



# Uppföljning av mastit orsakad av *Escherichia coli* hos nöt

– vilken roll spelar behandlingen för kons överlevnad?

---

*Follow-up of mastitis caused by Escherichia coli in cattle – what role does the treatment play for whether the cow survives or not?*

Monica Höjerslev

Självständigt arbete • 30 hp  
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Veterinärprogrammet  
Uppsala 2021





## Uppföljning av mastit orsakad av *Escherichia coli* hos nöt – vilken roll spelar behandlingen för kons överlevnad?

*Follow-up of mastitis caused by Escherichia coli in cattle – what role does the treatment play for whether the cow survives or not?*

Monica Höjerslev

**Handledare:** Ann Nyman, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

**Bitr. handledare:** Hanna Lomander, Distriktsveterinärerna

**Examinator:** Ulf Emanuelson, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

**Omfattning:** 30 hp

**Nivå och fördjupning:** A2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0869

**Program/utbildning:** Veterinärprogrammet

**Kursansvarig inst.:** Institutionen för kliniska vetenskaper

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2021

**Omslagsbild:** ramboldheiner (CC0)

**Nyckelord:** mastit, nötkreatur, mjölkkor, *Escherichia coli*, behandling, kinoloner, trimetoprim, sulfonamid, enrofloxacin, trimsulfa

**Sveriges lantbruksuniversitet**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

## Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Fulltexten kommer dock i samband med att dokumentet laddas upp arkiveras digitalt.

Om ni är fler än en person som skrivit arbetet så gäller krysset för alla författare, ni behöver alltså vara överens. Läs om SLU:s publiceringsavtal här: <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

## Sammanfattning

I Sverige har mjölkproduktionen genomgått stora förändringar de senaste fyra decennierna, med större besättningar och högre mjölkproduktion som resultat, vilket ställer stora krav på lantbrukaren vad gäller omvårdnad om sina kor, annars kan korna drabbas av sjukdomar. Något som har stor påverkan på mjölkproduktionen är om kon får juverinflammation (mastit). Mastit kan orsakas av flera olika patogener där de vanligaste är bakterier. Den gramnegativa bakterien *Escherichia coli* (*E. coli*) orsakar cirka 15 % av alla kliniska mastiter i Sverige och den orsakar ofta akuta höggradiga kliniska mastiter där korna kan bli mycket dåliga, i värsta fall kan det allvarliga sjukdomsförloppet leda till kons död.

Behandling av *E. coli*-mastit i Sverige förlitar sig till största delen på understödjande behandling men antibiotika får sättas in i vissa fall av höggradiga kliniska mastiter kring kalvning som annars riskerar att bli livshotande för kon. I dessa fall är det enrofloxacin som rekommenderas. Ett tänkbart alternativt preparat är trimsulfa men behandlingsvärdet av denna och enrofloxacin till kor med *E. coli*-mastit är tveksam. Syftet med den här studien var att undersöka om samband kunde ses mellan olika behandlingsalternativ och hur stor andel av kor med akut klinisk mastit orsakad av *E. coli* som gick till normalslakt respektive självdög eller avlivades inom en respektive tre månader. Ytterligare ett syfte var att utvärdera om denna typ av undersökning kunde genomföras med hjälp av data från journalsystemet Link.

En litteraturstudie gällande bakgrundsfakta om mastit på mjölkkor i Sverige genomfördes initialt för att sedan efterföljas av en utsökning av kor som behandlats för *E. coli*-mastit av Distriktsveterinärerna i Sverige. Totalt innefattade studien 198 kor där 84 utgjordes av kor som endast fått understödjande behandling (icke exponerade) och 114 kor där enrofloxacin (34 fall) eller trimsulfa (80 fall) givits. På grund av den skeva fördelningen i antal fall mellan antibiotikagrupperna slogs dessa ihop till en gemensam behandlingsgrupp (exponerade). Studien utfördes som en kohortstudie och deskriptiva sammanställningar gjordes innan både univariabla och multivariabla analyser utfördes.

Resultatet av denna studie visade att behandling med enrofloxacin eller trimsulfa inte gav någon signifikant skillnad i andel kor som gått till normalslakt, varken inom en eller tre månader efter insjuknande i *E. coli*-mastit, jämfört med kor som enbart fått understödjande behandling. Det förelåg dock signifikant högre risk ( $p < 0,05$ ) för kor med klinisk *E. coli*-mastit som behandlats med trimsulfa eller enrofloxacin att självdö eller avlivas inom en till tre månader efter insjuknande jämfört med kor som behandlats enbart med understödjande behandling. Vidare visade analyser att fördelningen av kor av olika ras och tid till insjuknande från kalvning var likvärdig för exponerade och icke exponerade kor, men en signifikant skillnad förelåg gällande fördelningen av kor i olika laktationsnummer där en större andel av de exponerade var yngre kor jämfört med de icke exponerade.

I studien har ingen hänsyn tagits till allvarlighetsgraden av *E. coli*-mastit och det går därmed inte att avgöra om den signifikanta skillnaden i andel självdöda eller avlivade kor beror på olika behandlingsalternativ eller olika allvarlighetsgrad på sjukdom. Skillnaden kan därför bero på confounding och är viktigt att ha i åtanke vid tolkning av resultaten.

Journalssystemet Link innefattar mycket data men sökbarheten är begränsad, det går till exempel inte att söka på diagnos vilket hade varit mycket fördelaktigt för denna studie. En utveckling av sökmöjligheten i Link och uppmaning om att kliniska symtom registreras skulle öka användbarheten av Link för utvärdering och forskning.

Sammanfattningsvis kan det konstateras att kor som behandlats med enrofloxacin eller trimsulfa löpte signifikant högre risk att självdö eller avlivas, både inom en och tre månader från insjuknande, kontra om de enbart får understödande behandling vid akut klinisk *E. coli*-mastit. Dock förelåg ingen signifikant skillnad mellan grupperna i andelen kor som gått till normalslakt, varken inom en eller tre månader från insjuknande.

Beträffande journalssystemet Link har det visats att det är möjligt att genomföra denna typ av studie på data hämtat från Link, men att sökbarheten inte var helt optimal då sökning på diagnos inte var möjlig.

*Nyckelord:* mastit, nötkreatur, mjölkkor, *Escherichia coli*, behandling, kinoloner, trimetoprim, sulfonamid, enrofloxacin, trimsulfa

## Abstract

In Sweden, milk production has undergone major changes in the last four decades, with larger herds and higher milk production as a result. This demands a lot of the farmer in terms of caring for the cows, as the cows otherwise may suffer from diseases. One disease that has a big impact on milk production is mastitis. Mastitis can be caused by several different pathogens where the most common are bacteria. The gram-negative bacterium *Escherichia coli* causes about 15% of all clinical mastitis in Sweden and often causes acute severe clinical mastitis where the cow can become very ill and in the worst case, the serious course of the disease can lead to the death of the cow.

Treatment of *E. coli* mastitis in Sweden relies for the most part on supportive treatment, but antibiotics may be used in some cases of severe clinical mastitis around calving, which otherwise risks becoming life-threatening for the cow. In these cases, enrofloxacin is recommended. An alternative is trimethoprim-sulfonamide, but the treatment value of this and enrofloxacin in cows with *E. coli* mastitis is doubtful. The purpose of this study was to investigate whether an association could be found between different treatment options and the proportion of cows with acute clinical mastitis caused by *E. coli* that after treatment were slaughtered or died or were euthanized within one and three months, respectively. Another purpose was to evaluate whether this type of investigation can be carried out on data from the journal system Link.

Initially a literature study was performed on the background of mastitis in general and of mastitis in dairy cows in Sweden in particular. A search was then performed in the medical journal database at the District Veterinarians in Sweden for cows treated for *E. coli* mastitis. The study included a total of 198 cows where 84 consisted of cows that only received supportive treatment (non-exposed) and 114 of cows treated with either enrofloxacin (34 cases) or trimethoprim-sulfonamide (80 cases). Due to the skewed distribution in number of cases between the antibiotic groups, these were merged into one case group (exposed). The study was performed as a cohort study and descriptive statistics were made before univariate and multivariable analyzes were performed.

The results of this study show no significant association between choice of treatment and proportion of cows that were slaughtered, neither within one nor three months after developing *E. coli* mastitis. However, there was a significant association between choice of treatment and the proportion of cows that died or were euthanized, both within one and three months after treatment. There was a higher risk ( $p < 0,05$ ) for cows with clinical *E. coli* mastitis treated with trimethoprim-sulfonamide or enrofloxacin to die or be euthanized compared to cows treated with supportive treatment alone. The analyzes also showed that the distribution of breed and days from calving to disease were similar between exposed and non-exposed cows but there was a significant difference in the distribution of lactation number with a higher proportion of younger cows in the exposed group compared to the non-exposed group.

The study did not consider the severity of *E. coli* mastitis and it is therefore not possible to determine whether the significant difference in survival is due to different treatment options or different severity of disease. Any differences may thus be caused by confounding and is important to keep in mind when interpreting the results.

The journal system Link includes a lot of data but the searchability is limited, for example it is not possible to search for diagnosis, which would have been of great advantage for this study. A development of the search function in Link and encouragement of reporting clinical symptoms would increase the usefulness of Link for evaluation and research.

To summarize, cows with acute clinical *E. coli* mastitis that are treated with enrofloxacin or trimethoprim-sulfonamide have significantly higher risk of dying or being euthanized, both within one and three months after illness, in contrast to cows with acute clinical *E. coli* mastitis that receive supportive care only. However, there is no significant difference between these treatment groups in the proportion of cows sent to slaughter, neither within one nor three months of illness.

Regarding the journal system Link, it has been shown that it is possible to carry out this type of study on data retrieved from Link, but that the searchability was not completely optimal as searching for a diagnosis was not possible.

*Keywords:* mastitis, cattle, dairy cows, *Escherichia coli*, treatment, quinolones, trimethoprim, sulfonamid, enrofloxacin, trimsulfa



# Innehållsförteckning

<b>Tabellförteckning .....</b>	<b>11</b>
<b>Figurförteckning.....</b>	<b>13</b>
<b>Förkortningar .....</b>	<b>14</b>
<b>1. Inledning.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Material och metod .....</b>	<b>18</b>
2.1. Litteratursök och litteraturval .....	18
2.2. Studiedesign .....	19
2.3. Stickprovsurval .....	19
2.4. Statistiska metoder .....	22
<b>3. Litteraturöversikt .....</b>	<b>24</b>
3.1. Mastit hos nötkreatur .....	24
3.1.1. Klassificering av mastit .....	24
3.1.2. Predisponerande faktorer för mastit .....	25
3.1.3. Mikroorganismer som kan orsaka mastit .....	26
3.1.4. <i>E. coli</i> som mastitpatogen.....	27
3.1.5. Förekomst och övervakning av mastit .....	28
3.1.6. Konsekvenser av mastit.....	29
3.2. Behandling och undersökning vid klinisk mastit .....	30
3.2.1. Författningar och behandlingsrekommendationer .....	30
3.2.2. Bensylpenicillin .....	31
3.2.3. Enrofloxacin .....	31
3.2.4. Trimsulfa .....	32
3.2.5. Understödjande behandling.....	32
3.3. Förebyggande åtgärder vid mastit.....	34
<b>4. Resultat.....</b>	<b>36</b>
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>43</b>
5.1. Representativitet.....	45
5.2. Metodologiska överväganden .....	46
5.3. Konklusion .....	48

<b>Referenser .....</b>	<b>49</b>
<b>Tack .....</b>	<b>54</b>
<b>Populärvetenskaplig sammanfattning .....</b>	<b>55</b>

