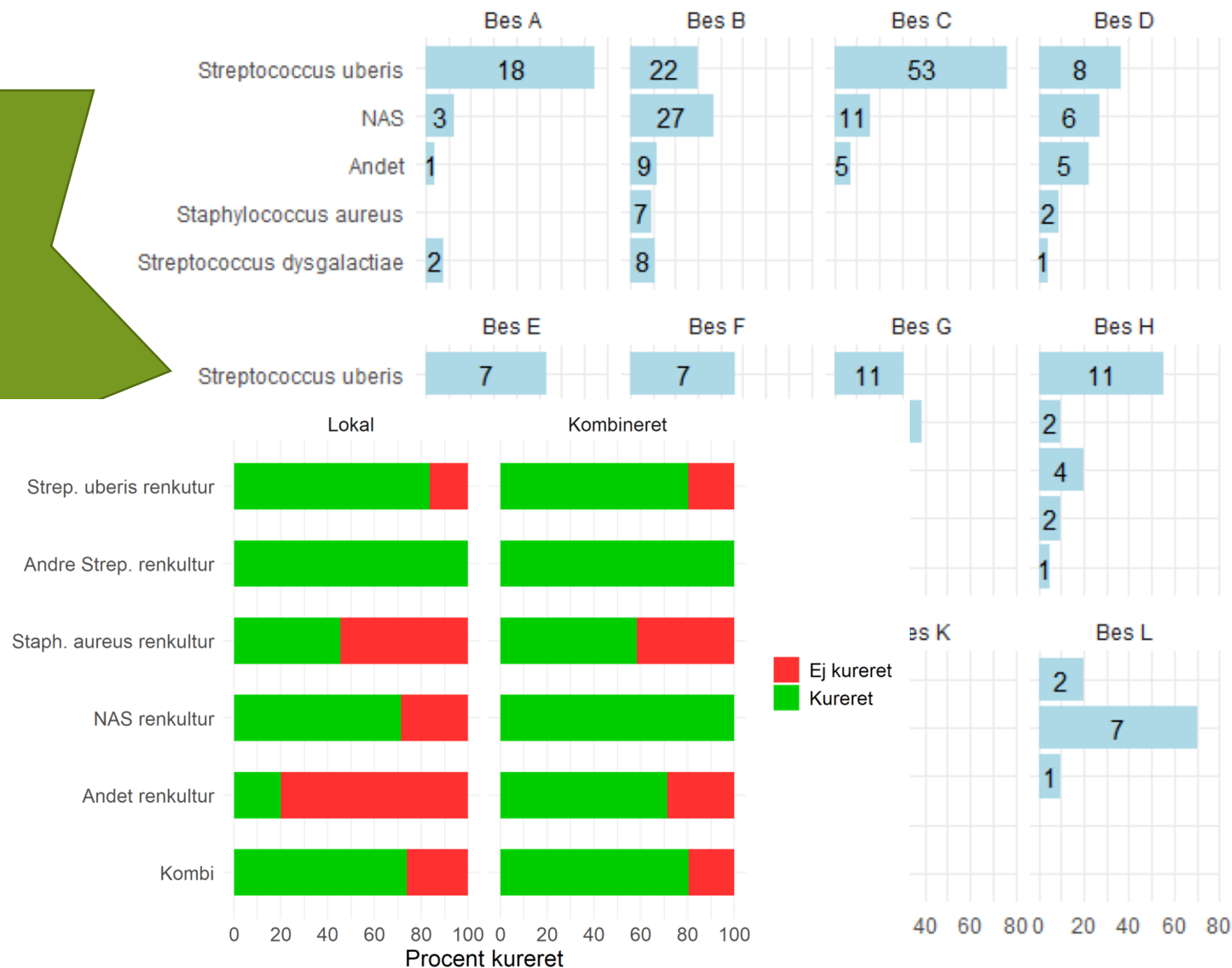
- Kan vi skifte til tuber uden konsekvens?



Besætningsforskelle – ligger i bakteriologien?