# Tabellförteckning

- Tabell 1. Förteckning över antal kor som inte uppfyller kriterier för att klassas som mjölkkor med klinisk mastit orsakad av *Escherichia coli* (*E. coli*) och som behandlats med enrofloxacin eller trimsulfa av de kor som ursprungligen söktes ut i journalsystemet Link (utsökningen var behandling med enrofloxacin eller trimsulfa under 2018-07-01 till 2019-06-30) samt orsak till varför de inte uppfyllde kriterierna.....21
- Tabell 2. Förteckning över antal kor som inte uppfyllde kriterierna för att klassas som mjölkkor med klinisk mastit orsakad av *Escherichia coli* (*E. coli*) och som inte behandlats med enrofloxacin eller trimsulfa av de kor som ursprungligen söktes ut i journaler hos Distriktsveterinärerna i Tibro samt orsak till varför de inte uppfyllde kriterierna.....22
- Tabell 3. Andel kor anslutna till kokontrollen som drabbats av klinisk mastit under kontrollåret 2018/2019, fördelat på ras samt laktationsnummer (modifierad från Tabell 1 i Redogörelse för husdjursorganisationernas Djurhälsovård 2018/2019 (Växa Sverige 2020b). Laktationsnummer. refererar till vilken laktationscykel kon befinner sig i. En laktationscykel sträcker sig från en kalvning fram till nästa kalvning (SVA & Växa 2019). Laktationsnummer 1 är mellan kons första och andra kalvning, laktationsnummer 2 mellan andra och tredje kalvningen, osv. ....29
- Tabell 4. Distribution av antal (andel (%)) kor över dagar i mjölk (DIM) från kalvning till registrerat sjukdatum, ras (Svensk rödbrokg boskap, SRB; Svensk Holstein, SH), laktationsnummer och län för de 84 icke exponerade och 114 exponerade kor som ingick i studien. ....37
- Tabell 5. Antal (andel (%)) icke exponerade respektive exponerade kor som utgått (till normalslakt eller självdöd/avlivad) oavsett orsak och för de där mastit/juverfel eller juver/spenskada har angetts som utgångsorsak inom en respektive tre månader från insjuknande för de 84 icke exponerade och 114 exponerade kor som ingick i studien. ....39
- Tabell 6. Antal (andel (%)) icke exponerade respektive exponerade som utgått till normalslakt oavsett orsak och för de där mastit/juverfel eller juver/spenskada har angetts som utgångsorsak inom en respektive tre månader

från insjuknande för de 84 icke exponerade och 114 exponerade kor som ingick i studien. ....40

Tabell 7. Antal (andel (%)) icke exponerade respektive exponerade kor som avlivats eller självdött oavsett orsak och för de där mastit/juverter eller juver/spenskada har angetts som borsak inom en respektive tre månader från insjuknande för de 84 icke exponerade och 114 exponerade kor som ingick i studien. ....41

## Figurförteckning

Figur 1. Schematisk bild över hur mastit generellt klassificeras. ....	25
Figur 2. Escherichia coli (CC0). Storlek 0,5 x 1-3 µm (SLU 2020).....	27
Figur 3. Andelen kor i icke exponerade respektive exponerade gruppen som insjuknat i Escherichia coli-mastit per månad under året efter kalvning. .	38
Figur 4. Andel kor som normalslaktats eller självdött/avlivats på grund av mastit/juverfel eller juver/spenskada kontra övriga orsaker inom en månad efter insjuknande i Escherichia coli (E. coli)-mastit av totalt 19 icke exponerade och 43 exponerade kor som utgått under perioden. ....	42
Figur 5. Andel kor som normalslaktats eller självdött/avlivats på grund av mastit/juverfel eller juver/spenskada kontra övriga orsaker inom tre månader efter insjuknande i Escherichia coli (E. coli)-mastit av totalt 31 icke exponerade och 57 exponerade kor som utgått under perioden.....	42

## Förkortningar

AMS	Automatiserad mjölkningssystem
AT	Allmäntillstånd
CDB	Nötkreatursregistret (Central Database of Bovine animals)
DIM	Dagar i mjölk
Dv	Distriktsveterinärerna
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
SH	Svensk Holstein
SRB	Svensk rödbrokig boskap
SVA	Statens veterinärmedicinska anstalt

# 1. Inledning

Under de senaste 40 åren har mjölkproduktionen i Sverige genomgått drastiska förändringar. Antalet kor har mer än halverats och antalet besättningar har minskat med närmare 75 % (Sveriges officiella statistik för jord- och skogsbruk, fiske. 2020a, 2020b). De besättningar som är kvar har ofta en större besättningsstorlek, under de senaste tio åren har besättningsstorleken ökat med i genomsnitt 32 kor (LRF 2020). Förändringen har inneburit att man behövt omstrukturera produktionsformen och idag hålls ungefär tre gånger så många kor i lösdriftssystem som i uppbundna system (Växa Sverige 2020a; Nilsson 2019). I början av 80-talet hölls 3 % av svenska kor i lösdriftssystem (Gjestang, K-E. se Gustafsson 2005). Sedan 2007 är det i Sverige krav på att man när man bygger nytt bygger lösdriftssystem, däremot får man ha kvar kor i uppbundet system om man har ett sådant befintligt system (Nilsson 2019).

I Sverige är det två raser som dominerar bland mjölkorna. Växa Sverige (2020a) rapporterade att av alla kor som var anslutna till kokontrollen år 2018/2019 utgjorde Svensk Holstein (SH) och Svensk rödbrokgig boskap (SRB) cirka 56 respektive 33 %, medan övriga raser och korsningar cirka 11 %.

Det första automatiska mjölkningssystemet (AMS) i Sverige installerades på en gård 1998 och på 20 år har närmare hälften av alla svenska kor övergått till att mjölkas i olika AMS system (Nilsson 2019). En svensk mjölkko producerade år 2020 cirka 10 000 kg mjölk per år. Det motsvarar ungefär årskonsumtionen av mejeriprodukter för 27 svenskar (cirka 375 kg/person/år) (LRF 2020). SH är den ras som i genomsnitt har högst mjölkproduktion av mjölkkoraserna i Sverige (Växa Sverige 2020a).

För att kunna producera mycket mjölk krävs att kon tas omhand på rätt sätt, med god utfodring och omvårdnad så att hon håller sig frisk. Trots god omvårdnad kan kon ändå drabbas av sjukdomar. Något som har stor påverkan på mjölkproduktionen är om kon får juverinflammation (mastit). Mastit är den vanligaste sjukdomen som mjölkkor råkar ut för och den som orsakar störst skador, både på enskilda kor och övergripande ekonomiskt (SVA 2020a; Emanuelson & Oltenacu 1998; Valde *et al.* 2004; Frössling *et al.* 2017; Telldahl *et al.* 2019). Enligt en rapport från

Växa Sverige (2020b) drabbades 9 av 100 kor per år av klinisk mastit under kontrollåret 2018/2019, jämfört med den näst vanliga sjukdomen klöv- och benlidande som 2,6 av 100 kor per år drabbades av under samma period.

Mastit är en inflammationsreaktion i juvret som kan ge antingen kliniska eller subkliniska symtom. Mastit kan orsakas av flertalet olika mikroorganismer, där bakterier är allra vanligast, men man kan också påvisa andra mikroorganismer så som till exempel jästsvamp (Aiello & Moses 2016). Det vanligaste bakteriefyndet vid mastit på kor i Sverige är grampositiva bakterier, så som *Staphylococcus* spp. och *Streptococcus* spp.. Även gramnegativa bakterier förekommer (Sveriges veterinärförbund 2019) och totalt påvisas *Escherichia coli* (*E. coli*) vid 15 % av alla fall av akut klinisk mastit på kor i Sverige (Ericsson Unnerstad *et al.* 2019). Även om *E. coli* inte utgör mer än knappt en femtedel av mastit-fallen så är det en patogen som bör uppmärksammas. Detta för att den ofta orsakar akuta höggradiga kliniska mastiter där korna kan bli mycket dåliga med allvarliga sjukdomstecken som feber, påverkat allmäntillstånd och bakteriemi (SVA 2020b). I värsta fall kan det allvarliga sjukdomsförloppet leda till kons död.

Förstahandsvalet för antibiotikabehandling vid akut klinisk mastit i Sverige är bensylpenicillin som kan sättas in redan vid misstanke om penicillinkänslig grampositiv bakterie eller om besättningens tidigare patogenläge är oklar (Sveriges veterinärförbund 2019). Enrofloxacin är ett bredspektrumantibiotikum som tillhör antibiotikagruppen flourokinoloner som är ett tänkbart antibiotikum vid akut klinisk mastit orsakad av *E. coli* eller *Klebsiella*. Emellertid är användningen strikt reglerad i Statens jordbruksverks föreskrifter om läkemedel och läkemedelsanvändning; Saknr D9 (SJVFS 2019:32). I 2 kap, 11 § framgår att kinoloner endast får ordineras om bakteriologisk undersökning och resistensbestämning visar att det saknas alternativa verksamma antibiotika för den aktuella patogenen. Undantag får göras för till exempel akut livshotande tillstånd där man inte hinner invänta odling och resistensundersökning. Veterinären måste alltid motivera sitt antibiotikaval i journalen (SJVFS 2019:32). Om besättningens patogenläge inom de senaste sex månaderna är väl känt och dokumenterat och visar på problem med gramnegativa bakterier är det tillåtet att sätta in kinoloner innan svar på bakteriologisk odling erhållits (SJVFS 2019:32). Odling och resistensbestämning ska alltid genomföras på ett sterilt taget mjölkprov (Sveriges veterinärförbund 2019). Mastit som behandlas med antibiotika ska alltid kompletteras med understödande behandling i form av till exempel NSAID, vätska och oxytocin samt frekventa urmjölknings och optimering av liggkomfort och foderkvalité (Sveriges veterinärförbund 2019).

Kinoloner klassas som särskilt viktiga för humanvården och ska undvikas att användas till djur i så hög utsträckning som möjligt (WHO 2017). Flera studier visar



dessutom på tveksamma effekter av enrofloxacin vid behandling av *E. coli*-mastit (Pyörälä & Pyörälä 1998; Suojala *et al.* 2010; Persson *et al.* 2015).

Istället för kinoloner kan preparat bestående av trimetoprim och sulfonamid sättas in vid *E. coli*-mastit, men effekten av dessa preparat verkar inte vara mer fördelaktig än att inte ge antibiotika alls (Pyörälä *et al.* 1994; Kaartinen *et al.* 1999). Fang & Pyörälä (1996) visade att det krävdes högre koncentration av trimetoprim-sulfonamid i mjölk än i blod för att uppnå samma effekt.

Syftet med den här studien var att undersöka om samband kunde ses mellan olika behandlingsalternativ och hur stor andel av kor med akut klinisk mastit orsakad av *E. coli* som gick till normalslakt respektive som självdög eller avlivades. Behandlingsalternativen som undersöktes var behandling med antingen kinoloner (enrofloxacin) eller trimetoprim-sulfonamid (trimsulfa) jämfört med enbart understödjande behandling. Om studien inte kan visa på signifikanta fördelar med att behandla *E. coli*-mastit med kinoloner eller trimsulfa kan det stärka argumenten att inte använda dessa preparat till kor med akut klinisk mastit orsakad av *E. coli*.

Ytterligare ett syfte med studien var att se om denna typ av undersökning kan genomföras på data från journalsystemet Link (ApoEx System AB, Stockholm, Sverige).

### *Frågeställning*

Påverkas andelen kor som normalslaktas respektive självdör eller avlivas, inom en respektive tre månader från insjuknande, vid akut klinisk mastit orsakad av *E. coli* om kon behandlas med enrofloxacin eller trimsulfa kontra om hon endast får understödjande behandling?

Kan en studie som denna utföras på data hämtad från journalsystemet Link?

## 2. Material och metod

### 2.1. Litteratursök och litteraturval

Litteratursöket gjordes genom att sökorden "cattle", "mastitis" och "Sweden" användes i sökmotorerna PubMed, Web of Science och Scopus. Dessutom söktes tidigare studentarbeten kring ämnet upp i Epsilon SLU för att hitta referenser till bakgrundsfakta. Alla sökträffar sorterades efter relevans och upp till de 100 första artiklarna granskades för varje sökresultat. Fler artiklar och annan litteratur har sedan sökts ut utifrån referenslistor från ursprungliga artiklar. Nedan listas sökningar som är gjorda. Utöver detta har även kurslitteratur och webbsidorna sva.se, sjv.se, juverportalen.se och who.int samt referenser därifrån använts.

Epsilon SLU, sökt inom veterinärprogrammet:

- "Nötkreatur, Sverige, mastit": 50 resultat, 2020-09-14. Alla granskade.
- "Cattle, Sweden, mastitis": 43 resultat, 2020-09-14. Alla granskade.
- "Mastit, behandling": 61 resultat, 2020-09-14. Alla granskade.
- "Mastits, treatment": 52 resultat, 2020-09-14. Alla granskade.

PubMed, sorterade på mest relevans:

- "(Cattle) AND (Sweden) AND (mastitis)": 202 resultat, 2020-09-14. 100 första granskade.

Web of Science, sorterade på mest relevans:

- "(Cattle) AND (Sweden) AND (mastitis)": 60 resultat, 2020-09-15. Alla granskade.

Scopus, sorterade på mest relevans:

- "(Cattle) AND (Sweden) AND (mastitis)": 98 resultat, 2020-09-15. Alla granskade.

## 2.2. Studiedesign

Denna studie designades som en kohortstudie där vi ville undersöka hur behandling med enrofloxacin eller trimsulfa (exponerade) jämfört med avsaknad av sådan behandling (icke exponerade) påverkade överlevnaden hos mjölkkor med *E. coli*-mastit (utfall). Vår målpopulation var mjölkkor i Sverige med akut klinisk *E. coli*-mastit och vår studiepopulation var mjölkkor som veterinär på Distriktsveterinärerna (Dv) behandlat för akut klinisk *E. coli*-mastit under tidsperioden 1 juli 2018 till 30 juni 2019.

## 2.3. Stickprovsurval

Journalssystemet Link (ApoEx System AB, Stockholm, Sverige) används för journalföring av samtliga behandlingar av Dv i Sverige. I Link finns begränsade möjligheter att söka ut djur och urvalsmetoden skiljer sig därmed för de exponerade och de icke exponerade korna. I den exponerade gruppen togs alla kor som fanns i journalssystemet under 2018-07-01 till 2019-06-30 med, medan i den icke exponerade gruppen var korna tvungna att sökas ut manuellt från pappersjournaler. Den icke exponerade gruppen utgörs därför av kor med klinisk mastit där *E. coli* påvisats under samma tidsperiod som de exponerade korna, men endast i besättningar i Tibro veterinärdistrikt.

Från journalssystemet togs information om födelsedatum, sjukdomsdag, behandlingsdag samt läkemedel som givits. Information om utgångsdatum, utgångsorsak, ras, senaste kalvning och laktationsnummer hämtades från nötkreatursregistret (Central Database of Bovine animals, CDB) och Växa Sveriges kodatabas.

Urvalskriterier för exponerade kor var inledningsvis individer som behandlats med antingen enrofloxacin eller trimsulfa under perioden 2018-07-01 till 2019-06-30. Sökresultatet blev 612 individer. För alla individer granskades journalerna gällande ålder, kön, ras, sjukdom och behandling, för att inkluderas i den exponerade gruppen krävdes att individen var ett hondjur av mjölkkoras som fött minst en kalv och som haft en klinisk mastit orsakad av *E. coli*. Denna selektion ledde till att 98 kor inkluderades i den exponerade gruppen. En del kor saknade elektroniskt odlingsvar, för dessa kontaktades behandlande veterinär som kontrollerade pappersjournalerna på sin mottagning. Totalt kontaktades veterinärer gällande 104 kor. För dessa 104 kor saknades svar för 38. Av resterande 66 hade 16 mastit med renkultur av *E. coli* och inkluderades således också i den exponerade gruppen. Totalt 114 kor med akut klinisk mastit orsakad av *E. coli* uppfyllde kriterierna för att ingå i studien som exponerade kor. Av dessa 114 kor behandlades 34 med enrofloxacin och 80

med trimsulfa. Då det inte var så många kor i enrofloxacingruppen (34) slogs enrofloxacin- och trimsulfabehandlade kor ihop (exponerade). De 498 kor som inte uppfyllde kriterierna fördelar sig på orsak enligt Tabell 1.

I den exponerade gruppen var Baytril vet (Elanco Denmark Aps, Ballerup, Danmark) det enda preparatet av enrofloxacin som använts. Av trimsulfa preparaten användes Bimotrim vet (Ceva Animal Health AB, Lund, Sverige; 20 behandlingar) samt Hippotrim vet (Bayer AS, Köpenhamn, Danmark; 60 behandlingar).

Gruppen med icke exponerade kor definierades som kor som behandlats av veterinär för akut klinisk mastit orsakad av *E. coli* i renkultur, men som inte hade behandlats med vare sig enrofloxacin eller trimsulfa under motsvarande tidsperiod som den exponerade gruppen. I övrigt har korna uppfyllt samma kriterier om ålder och kön som den exponerade gruppen. Dessa kor identifierades med hjälp av pappersjournaler rörande odlingssvar från behandlingar av kor i besättningar i Tibro veterinärdistrikt (Skövde, Tibro, Hjo och Karlsborgs kommuner). Korna söktes sedan upp i Link för bekräftelse av diagnos, patogen och behandling samt tidsram och ålder. Totalt hittades 130 kor med akut klinisk mastit som inte behandlats med vare sig enrofloxacin eller trimsulfa. Av dessa var det 84 kor som uppfyllde kriterierna för att ingå i studien i gruppen icke exponerade kor. De 46 kor som inte uppfyllde kriterierna fördelar sig på orsak enligt Tabell 2.

Alla kor i denna rapport, både exponerade och icke exponerade, kan ha fått en eller fler understödjande behandlingar. Exempel på understödjande behandlingar kan vara NSAID, vätska och oxytocin. Dessutom kan samtliga kor ha fått bensylpenicillin, som är förstahandsvalet vid klinisk mastit och som ofta sätts in inledningsvis i väntan på svar på bakteriologisk odling. Vilka understödjande eller kompletterande behandlingar korna har fått framgår inte av datasetet då dessa uppgifter inte kontrollerades i journalerna.

Tabell 1. Förteckning över antal kor som inte uppfyller kriterier för att klassas som mjölkkor med klinisk mastit orsakad av *Escherichia coli* (*E. coli*) och som behandlats med enrofloxacin eller trimsulfa av de kor som ursprungligen söktes ut i journalsystemet Link (utsökningen var behandling med enrofloxacin eller trimsulfa under 2018-07-01 till 2019-06-30) samt orsak till varför de inte uppfyllde kriterierna.

<b>Ej uppfyllt kriterium</b>	<b>Antal (st)</b>
Ej mjölkkor	
Kalvar eller grupper av kalvar med diarré	127
Kalvar med feber	5
Kalvar med övriga sjukdomar	24
Kvigor	6
Handjur	34
Köttdjur	9
Ej <i>E. coli</i> -mastit	
Kor med <i>Klebsiella</i> -mastit	61
Kor med mastit, övriga orsaker (t.ex. jästsvamp, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp.)	69
Kor med mastit, utan fastställd orsak	39
Ej mastit	
Kor med diarré	20
Kor med andra sjukdomar (t.ex. kalvningsförlamning, hältor, förgiftning, livmoderinflammation, vasst etc.)	65
Annat	
Ej fått tag i data då behandlande veterinär slutat på Dv	26
Dubletter	3
Behandlad med både enrofloxacin och trimsulfa	1
Djuret hittas inte hos kunden i kodatabasen	7
Djuret har behandlats utanför datumintervall	2
<b>Totalt</b>	<b>498</b>

Tabell 2. Förteckning över antal kor som inte uppfyllde kriterierna för att klassas som mjölkkor med klinisk mastit orsakad av *Escherichia coli* (*E. coli*) och som inte behandlats med enrofloxacin eller trimsulfa av de kor som ursprungligen söktes ut i journaler hos Distriktsveterinärerna i Tibro samt orsak till varför de inte uppfyllde kriterierna.

<b>Ej uppfyllt kriterium</b>	<b>Antal (st)</b>
Ej mjölkkor	
Kvigor	1
Ej <i>E. coli</i> -mastit i renkultur	
Kor med mastit, övriga orsaker (t.ex. jästsvamp, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp.)	4
Kor med mastit, <i>E. coli</i> tillsammans med en eller flera andra patogener	18
Ej mastit	
Kor med andra sjukdomar (t.ex. kalvningsförlamning, hälsa, livmoderinflammation, vasst etc.)	1
Annat	
Kor som fått antingen trimsulfa eller enrofloxacin	8
Djuret hittas inte hos kunden i kodatabasen	11
Inga journalanteckningar finns	3
<b>Totalt</b>	<b>46</b>

## 2.4. Statistiska metoder

All data fördes in i Excel där deskriptiva sammanställningar gjordes. Samband mellan exponerade respektive icke exponerade och utfallet utslagning (normalslakt eller självdöd/avlivad), både oavsett orsak samt specifikt på grund av juver, inom en respektive tre månader från tidpunkten för insjuknande analyserades univariabelt med hjälp av chi-2 test, Fisher's exact test samt Wilcoxon rank sum test. R, version 4.0.2 (R Core team 2020), användes till dessa beräkningar, samt till att beräkna medelvärde och medianvärde samt standardavvikelse och interkvartilavstånd. Tidslängderna på en och tre månader valdes med avseende på att en kortare tidsperiod än en månad skulle ge för få observationer och en längre tidsperiod än tre månader riskerar ge fler faktorer som kan riskera inverka på huruvida korna slås ut eller inte.

För att undersöka samband mellan de förklarande variablerna exponering (ja/nej), ras, laktationsnummer och dagar från kalvning till insjuknande och utslagning användes multivariabel logistisk regressionsanalys. För att ta viss hänsyn till den ojämna fördelningen av exponerade och icke exponerade inom besättningarna som determinanter användes robusta standard fel i modellen som då ska justera för att

inte alla observationer är oberoende av varandra. En baklänges eliminering tillämpades, där variabler med högst  $p$ -värde plockades bort en efter en tills det att bara variabler med  $p < 0,05$  ingick i modellen. Sedan återtestades de bortplockade variablerna en efter en och fick vara kvar i modellen om  $p < 0,05$ . Dessa analyser utfördes av huvudhandledaren i Stata 15.1 (StataCorp, LLC, College Station, TX 77845 USA).

## 3. Litteraturöversikt

### 3.1. Mastit hos nötkreatur

Mastit är ett inflammationstillstånd i juvervävnaden som uppkommer till följd av en infektion eller ett trauma (Persson Waller 2018a; Smith 2014). Risken för att mastit ska utvecklas är större om kons immunförsvar är sänkt, t.ex. kring kalvning eller om kon är stressad (Smith 2014). Exakt när juvret infekterats är svårt att veta eftersom sjukdomstecken syns först när mjölk, juver eller ko reagerar på infektionen med ett inflammatoriskt svar (Smith 2014). Mastit är den vanligaste förekommande sjukdomen hos mjölkkor i Sverige (SVA 2020a; Växa Sverige 2020a; Valde *et al.* 2004). Växa Sverige (2020b) rapporterar att under kontrollåret 2018/2019 drabbades 9 % av mjölkorna av klinisk mastit. Vidare rapporterar de att den näst vanligaste sjukdomen som drabbar mjölkkor är klöv- och bensjukdomar vilket 2,6 % av korna drabbades av under samma period.

#### 3.1.1. Klassificering av mastit

Mastit klassificeras utefter vilka kliniska tecken man kan se på mjölk, juver och ko. Vid en subklinisk mastit ses endast förändring i mjölkens sammansättning med bland annat ökat celltal som en följd av leukocytos. Samtidigt syns inga kliniska sjukdomstecken, varken på mjölk, juver eller kons allmäntillstånd (Persson Waller 2018a; Smith 2014; Distriktsveterinärerna 2018). Vid en klinisk mastit ses avvikelser på en eller flera av nämnda parametrar så som svullet och ömt juver, feber, nedsatt AT och inappetens (Smith 2014). Författarna Smith (2014); Distriktsveterinärerna (2018); Persson Waller (2018) beskriver att vid en lindrig klinisk mastit ses avvikelser på mjölken, vid en måttlig även på juvret och vid en kraftig tillkommer en påverkan av kons allmäntillstånd. En klinisk mastit delas även upp i akut eller kronisk, beroende på om den är hastigt uppkommen eller har en längre duration. Att klassificera mastit på dessa sätt har betydelse för vilken behandling som senare sätts in. I Figur 1 visas en schematisk bild över hur mastit generellt klassificeras.