**Brug
bakteriologien!**

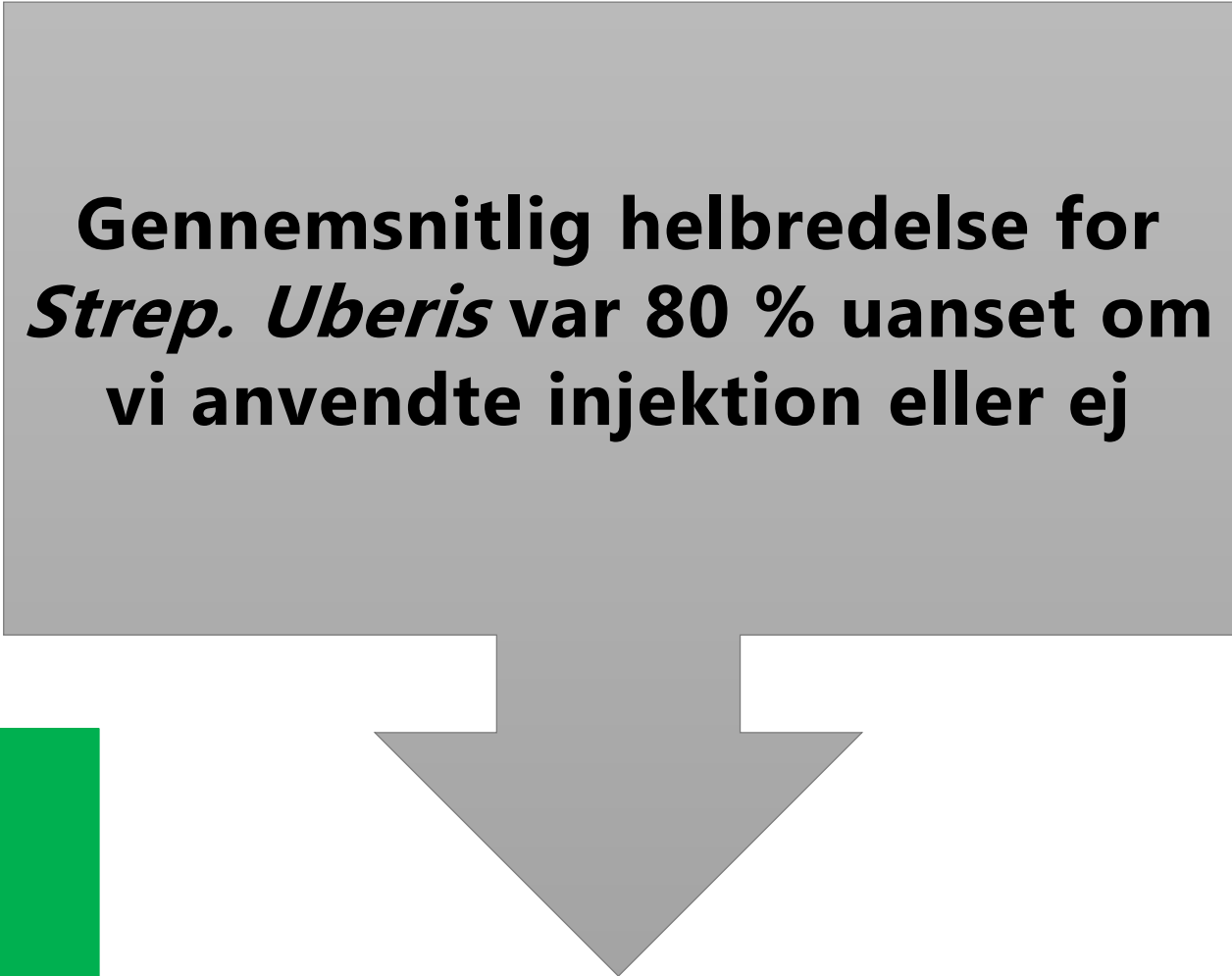
**Streptokokker
kan lige så godt
behandles med
tuber**