Figur 1. Schematisk bild över hur mastit generellt klassificeras.

### 3.1.2. Predisponerande faktorer för mastit

Mastit har en multifaktoriell bakgrund (SVA 2020a; Lindhé & Philipsson 1998) vilket innebär att många faktorer påverkar risken om en ko drabbas av mastit eller inte; bland dem både kobundna och miljöbundna faktorer (Radostits *et al.* 2006).

#### *Kofaktorer*

Även om majoriteten av alla mastiter orsakas av mikroorganismer, främst bakterier, som tar sig in genom spenkanalen, så kan trauman verka predisponerande (Smith 2014).

SVA & Växa Sverige (2019) listar några olika kofaktorer som kan öka risken för att utveckla mastit, till exempel hängande juver, hålta, sår, andra sjukdomar, stress, ras, ålder och genetik. Dessutom rapporterar flera författare om värdet att ta hand om korna avseende bland annat hygien, klövvård, mjölkning- och kalvningsrutiner för att uppnå god hälsa och produktion (Bendixen *et al.* 1988; Oltenacu & Ekesbo 1994; Ekman 1998).

Oltenacu & Ekesbo (1994) såg en ökad risk för mastit om kon kalvade i juli eller augusti jämfört med kalvningar som skedde andra tider på året. De såg även att en högre inkalvningsålder ökade risken. Vid kalvningsproblem och ketos ökade risken för mastit med 1,8 respektive 2 gånger. Spentramp ökade risken 6 gånger och juverskador 3 gånger. Risken för mastit ökade med 1,4 respektive 1,3 gånger för kor i besättningar med medel till hög mjölkproduktion, jämfört med kor i besättningar med låg mjölkproduktion. Författarna såg också att kor med klinisk mastit löpte 2,8 gånger större risk att slås ut än de utan mastit.

En viktig riskfaktor för mastit är laktationsstadium. Valde *et al.* (2004) visade att det är störst sannolikhet att en ko behandlas för klinisk mastit från 2 dagar innan kalvning till 14 dagar efter kalvning. Författarna visade också att risken att slås ut på grund av mastit är störst från kalvning till 10 dagar efter kalvning.

Andrée O'Hara *et al.* (2019) visade att risken för att drabbas av mastit ökar med en kortare sintid. Vid 4 veckors sintid såg de att 26 % av korna i sin studie fick mastit medan siffran för 8 veckors sintid bara var 9 %.

#### *Miljö- och skötselfaktorer*

SVA & Växa Sverige (2019) har listat olika miljöfaktorer som kan öka risken för utvecklandet av mastit. Till detta hör faktorer som smutsiga liggytor och gångar, fuktig och dragig miljö, felaktigt utformade liggbås med dålig rörelsefrihet samt ingen nattbelysning. Vidare listas även ingen eller felaktig mjölkkningsordning, dålig förstimulering vid mjölkning, dålig hygien kring mjölkning, övermjölkning eller fel på mjölkkningsmaskinerna. Dessutom dålig hygien i stall och kalvningsbox, dålig foder- och vattenkvalité, felaktig foderstat, ingen eller felaktig gruppering efter juverhälsa, överbeläggning eller inredning som kan orsaka skador. Ytterligare några riskfaktorer är spensugning av kalvar och kvigor, inköp av sjuka djur, ingen gruppering mellan dräktiga, mjölkande och sinkor samt dålig avelsstrategi.

Till skötselfaktorer som kan spela roll för kons risk att utveckla mastit hör skötselrutiner kring kalvning och sinläggning (SVA & Växa Sverige 2019).

Det råder delade meningar om juverhälsan är bättre på ekologiska gårdar än på konventionella gårdar. Hamilton *et al.* (2006) jämförde hälsan hos kor på ekologiska gårdar med konventionella gårdar. De såg att juverhälsan var bättre hos de ekologiska korna och att enda skillnaden handlade om utfodringsstrategier, där de ekologiska korna fick mer grovfoder och inte lika mycket koncentrat som korna på de konventionella gårdarna. Författarna avslutar med att konstatera att mer forskning behövs på området. I motsats till detta visade Emanuelson *et al.* (2018) att ingen skillnad sågs mellan juverhälsan hos kor på ekologiska gårdar jämfört med kor på konventionella gårdar.

### **3.1.3. Mikroorganismer som kan orsaka mastit**

Det finns flera olika typer av mikroorganismer som kan orsaka mastit. Allra vanligast är dock att mastit orsakas av bakterier (Nilsson 2019). Mindre vanliga orsaker är jästsvamp och alger (Aiello & Moses 2016). Wellenberg *et al.* (2002) visade att även virus kan spela en roll i utvecklandet av mastit.

De allra flesta fallen av mastit orsakas av kobundna bakterier, alltså bakterier som tillhör kons normalflora och som sprids från ko till ko, till exempel vid mjölkning.

De kobundna bakterierna är generellt sett grampositiva (Nilsson 2019). Ericsson Unnerstad *et al.* (2019) listade för perioden 2013 - 2018 förekomsten av olika mastitpatogener vid klinisk mastit på mjölkkor i Sverige. De visade att 72 % av alla kliniska mastiter orsakades av grampositiva bakterier, där *Staphylococcus* spp. och *Streptococcus* spp. stod för närmare 60 procentenheter. I samma studie visades att gramnegativa bakterier orsakade 18 % av alla kliniska mastiter under samma period, där stod *E. coli* för 15 procentenheter (Ericsson Unnerstad *et al.* 2019). *E. coli* är den vanligaste miljöbundna bakterien att orsaka mastit (Nilsson 2019). Miljöbundna bakterier är generellt sett gramnegativa och finns i kons miljö (Nilsson 2019) och kan smitta till exempel när kon ligger och vilar på en smutsig yta.

### 3.1.4. *E. coli* som mastitpatogen

*E. coli* är gramnegativa bakterier, formade som korta stavar, tillhörande familjen *Enterobacteriaceae*. *E. coli* har flageller över hela sin yta, även kallat peritrik, som gör att bakterierna kan röra sig, se Figur 2. *E. coli* är fakultativt anaerob (SLU 2020).



Figur 2. *Escherichia coli* (CC0). Storlek 0,5 x 1-3  $\mu\text{m}$  (SLU 2020).

*E. coli* tillhör de miljöbundna mastitpatogenerna och viktiga faktorer för om *E. coli* kan orsaka mastit eller inte är hygien i stallet samt foder- och vattenhantering (Nilsson 2019). Detta för att *E. coli* finns rikligt i kornas avföring och därmed även i deras omgivning (SVA 2020b). En ko med ett nedsatt immunförsvar löper stor risk att drabbas av sjukdomar, inklusive *E. coli*-mastit (Persson Waller 2019).

Det som främst orsakar symtom vid en mastit orsakad av *E. coli* är de endotoxiner som frigörs från bakterierna vid celldöd (SVA 2020b; Hogan & Smith 2003). Endotoxiner, det vill säga lipopolysackarider som finns i cellväggen hos gramnegativa bakterier, bidrar till att initiera en inflammatorisk respons hos värdjuret (Hogan & Smith 2003). Persson Waller *et al.* (2003) visade att det vid endotoxin-inducerade mastit ses tecken på inflammatorisk respons genom ett ökat antal neutrofiler i mjölken efter 4 timmar.

Nielsen & Emanuelson (2013) visade via en enkät till svenska bönder, att *E. coli* var vanligare som mastitpatogen i besättningar med lösdrift än i besättningar med uppbundet system. Resultatet överensstämmer med Ericsson Unnerstad *et al.* (2009) som också har visat att förekomsten av *E. coli*-mastit ökar i lösdrifter samt vid högre mjölkproduktion. Även SVA (2020b) säger att risken för mastit ökar i lösdriftssystem och vid ökad mjölkproduktion.

*E. coli* orsakar en större andel akuta kliniska mastiter än subkliniska mastiter. I en undersökning av Persson *et al.* (2011) undersöktes subkliniska mastiter hos 583 svenska kor. Resultatet visade att *E. coli* orsakade 2,9 % av mastiterna i undersökningen. Ericsson Unnerstad *et al.* (2019) visade i sin tur att *E. coli* orsakade cirka 15 % av alla akuta kliniska mastiter i sin studie som undersökte förekomsten av klinisk mastit hos mjölkkor i Sverige. Subkliniska mastiter orsakade av *E. coli* förekommer men det vanligaste är att de blir en akut höggradig klinisk mastit. Enligt SVA (2020b) är fördelningen av *E. coli* orsakade mastiter ca 16 % akut kliniska mastiter och ca 3 % subkliniska mastiter.

Vanligen är *E. coli*-mastit förknippad med akuta och allvarliga sjukdomstecken, så som påverkad kroppstemperatur och påverkat AT, tillsammans med svullet och ömt juver med mjölkförändringar (SVA 2020b).

### 3.1.5. Förekomst och övervakning av mastit

År 1971 inleddes det första försöket till ett nationellt datasystem för att samla diagnoser för djursjukdomar i Sverige och år 1984 startades det obligatoriska rapporteringssystem som används idag i Sverige. Det innebär att alla veterinära behandlingar måste dokumenteras tillsammans med koidentitet (Lindhé & Philipsson 1998). För att kunna göra nationella sammanställningar skickas sedan data vidare till CDB, med Jordbruksverket som huvudman. I CDB kopplas sjukdomsdata och produktionsdata samman för de besättningar som är anslutna till Växa Sveriges kokontroll eller den nationella härstamningskontrollen. Detta kan användas för att se om till exempel mjölkavkastning och utslagning påverkas av sjukdom.

För de gårdar som är anslutna till kokontrollen rapporteras information in om bland annat avkastning, rekrytering, fruktsamhet och åldersfördelning (Växa Sverige 2020a). Till kokontrollen rapporterar främst lantbrukaren in, men även seminör och rådgivare eller veterinär.

I december 2019 fanns det ca 301 000 mjölkkor i Sverige (Statens Jordbruksverk 2020) och antalet mjölkkor anslutna till kokontrollen var vid samma tidpunkt ca 209 000 (Växa Sverige 2020a). Detta ger att ca 69 % av alla mjölkkor i Sverige var anslutna till kokontrollen.

Växa Sverige sammanställer årligen statistik, som finns allmänt tillgänglig, av data från kontrollåret som gått. Ett kontrollår börjar den 1 september och slutar 31 augusti nästkommande år. Under kontrollåret 2018/2019 hade 9,0 % av korna haft mastit någon gång, se Tabell 3 för mer utförlig redogörelse (Växa Sverige 2020b).

Tabell 3. Andel kor anslutna till kokontrollen som drabbats av klinisk mastit under kontrollåret 2018/2019, fördelat på ras samt laktationsnummer (modifierad från Tabell 1 i Redogörelse för husdjursorganisationernas Djurhälsovård 2018/2019 (Växa Sverige 2020b). Laktationsnummer, refererar till vilken laktationscykel kon befinner sig i. En laktationscykel sträcker sig från en kalvning fram till nästa kalvning (SVA & Växa 2019). Laktationsnummer 1 är mellan kons första och andra kalvning, laktationsnummer 2 mellan andra och tredje kalvningen, osv.

Ras och laktationsnummer	Antal kor (st)	Andel kor (%)
<b>Ras</b>		
Svensk rödbrokgig boskap	76 911	8,0
Svensk Holstein	128 894	10,0
Korsningar/övriga	23 601	7,2 – 7,8
<b>Laktationsnummer</b>		
1	84 572	4,8
2	62 209	8,4
3	41 173	11,8
4	22 684	14,9
5	10 732	16,9
>5	7 046	19,6
<b>Totalt</b>	<b>229 416</b>	<b>9,0</b>

### 3.1.6. Konsekvenser av mastit

Efter en mastit får många kor en minskad mjölkproduktion (Hagnestam *et al.* 2007) samt höga celltal (Barkema *et al.* 1998).