Behandling af *Streptococcus uberis* mastitis



Margin
overstiger ikke
15 %

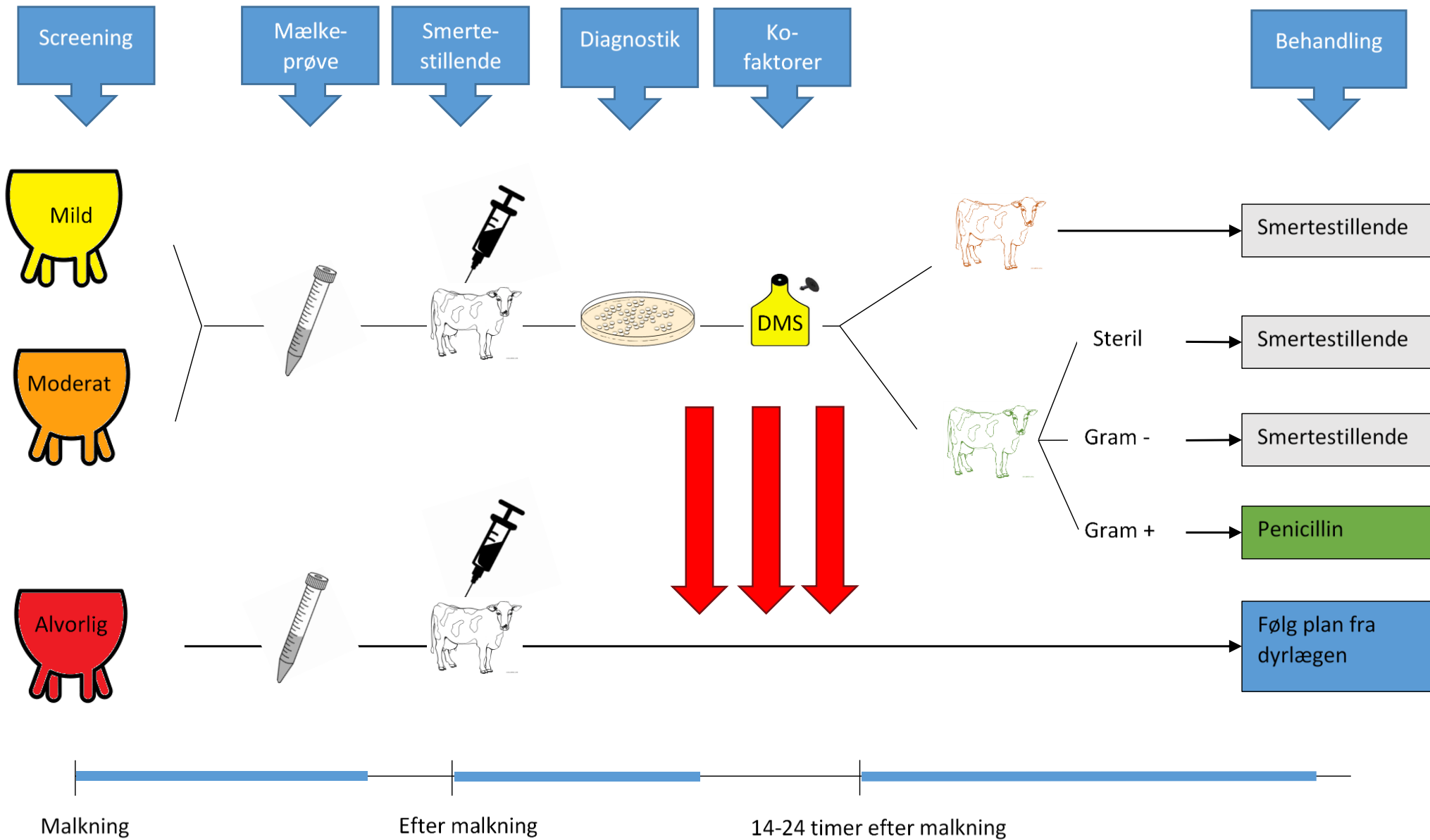


**Gennemsnitlig helbredelse for
Strep. Uberis var 80 % uanset om
vi anvendte injektion eller ej**

Strep. uberis helbredelse:

Lokal = 83% [74.1-90.1]

Kombineret = 80% [70.9-88.3]



Succes-kriterier

- Mælkeprøver skal være sterilt udtaget
- Konsistens / frekvens
- Faciliteter som kan anvendes til formålet
- BU og SCC er vigtige faktorer
- Lokal behandling til Streptokokker
- Systematisk opfølgning på relevante prøver i praksislab
- Opfølgning på cases (helbredelse)



Spørgsmål?