Mastit är en av de vanligaste orsakerna till att mjölkkor slaktas eller avlivas (Lindhé & Philipsson 1998). Det kan till exempel handla om att en mastit blivit kronisk med kvarvarande höga celltal eller avlivning på grund av djurskyddsskäl om ingen klinisk förbättring ses under eller efter behandling.

Bendixen & Astrand (1989) visade att klinisk mastit ökar risken för att kon slås ut, både månaden direkt efter uppkomsten av mastit men även under senare delar av laktationsperioden. Andra månaden efter kalvning löper kor med mastit drygt 5 gånger så stor risk att slås ut som kor utan mastit, efter totalt 6 månader är det istället knappt 2,5 gånger större risk. 12 månader efter kalvning är risken 3 gånger större för mastitkor än för icke-mastitkor att slås ut (Bendixen & Astrand 1989). I likhet med detta har även Emanuelson & Oltenacu (1998) visat att kor som drabbas av klinisk mastit under de första 7 veckorna efter kalvning löper större risk att slås ut än de kor som inte drabbas av mastit.

## 3.2. Behandling och undersökning vid klinisk mastit

### 3.2.1. Författningar och behandlingsrekommendationer

I Sverige finns det flertal behandlingsrekommendationer vid mastit som stöd för veterinärer i klinisk verksamhet (Persson Waller 2018b, 2018c; Distriktsveterinärerna 2018). Dessa grundar sig i Statens jordbruksverks föreskrifter om läkemedel och läkemedelsanvändning; Saknr D9 (SJVFS 2019:32) samt Sveriges veterinärförbunds riktlinjer för antibiotikaanvändning till nötkreatur (Sveriges veterinärförbund 2019).

Flertal aspekter bör övervägas innan antibiotika sätts in, så som till exempel effektivitet, resistensläge och prognos. Vidare är det viktigt att kontrollera att rätt preparat används samt rätt dos och under rätt tid. Antibiotika ska inte användas i förebyggande syfte eller som rutinmässig behandling (Sveriges veterinärförbund 2019). Grunden för en god antibiotikaanvändning är att endast använda antibiotika om det föreligger en bakteriell infektion under pågående laktation och om man bedömer att individens eget immunförsvar inte kan hantera infektionen på egen hand. Bäst effekt av en antibiotikabehandling fås om behandlingen påbörjas under de första sex timmarna av inflammationsförloppet, då bakterierna är i tillväxtfas (Sveriges veterinärförbund 2019).

Vid hantering av ett fall av klinisk mastit bör kon undersökas och klassificeras enligt tidigare beskrivning (akut, kronisk, lindrig, måttlig eller höggradig) (Distriktsveterinärerna 2018). Vid akut klinisk mastit och misstanke om grampositiv bakterie är förstahandsvalet bensylpenicillin (Sveriges veterinärförbund 2019). Utifrån kons övriga sjukdomstecken kompletteras antibiotikabehandlingen med understödjande behandling, se rubrik om understödjande behandling nedan. Om *E. coli*-mastit konstateras rekommenderas att i första hand inte sätta in någon antibiotika alls, utan enbart understödjande behandling, och i andra hand att komplettera med kinoloner (Sveriges veterinärförbund 2019). Kinoloner ges endast i fall av höggradiga mastiter kring kalvning som riskerar bli livshotande (SJVFS 2019:32), om prognosen bedöms som dålig bör avlivning övervägas istället för antibiotika (Sveriges veterinärförbund 2019).

Vid kronisk klinisk mastit är den långsiktiga prognosen tveksam och Sveriges veterinärförbund (2019) säger att *”Utslagning rekommenderas på kort eller medellång sikt.”*

I samband med undersökning ska ett mjölkprov tas ut från varje spene med förändrad mjölk för bakterieodling. Bakterieodlingen läses av efter 24 och 48 timmar och beroende på det bakteriologiska svaret kan antibiotikabehandlingen komma att änd-

ras (Sveriges veterinärförbund 2019). Det är av stor vikt att genomföra en resistensbestämning i samband med den bakteriologiska odlingen (Sveriges veterinärförbund 2019). Detta för att rätt preparat av antibiotika ska kunna sättas in och behandlingssvar erhållas.

### 3.2.2. Bensylpenicillin

Bensylpenicillin är förstahandsvalet vid behandling av akut klinisk mastit vid misstanke om grampositiva bakterier. Behandling bör pågå under fem dagar (Sveriges veterinärförbund 2019).

Av alla kokontrollanslutna kor som behandlades för mastiter under 2018 fick 91 % någon form av penicillin (Nyman 2019).

Bensylpenicillin är ett betalaktamantibiotika som är verksamt mot grampositiva och gramnegativa kocker samt en del andra gramnegativa bakterier (Rang *et al.* 2016). Bensylpenicillin är känsligt för penicillinaser och dess verkningsmekanism är att hämma bakteriernas cellväggsupbyggnad (Lindström & Norlén 2014). Betalaktamantibiotika verkar genom att binda irreversibelt till enzymet PBP hos bakterien och inaktivera det. PBP har till uppgift att sammanfoga cellväggens sockerkedjor. Resultatet blir en defekt cellvägg som släpper igenom vätska, vilket leder till att bakterien sväller och spricker (Lindström & Norlén 2014).

Resistens kan uppstå på två olika vis. Det ena är att bakterien producerar ett enzym, penicillinaser (betalaktamas) som spjälkar den aktiva substansen betalaktam i antibiotika och inaktiverar detta. Det andra sättet är att bakterien bildar ett enzym som skiljer sig något från det ursprungliga PBP och undviker på så vis att antibiotika kan binda in och inaktivera enzymet (Lindström & Norlén 2014).

### 3.2.3. Enrofloxacin

Fluorokinoloner är exempel på antibiotika som är klassade som särskilt viktiga för humanvården och användningen av dessa ska om möjligt begränsas så långt det går, (WHO 2017). Enrofloxacin är en kinolon som mer specifikt tillhör undergruppen fluorokinoloner.

Enrofloxacin får sättas in i fall av höggradig klinisk mastit kring kalvning som annars riskerar bli livshotande för kon (SJVFS 2019:32) och behandling bör pågå under två till tre dagar (Sveriges veterinärförbund 2019). Av alla mastiter som behandlades med antibiotika under 2018 hos kokontrollanslutna kor, behandlades 1,5 % med kinoloner (Nyman 2019).

Fluorokinoloner utövar effekt genom att hämma bakteriernas DNA-replikation. Detta genom att binda in till två viktiga enzymer, DNA-gyras och topoisomeras

IV, och blockera deras funktion under DNA-syntesen vilket leder till bakteriens död (Lindström & Norlén 2014).

Resistens mot fluorokinoloner har rapporterats kunna uppstå på flera olika sätt och korsresistens inom gruppen är vanligt (Elanco Denmark 2016).

#### 3.2.4. Trimsulfa

Trimsulfa har högre verkningsgrad i blod än i mjölk (Fang & Pyörälä 1996) och flera författare har visat att användandet av trimsulfa inte ger mer positiva effekter på kons tillfrisknande än om ingen antibiotika ges alls (Pyörälä *et al.* 1994; Kaartinen *et al.* 1999). Av alla mastiter som behandlades med antibiotika under 2018 hos kokontrollanslutna kor, behandlades 7,3 % med trimsulfa (Nyman 2019). Detta trots att trimsulfa inte finns med som ett behandlingsalternativ i behandlingsrekommendationerna.

Två olika preparat av trimsulfa förekommer i Sverige, Bimotrim vet. och Hippotrim vet. Bimotrim vet. är ett kombinationspreparat med sulfadoxin och trimetoprim (Ceva Animal Health 2011) medan Hippotrim vet. är en kombination av sulfadiazin och trimetoprim (Bayer Animal Health 2019).

Både sulfadoxin och sulfadiazin är sulfonamider (Ceva Animal Health 2011; Bayer Animal Health 2019). Sulfonamid och trimetoprim utövar var för sig en bakteriostatisk effekt på bakterierna (Rang *et al.* 2016) medan de tillsammans ger en baktericid effekt (Ceva Animal Health 2011; Bayer Animal Health 2019). Båda preparaten ingriper i, på varandra följande steg, i bakteriernas folsyrasyntes (Rang *et al.* 2016). Trimsulfa har därför ett brett spektrum med både grampositiva och gramnegativa bakterier (Ceva Animal Health 2011; Bayer Animal Health 2019).

Resistens mot trimsulfa var under år 2019 ovanligt (<1 %) bland Svenska nötkreatur (SVA & Folkhälsomyndigheten 2020).

#### 3.2.5. Understödjande behandling

Understödjande behandling, även kallat konservativ eller symtomatisk behandling, innebär att kon tillförs behandling för att motverka till exempel smärta och uttorkning. Behandlingen kan röra sig om NSAID, oxytocin, frekventa urmjölkningar, kalcium och vätska. Vilka preparat och åtgärder som sätts in i olika fall av kliniska mastiter varierar från fall till fall, beroende på kons allmäntillstånd och veterinärens bedömning.



## NSAID

NSAID är antiinflammatoriskt, antipyretiskt och har analgetiska egenskaper genom att reversibelt hämma prostaglandinmetabolismen (Läkemedelsverket 2009).

I Sverige ges NSAID generellt sett till milda och måttliga mastiter upp till 120 dagar i laktation, samt till alla höggradiga fall av mastit. Det sistnämnda enligt rekommendationer från Läkemedelsverket (2009) som säger att terapeutiska nivåer bör upprätthålls under två till tre dagar samt att NSAID är särskilt bra vid mastit orsakad av gramnegativa bakterier, så som *E. coli* och *Klebsiella*. Vidare visade Fitzpatrick *et al.* (2013) att meloxicam (NSAID) minskar smärta och svullnad i juver samt feber på inducerad *E. coli*-mastit hos nöt. McDougall *et al.* (2016) visade å sin sida att korna får bättre fruktsamhet om NSAID ges i lindriga och måttliga fall av klinisk mastit under laktationens första 120 dagar.

Det finns risk för magsår och njurskador vid användandet av NSAID, även om dokumentationen kring detta är sparsam (Morin 2004). Erfarenhet från fältverksamma veterinärer visar att detta inte är problem om kon hålls välhydrerad och NSAID-preparatet inte tillförs under en längre tid<sup>1</sup>.

## Oxytocin

Oxytocin har historiskt sett använts för att underlätta urmjölkning vid svullet juver. Om juvret är svullet och mjölkgångarna igentäppta av till exempel inflammatoriska celler så ger oxytocin dock inte önskad effekt (Roberson 2012). Behandling kan ändå vara aktuellt vid höggradiga och måttliga kliniska mastiter, trots viss tvetydig evidens (Persson Waller 2018b). Oxytocin bör i sådana fall ges fem till tio minuter innan mjölkning, två gånger per dag i två till tre dagar, i kombination med frekventa urmjölkningar (Persson Waller 2018b).

Vid *E. coli*-mastit säger SVA (2018a) att oxytocin eventuellt kan användas vid måttliga och höggradiga mastiter.

## Urmjölkningar

Effekten av urmjölkningar vid *E. coli*-mastit är inte entydigt positiv. Enligt Morin (2004) kan det vid mastit vara fördelaktigt att mjölka ur juvret mer frekvent, detta kan hjälpa till att rensa ut juvret från patogener och eventuella toxiner. I motsats till detta visade Leininger *et al.* (2003) att frekventa urmjölkningar på kor med inducerad *E. coli*-mastit inte gav någon fördel i jämförelse med en kontrollgrupp som inte fick frekventa urmjölkningar. Det bör dock tilläggas att denna studie endast innefattade 16 kor, fördelade på 4 grupper. Vidare visade även Krömker *et al.* (2010)

---

<sup>1</sup> Hanna Lomander, veterinär, Distriktsveterinärerna, personligt meddelande 2020-12-08

att mer frekventa urmjölkningar inte gav någon extra effekt på behandlingsresultatet, varken positivt eller negativt, i tillägg till antibiotikabehandling.

### *Kalcium*

Det saknas studier på om tillförsel av kalcium har effekt på själva mastiten. Dock är det tänkbart vid höggradig klinisk mastit, och då framförallt till paretiska kor. Kalcium bör då tillföras intravenöst med långsam infusion med samtidig kontroll av hjärtfunktionen (Persson Waller 2018b). Extra försiktighet ska vidtas om kon bedöms vara drabbad av endotoxinemi, som påverkar hjärtfunktionen negativt (Roberson 2012).

### *Vätska*

Dehydrering är vanligt vid kliniska mastiter där kon har ett sänkt allmäntillstånd, minskad aptit och törst samt eventuellt diarré. Vätskebehandling är ofta aktuellt i sådana fall av höggradig klinisk mastit (Persson Waller 2018b). Extra stor risk för uttorkning föreligger hos kor som drabbats av koliform mastit med utvecklad septisk eller endotoxisk chock. Obehandlad dehydrering riskerar leda till organsvikt och död (Morin 2004).

Vätska kan tillföras antingen intravenöst med 5 – 10 L Ringer-acetat eller per oralt med 20 – 40 L ljummet vatten (Persson Waller 2018b). Hos kraftigt uttorkade kor räcker det inte med vätskebehandling per oralt (Morin 2004). Roberson (2012) resonerar att vätsketillförsel är den viktigaste behandlingen till kor med höggradig klinisk mastit för att öka deras chanser att överleva.

## 3.3. Förebyggande åtgärder vid mastit

Många fall av mastit kan förebyggas med rätt åtgärder insatta i rätt tid. Suojala *et al.* (2013) säger att hanteringen av mastit är mer framgångsrik genom förebyggande åtgärder än genom behandling av faktisk sjukdom. Vidare undersökte Hillerton & Booth (2018) historien bakom ”*The five point mastitis control plan*” som började ta form under 1960-talet och som syftar till att ge fem konkreta råd på åtgärder för att förebygga mastit hos enskilda kor samt mastitproblematik i besättningar. Författarna sammanfattar de fem punkterna som 1) gott underhåll av mjölkningsmaskiner, 2) spendoppning för desinfektion efter varje mjölkning på varje ko, 3) behandling av kliniska fall av mastit under laktation, 4) minska risken för nya infektioner under sintidsperioden och 5) slakta kor med mastit som inte svarar på behandling eller som får återkommande mastit.

Enligt Smith (2014) är de viktigaste åtgärderna för att minska risken för mastit att skydda spenspetsen från patogener genom att hålla den ren och välvårdad. Vid

spenskadorn föreligger en stor risk för att mastit utvecklas om inte mjölkningen upphör direkt och spenen låtes vila i 8 – 12 dagar (Sveriges veterinärförbund 2019). Ytterligare en viktig åtgärd för att minska risken för infektion är att minska antalet patogener i kons närmiljö genom att hålla god stallhygien (SVA 2020b).

En mycket viktig del av det veterinära arbetet är rådgivning för att informera om möjliga åtgärder och motivera lantbrukarna till förändrade rutiner med syfte att förebygga sjukdom (Sveriges veterinärförbund 2019). Det finns flera olika åtgärder som kan vidtas. Persson Waller (2019) säger att det är viktigt att korna får god omvårdnad och skötsel för att stärka deras immunförsvar. Författaren ger exempel som minskad stress, mat i tillräcklig mängd och vatten av god kvalitet, ren stallmiljö samt skonsamma mjölkningar som inte sliter på spenarna. Specifika åtgärder för att minska miljöbundna bakterier är att rengöra mjölkorgan utvändigt varje dag, skrapa rent liggbåsen två gånger per dag och sopa foderbordet varje dag (Växa Sverige 2020c). Ytterligare exempel är att gruppera korna efter juverstatus och att ha extra god övervakning och omvårdnad kring sinläggning och kalvning (Persson Waller & Östensson 2019) samt se till att juvret inte är i höglaktation vid sinläggning (Agenäs 2018).

Till praktisk hjälp i rådgivningsarbetet finns till exempel Celltalsakuten (Växa Sverige, 2020c), en tjänst från Växa Sverige där lantbrukare och rådgivare kan få konkreta råd på åtgärder för att minska mjölkens celltal. Ett annat exempel är Juverportalen (<http://www.juverportalen.se/>), där SVA och Växa Sverige har samlat information om mastit hos nötkreatur.

## 4. Resultat

Totalt ingick 84 icke exponerade kor från 20 olika besättningar och 114 exponerade kor från 87 olika besättningar. Antalet kor som ingick i studien per besättning varierade mellan 1–19 kor, där 1–2 ingående kor var vanligast i den exponerade gruppen (78 % av de exponerade korna) och  $\geq 5$  ingående kor i den icke exponerade gruppen (74 % av de icke exponerade korna). Alla gårdar med icke exponerade kor låg i Västra Götalands län, medan gårdarna med exponerade kor låg mer utspridda i landet (Tabell 4).

Antal dagar från kalvning till registrerat sjukdatum (dagar i mjölk, DIM) låg i median på 107 dagar, med en spridning från 0 till 527 dagar. Medelvärde och median antal dagar från kalvning till registrerat sjukdatum var något högre för gruppen av icke exponerade kor jämfört med gruppen av exponerade kor, men det skiljde sig inte signifikant (Tabell 4). Majoriteten av korna i studien var av SH-ras (56 %), följt av kor av SRB-ras (35 %) och övriga raser/korsningar (9 %). Ingen signifikant skillnad i fördelning av kor av olika ras kunde ses mellan grupperna (Tabell 4). Av de kor som ingick i studien var de flesta i laktation två (30 %) eller tre (28 %). Endast 8 % var förstakalvare. Fördelningen av kor i olika laktationsnummer presenteras i Tabell 4 och det förelåg en signifikant skillnad i fördelningen mellan kor i den exponerade och icke exponerade gruppen.

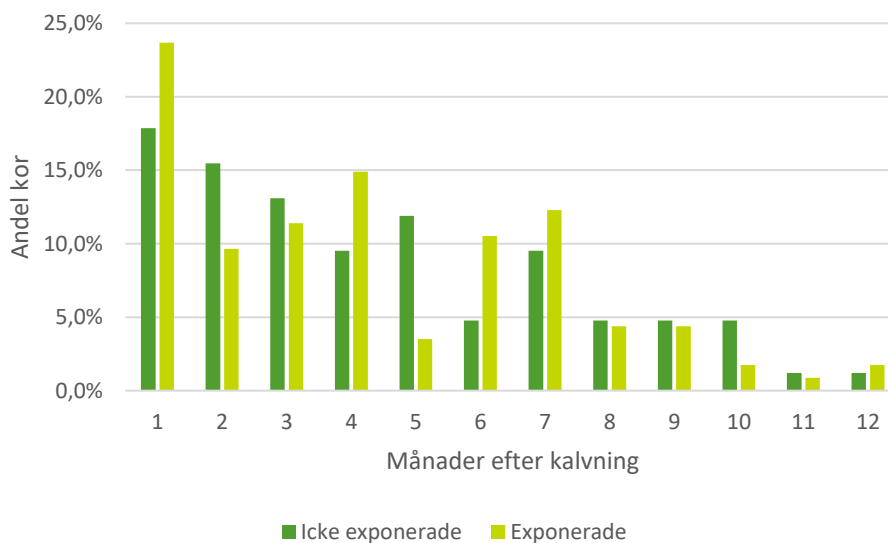
Tabell 4. Distribution av antal (andel (%)) kor över dagar i mjölk (DIM) från kalvning till registrerat sjukdatum, ras (Svensk rödbrokg boskap, SRB; Svensk Holstein, SH), laktationsnummer och län för de 84 icke exponerade och 114 exponerade kor som ingick i studien.

	Icke exponerade (antal (%))	Exponerade (antal (%))	P-värde
DIM			0,62
Medelvärde (standardavvikelse)	125 (102)	118 (95)	
Medianvärde (Q1-Q3)	101 (45–197)	108 (34–188)	
Ras			0,77
SRB	28 (33)	42 (37)	
SH	48 (57)	63 (55)	
Korsningar/övriga	8 (10)	9 (8)	
Laktationsnummer			0,003
1	4 (5)	12 (11)	
2	19 (23)	41 (36)	
3	31 (37)	25 (22)	
4	14 (17)	17 (15)	
5	12 (14)	5 (4)	
≥6	4 (5)	14 (13)	
Län			-
Blekinge	0 (0)	4 (4)	
Gotland	0 (0)	23 (20)	
Gävleborg	0 (0)	2 (2)	
Halland	0 (0)	3 (3)	
Jönköping	0 (0)	7 (6)	
Kronoberg	0 (0)	5 (4)	
Norrbotten	0 (0)	2 (2)	
Skåne	0 (0)	12 (11)	
Stockholm	0 (0)	4 (4)	
Uppland	0 (0)	1 (1)	
Värmland	0 (0)	2 (3)	
Västerbotten	0 (0)	17 (15)	
Västernorrland	0 (0)	9 (8)	
Västra Götaland	84 (100)	13 (11)	
Örebro	0 (0)	2 (2)	
Östergötland	0 (0)	7 (6)	

De i studien ingående korna hade ett registrerat sjukdatum mellan 2018-06-27 och 2019-06-30 och följdes upp gällande utslagning tom 2020-09-30. Till det datumet hade totalt 160 (81 %) av 198 kor slagits ut och de kor som slagits ut utgick i median 61 dagar (Q1:9, Q3:218, medel:138, SD:165) efter registrerat sjukdatum med en spridning på 1 till 769 dagar. Av de 160 kor (exponerade och icke exponerade) som

slagits ut var det 71 (44 %) som avlivats eller självdött. Av de 89 kor som gått till normalslakt var det 47 % som hade mastit/juverterfel eller juver/spenskada som utgångsorsak, 13 % som hade "Övrig utgångsorsak", 11 % som hade nedsatt frukt-samhet och 9 % som hade låg avkastning som utgångsorsak.

Av de kor som ingick i studien insjuknade störst andel i *E. coli*-mastit den första månaden efter kalvning både för kor i den icke exponerade (18 %) och exponerade gruppen (24 %) (Figur 3). Ingen signifikant skillnad sågs mellan kor i den icke exponerade och exponerade gruppen avseende när under laktationen de insjuknade i *E. coli*-mastit.



Figur 3. Andelen kor i icke exponerade respektive exponerade gruppen som insjuknat i *Escherichia coli*-mastit per månad under året efter kalvning.

Av de ingående korna var det totalt 62 kor (31 %) som slagits ut inom en månad från registrerat sjukdomsdatum, varav 43 (69 %) där mastit/juverterfel eller juver/spenskada hade angetts som utgångsorsak. Signifikant fler exponerade än icke exponerade kor hade slagits ut inom en månad från registrerat sjukdomsdatum men ingen signifikant skillnad kunde ses mellan exponerade och icke exponerade kor som hade slagits ut på grund av juverproblem (Tabell 5). Totalt hade 88 kor (44 %) slagits ut inom tre månader, varav 58 (65 %) där mastit/juverterfel eller juver/spenskada hade angetts som utgångsorsak. Det var en tendens till att fler av de exponerade än icke exponerade korna hade slagits ut inom tre månader från registrerat sjukdomsdatum och en tendens till att fler av de exponerade korna hade slagits ut på grund av juverproblem (Tabell 5).

Tabell 5. Antal (andel (%)) icke exponerade respektive exponerade kor som utgått (till normalslakt eller självdöd/avlivad) oavsett orsak och för de där mastit/juverter eller juver/spenskada har angetts som utgångsorsak inom en respektive tre månader från insjuknande för de 84 icke exponerade och 114 exponerade kor som ingick i studien.

	Icke exponerade (antal (%))	Exponerade (antal (%))	P-värde
Utslagning (alla orsaker) inom en månad efter insjuknande.			0,03
Nej	65 (77)	71 (62)	
Ja	19 (23)	43 (38)	
Utslagning (juver) inom en månad efter insjuknande.			0,06
Nej	65 (83)	71 (70)	
Ja	13 (17)	30 (30)	
Utslagning (alla orsaker) inom tre månader efter insjuknande.			0,09
Nej	53 (63)	57 (50)	
Ja	31 (37)	57 (50)	
Utslagning (juver) inom tre månader efter insjuknande.			0,08
Nej	53 (74)	57 (59)	
Ja	19 (26)	39 (41)	

I den multivariabla logistiska regressionsanalysen av samband mellan utslagning (alla orsaker) inom en månad efter registrerat sjukdatum och exponerad/icke exponerad, ras, laktationsnummer och dagar från kalvning till sjukdatum blev de förklarande variablerna exponerad/icke exponerad och laktationsnummer kvar i slutmodellen. Oddset för att en exponerad ko skulle slås ut inom en månad var 2,83 (95 % konfidens intervall (KI): 1,48 – 5,43,  $p=0,002$ ) jämfört med en icke exponerad ko. I jämförelse med kor i laktationsnummer ett var oddset för att slås ut inom en månad 5,07 (95 % KI: 1,03 – 24,85,  $p=0,045$ ), 7,50 (95 % KI: 1,43 – 39,30,  $p=0,02$ ) och 8,34 (95 % KI: 1,33 – 52,33,  $p=0,02$ ) för kor med laktationsnummer tre, fyra respektive fem. Även i den multivariabla logistiska regressionsanalysen av samband mellan utslagning inom tre månader efter registrerat sjukdatum blev de förklarande variablerna exponerad/icke exponerad och laktationsnummer kvar i slutmodellen. Oddset för att en exponerad ko skulle slås ut inom tre månader var 2,35 (95 % KI: 1,26 – 4,39,  $p=0,007$ ) jämfört med en icke exponerad ko. Kor i laktationsnummer tre och fyra hade 5,05 (95 % KI: 1,45 – 17,61,  $p=0,01$ ) respektive 4,51 (95 % KI: 1,18 – 17,26,  $p=0,03$ ) gånger så högt odds för att slås ut jämfört med kor i laktation ett. Det var även ett signifikant högre odds för kor i laktationsnummer tre (OR=3,70, 95 % KI: 1,68 – 8,18,  $p=0,001$ ) och fyra (OR=3,31, 95 % KI: 1,31 – 8,39,  $p=0,01$ ) jämfört med kor i laktationsnummer två.

Totalt var det 7 kor (5 %) som gått till normalslakt inom en månad från registrerat sjukdomsdatum, varav 5 (71 %) där mastit/juverterfel eller juver/spenskada hade angetts som utgångsorsak. Ingen signifikant skillnad gällande andel kor som gått till normalslakt kunde ses mellan exponerade och icke exponerade kor (Tabell 6). Totalt hade 30 kor (21 %) slagits ut inom tre månader, varav 18 (60 %) där mastit/juverterfel eller juver/spenskada hade angetts som utgångsorsak. Ingen signifikant skillnad kunde ses mellan exponerade och icke exponerade kor (Tabell 6)

Tabell 6. Antal (andel (%)) icke exponerade respektive exponerade som utgått till normalslakt oavsett orsak och för de där mastit/juverterfel eller juver/spenskada har angetts som utgångsorsak inom en respektive tre månader från insjuknande för de 84 icke exponerade och 114 exponerade kor som ingick i studien.

	Icke exponerade (antal (%))	Exponerade (antal (%))	P-värde
Slakt (alla orsaker) inom en månad efter insjuknande.			0,92
Nej	65 (94)	71 (96)	
Ja	4 (6)	3 (4)	
Slakt (juver) inom en månad efter insjuknande.			0,94
Nej	65 (96)	71 (97)	
Ja	3 (4)	2 (3)	
Slakt (alla orsaker) inom tre månader efter insjuknande.			1,00
Nej	53 (78)	57 (79)	
Ja	15 (22)	15 (21)	
Slakt (juver) inom tre månader efter insjuknande.			0,97
Nej	53 (87)	57 (85)	
Ja	8 (13)	10 (15)	

I den multivariabla logistiska regressionsanalysen av samband mellan att bli skickad till slakt inom en respektive tre månader efter registrerat sjukdatum och exponerad/icke exponerad, ras, laktationsnummer och dagar från kalvning till sjukdatum sågs det inga signifikanta samband i slutmodellen.

Totalt var det 55 kor (28 %) som avlivats eller självdött inom en månad från registrerat sjukdomsdatum, varav 38 (69 %) där mastit/juverterfel eller juver/spenskada hade angetts som utgångsorsak. Signifikant fler exponerade kor än icke exponerade kor avlivades eller självdog inom en månad från registrerat sjukdomsdatum och signifikant fler av de exponerade korna hade avlivats eller självdött där juverproblem angetts som biorsak (Tabell 7). Totalt hade 58 kor (35 %) avlivats eller självdött inom tre månader, varav 40 (69 %) där mastit/juverterfel eller juver/spenskada hade



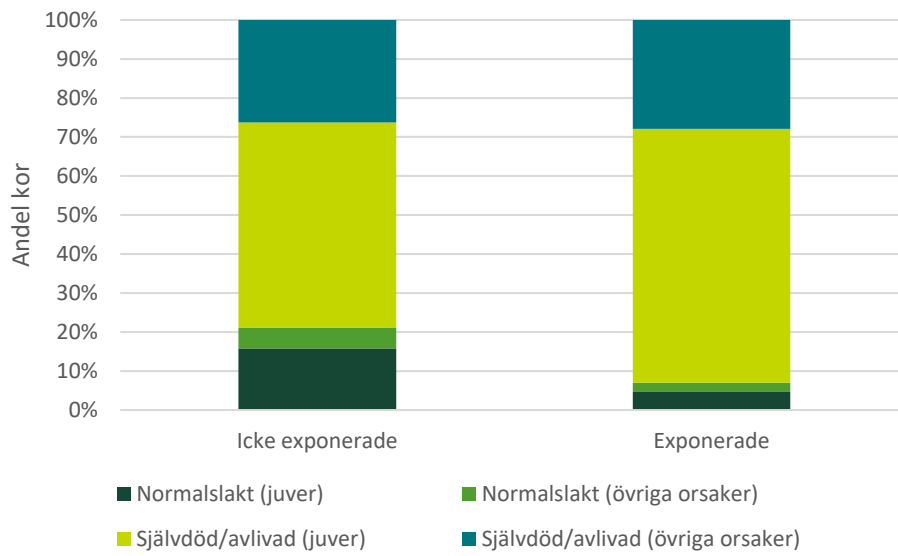
angetts som utgångsorsak. Det var signifikant fler exponerade än icke exponerade kor som avlivats eller självdött inom tre månader från registrerat sjukdomsdatum och signifikant fler exponerade kor som självdött eller avlivats med juverproblem som angiven biorsak (Tabell 7).

Tabell 7. Antal (andel (%)) icke exponerade respektive exponerade kor som avlivats eller självdött oavsett orsak och för de där mastit/juverfel eller juver/spenskada har angetts som biorsak inom en respektive tre månader från insjuknande för de 84 icke exponerade och 114 exponerade kor som ingick i studien.

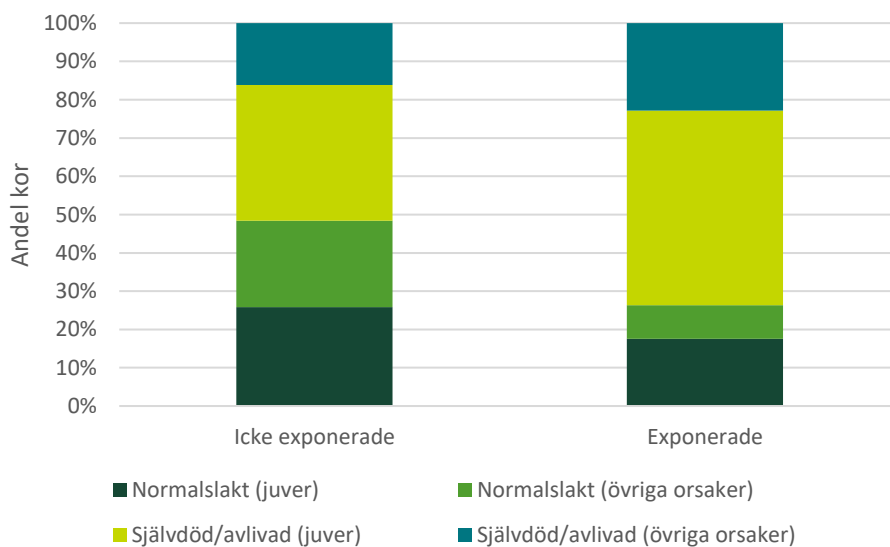
	Icke exponerade (antal (%))	Exponerade (antal (%))	P-värde
Självdöd/avlivad (alla orsaker) inom en månad efter insjuknande.			0,01
Nej	65 (81)	71 (64)	
Ja	15 (19)	40 (36)	
Självdöd/avlivad (juver) inom en månad efter insjuknande.			0,03
Nej	65 (87)	71 (72)	
Ja	10 (13)	28 (28)	
Självdöd/avlivad (alla orsaker) inom tre månader efter insjuknande.			0,02
Nej	53 (77)	57 (58)	
Ja	16 (23)	42 (42)	
Självdöd/avlivad (juver) inom tre månader efter insjuknande.			0,04
Nej	53 (83)	57 (66)	
Ja	11 (17)	29 (34)	

I den multivariabla logistiska regressionsanalysen av samband mellan självdöd eller avlivad inom en månad efter registrerat sjukdatum och exponerad/icke exponerad, ras, laktationsnummer och dagar från kalvning till sjukdatum var det enbart exponerad eller inte som blev signifikant i slutmodellen. Oddset för att en exponerad ko skulle avlivas eller självdö inom en månad var 2,29 (95% KI: 1,17 – 4,48,  $p=0,02$ ) jämfört med en icke exponerad ko. I den multivariabla logistiska regressionsanalysen av samband mellan självdöd eller avlivad inom tre månader efter registrerat sjukdatum blev de förklarande variablerna exponerad/icke exponerad och laktationsnummer kvar i slutmodellen. Oddset för att en exponerad ko skulle avlivas eller självdö inom tre månader var 3,21 (95% KI: 1,60 – 6,47,  $p=0,001$ ) jämfört med en icke exponerad ko. I jämförelse med kor i laktationsnummer ett var oddset för att avlivas eller självdö inom tre månader 6,53 (95% KI: 1,27 – 33,54,  $p=0,025$ ), 6,95 (95% KI: 1,28 – 37,78,  $p=0,025$ ) och 6,69 (95% KI: 1,00 – 44,72,  $p=0,05$ ) för kor med laktationsnummer tre, fyra respektive fem. Det var även ett signifikant högre odds för kor i laktationsnummer tre (OR=3,37, 95% KI: 1,37 – 8,30,  $p=0,008$ ) och fyra (OR=3,59, 95% KI: 1,31 – 9,81,  $p=0,01$ ) jämfört med kor i laktationsnummer två.

Av alla kor som utgått inom en månad efter insjuknande i *E. coli*-mastit gick 4 (21 %) av de icke exponerade och 3 (7 %) av de exponerade korna till normalslakt, vidare självdög eller avlivades 15 (79 %) av de icke exponerade och 40 (93 %) av de exponerade korna (Figur 4). Av alla kor som utgått inom tre månader efter insjuknande i *E. coli*-mastit gick 15 (48 %) av de icke exponerade och 15 (26 %) av de exponerade korna till normalslakt, vidare självdög eller avlivades 16 (52 %) av de icke exponerade och 42 (74 %) av de exponerade korna (Figur 5).



Figur 4. Andel kor som normalslaktats eller självdött/avlivats på grund av mastit/juverter eller juver/spenskada kontra övriga orsaker inom en månad efter insjuknande i *Escherichia coli* (*E. coli*-mastit) av totalt 19 icke exponerade och 43 exponerade kor som utgått under perioden.



Figur 5. Andel kor som normalslaktats eller självdött/avlivats på grund av mastit/juverter eller juver/spenskada kontra övriga orsaker inom tre månader efter insjuknande i *Escherichia coli* (*E. coli*-mastit) av totalt 31 icke exponerade och 57 exponerade kor som utgått under perioden.

## 5. Diskussion

Resultatet av denna undersökning visar att behandling med enrofloxacin eller trim-sulfa inte ger någon signifikant skillnad i andelen kor som normalslaktas, varken inom en eller tre månader från insjuknande i klinisk *E. coli*-mastit, jämfört med kor som enbart fått understödande behandling. Det föreligger dock en signifikant högre risk för kor med klinisk *E. coli*-mastit som behandlas med trimsulfa eller enrofloxacin att självdö eller avlivas inom en respektive tre månader efter insjuknande jämfört med kor som behandlats enbart med understödande behandling. En orsak till denna ökade risk kan vara att kor som fått behandling med enrofloxacin eller trim-sulfa var mer allvarligt sjuka från början men det går inte att, genom data tillgänglig i detta arbete, veta om behandlingen hjälpte så pass att korna överlevde längre än de hade gjort utan behandling.

Flera studier har visat att behandling med enrofloxacin vid *E. coli*-mastit inte ger högre överlevnad. Persson *et al.* (2015) visade i ett dubbelblindat försök med 56 kor med akut klinisk *E. coli*-mastit att behandling med enrofloxacin inte ökade chanser att överleva jämfört med kontrollkor som inte fått enrofloxacin. Skillnad i överlevnad mellan grupperna undersöktes för 0 – 7 dagar samt 0 – 180 dagar efter behandling. Även Suojala *et al.* (2010) visar med sin studie av 132 kor att enrofloxacin inte förbättrar överlevnad eller mjölkproduktion hos kor med akut klinisk *E. coli*-mastit. I ett äldre försök, med 149 kor, visade också Pyörälä & Pyörälä (1998) att enrofloxacin inte ger tillräckligt bra effekt för att kunna rekommenderas, utan säger att behandling av *E. coli*-mastit bör inriktas på NASID och frekventa urmjölkningar för att eliminera bakterier och endotoxiner och neutralisera dess effekt.

Det finns dock andra studier som har funnit viss positiv effekt av behandling med enrofloxacin till *E. coli*-mastit. Rantala *et al.* (2002) visade i sin studie att enrofloxacin kan vara fördelaktigt att ge till högproducerande kor i tidig laktation då det ökade elimineringen av bakterier. Emellertid ingick endast sex kor i den studien. Hoeben *et al.* (2000) visade också på positiva effekter av enrofloxacin till kor med *E. coli*-mastit. De visade att korna får en mildare grad av sjukdom och inte sjunker lika mycket i mjölkproduktion. Även i detta försök ingick endast sex kor.

Behandlingsvärdet av trimsulfa mot *E. coli*-mastit har också ifrågasatts i ett par äldre studier. Pyörälä *et al.* (1994) jämförde behandling med trimsulfa med ingen behandling alls hos tolv finska kor som inducerats med *E. coli* i juvret. Resultatet visade att behandling med trimsulfa inte gav någon fördel jämfört med att inte ge antibiotikabehandling till kor med akut klinisk *E. coli*-mastit. Ingen signifikant skillnad kunde ses efter behandling på varken kliniska sjukdomstecken, andel bakterier i mjölken, endotoxinkoncentration eller celltal. Mängden bakterier i mjölken minskade dock fortare hos kor som fått trimsulfa, men skillnaden var inte signifikant. Författarnas slutsats var att trimsulfa inte har en signifikant effekt på inducerad coliform mastit och att trimsulfa troligen inte är av värde för behandling av coliform mastit under mitten och senare delen av laktationen (Pyörälä *et al.* 1994). Senare testade Kaartinen *et al.* (1999) halten trimsulfa i mjölk och visade att trots höga doser av preparaten var det svårt att upprätthålla terapeutisk koncentration mot mastitpatogener i mjölken över en tillräckligt lång tidsperiod för att få behandlingseffekt. Författarna ifrågasätter därför effektiviteten av preparatet mot akut klinisk mastit.

Redan i början av 1990-talet visade Pehrson (1991), i ett försök med 87 kor, att ingen signifikant skillnad sågs i behandlingsresultat mellan behandling med trimsulfa eller enrofloxacin. Dock poängterar författaren att försöket hade gett mer information om jämförelse med en kontrollgrupp, som inte fått något av ovanstående preparat, hade kunnat genomföras för att ifrågasätta graden av tillfrisknande (65 %) hos de båda behandlingsgrupperna.

I denna studie var det en låg andel djur som gick till normalslakt inom en månad från insjuknande, <5 % för både kontroll och fall. Det kan handla om att kor med *E. coli* blir så pass påverkade att de inte är friska nog att gå till slakt inom en månad. En annan viktig aspekt att ha i åtanke är karenstiden på läkemedlen. För bensylpenicillin och enrofloxacin gäller 14 (Boehringer Ingelheim Animal Health 2020) respektive 12 dygns (Elanco Denmark 2016) slaktkarens. För trimsulfa gäller 24 dygn om giva en gång per dag och 48 dygn om giva 2 gånger per dag (Ceva Animal Health 2011; Bayer Animal Health 2019). Ytterligare en aspekt är hur nära inpå kalvningen kon är. Det är inte tillåtet att transportera en ko fyra veckor innan respektive tre veckor efter kalvning (SJVFS 2019:7).

I denna studie har ingen hänsyn tagits till allvarlighetsgraden av sjukdom hos korna vilket hade varit intressant för att se om skillnad kan ses i hur länge korna överlever efter insjuknande av *E. coli*-mastit. Detta skulle kunna göras genom dokumentation av kroppstemperatur och allmäntillstånd. Både allvarlighetsgrad och behandlingsalternativ av *E. coli*-mastit kan påverka graden av överlevnad och det går inte att, genom tillgängliga data, säga till vilken grad dessa olika variabler påverkar överlevnaden. Detta fenomen kallas confounding och variablerna allvarlighetsgrad och

behandlingsalternativ kallas confounders (förväxlingsfaktorer). Detta medför att bara för att en signifikant skillnad ses i överlevnad mellan exponerade och icke exponerade kor innebär det nödvändigtvis inte att det beror på om korna behandlas med antibiotika eller inte, det kan lika gärna bero på hur allvarligt sjuka korna var från början, vilket som sagt inte tas hänsyn till i denna studie. Det skulle vara intressant med en framtida studie som även tar med allvarlighetsgraden av sjukdom för att ännu bättre kunna jämföra behandlingsresultat.

Inom ramen för denna studie fanns ingen möjlighet att följa upp celltal och mjölkavkastning, vilket också hade kunnat vara värdefullt för att utvärdera behandlingsresultatet. Andra författare har undersökt denna aspekt med varierande resultat. Hoeben *et al.* (2000) visade att mjölkavkastningen inte sjunker lika mycket vid behandling med enrofloxacin jämfört med ingen antibiotikabehandling vid *E. coli*-mastit. Pyörälä *et al.* (1994) visade å sin sida att trimsulfa inte gav någon signifikant skillnad på mjölkens celltal jämfört med ingen antibiotikabehandling alls.

Inga uppgifter har samlats in för denna studie om vilka understödjande behandlingar och åtgärder som är insatta, varken för exponerade eller icke exponerade kor. Det kan därför tänkas att mer allvarligt sjuka kor, i båda grupperna, har fått mer understödjande behandling och att dessa behandlingar har lindrat sjukdomstecken hos kon, utöver den effekt en eventuell antibiotikabehandling haft. Det går inte att helt säkert säga vilken roll den understödjande behandlingen spelar i hur väl korna tillfrisknar och om det påverkar risken för en ko att gå till normalslakt respektive självdö eller avlivas.

## 5.1. Representativitet

Vårt stickprovsurval av exponerade kor är representativt för vår studiepopulation då alla fall under studietiden, samt utan geografisk begränsning, valdes ut. Ytterligare en ko inkluderades i den exponerade gruppen trots att den var utanför studiens tidsintervall med fyra dagar. Detta för att den missades under rensning och sortering av data och när felet väl upptäcktes var studien redan långt gången och en ändring skulle innebära ytterligare tidsåtgång som studien inte hade plats för. Detta fel ansågs heller inte påverka resultatet av studien då det handlade om endast en ko som dessutom var väldigt nära det utvalda tidsintervallet och för övrigt uppfyllde alla kriterier för att ingå i studien. Gruppen med icke exponerade kor däremot representerar bara kor från området i en region, Västra Götaland, och kan därför inte säkert säga representera studiepopulationen.

Den geografiska fördelningen mellan icke exponerade och exponerade kor skiljer sig beroende på att utsökningsmetoden i Link är begränsad och möjliggör inte sökning på diagnos utan endast ordinerat läkemedel. De icke exponerade korna var därför tvungna att sökas ut från papperskopior av journaler för att kunna sorteras ut på diagnos. En sökning i journalsystemet på till exempel NSAID hade gett ett icke hanterbart antal resultat, som dessutom skulle behöva sorteras manuellt på diagnos. Alternativt hade kopior på pappersjournaler behövt samlas in från alla Sveriges Dvmottagningar, vilket i sin tur hade gett en stor felkälla på om alla journaler verkligen kommit in, för att inte tala om tiden det skulle ta att ordna med det. Det fanns inte möjlighet inom ramen för detta projekt men skulle vara intressant att undersöka i framtiden. Projektet har gett insikt om att sökbarheten i journalsystemet Link behöver utvecklas.

Då alla 84 icke exponerade kor kom från Västra Götaland medan endast 13 av 114 exponerade kor gjorde detsamma föreligger risk att till exempel inställning hos lantbrukare och/eller veterinärer kan spela roll i resultatet av denna studie. Kanske behandlas korna vid lindrigare eller gravare kliniska symtom i Västra Götaland än i övriga landet och datasetet blir då inte lika jämförbart. En jämförelse kunde ha gjorts mellan de exponerade och de icke exponerade korna från Västra Götaland men det hanns tyvärr inte med. Som en utveckling av detta kan man i ett framtida projekt titta på skillnader i behandling och utgång distrikt för distrikt, för att få en känsla för om det finns en geografisk variation i Sverige vad gäller hantering av *E. coli*-mastit.

Rasfördelningen i vårt material överensstämmer med rasfördelningen i kokontrollanslutna besättningar, vilket stärker att vårt material ändå kan vara representativt för målpopulationen (mjölkkor i Sverige med akut klinisk *E. coli*-mastit). Vidare var fördelningen av ras inte signifikant olik mellan icke exponerade och exponerade kor. Det, tillsammans med dagar från kalvning till insjuknande, som inte heller var signifikant olik mellan icke exponerade och exponerade kor, talar för att de båda grupperna är likvärdiga och jämförbara. I motsats till detta sågs dock en signifikant skillnad i laktationsnummer mellan de båda grupperna, vilket gör grupperna mindre jämförbara då olikhet finns.

## 5.2. Metodologiska överväganden

I litteratursökningen användes ”Sverige” eller ”Sweden” i alla sökningar. Detta var tänkt som en första utsökning för att inledningsvis få ett svenskt perspektiv, men alltmedan arbetet fortskred hittades ytterligare artiklar och information via referenslistor, kurslitteratur och webbsidor så vidare utsökningar blev inte aktuella.

För att få den information om korna som önskades användes, förutom Link, även data från CDB och Växas kodatabas, där bland annat kokontrollen ingår. I processen att ta fram data upptäcktes att utgångsdatumet ibland skiljde sig mellan CDB och kokontrollen. Manuell kontroll har korrigerat för detta. Ytterligare en sak som skiljde sig var att flera av de kor som hade diagnosen mastit i Link, saknade samma diagnos i Växas kodatabas, vilket således kan påverka statistiken som Växa Sverige gör gällande andelen mastitfall i Sverige. Utöver detta upptäcktes också att i vissa fall får inte korna alla diagnoser inmatade på ett korrekt sätt i Link, några kor med mastit hade en samtida annan sjukdom, till exempel en kalvningsförflamning, varpå den andra diagnosen var den enda som faktiskt blivit satt på kon. Detta leder till att uppgifterna i kodatabasen inte alltid stämmer överens med journalanteckningar och att siffrorna Växa Sverige sedan gör statistik på inte blir helt representativa. Dessa olikheter i systemet skulle vara intressant att undersöka i en annan studie.

För att kunna jämföra icke exponerade och exponerade kor användes datum för insjuknande i studien, istället för datum för behandlingsstart. Detta för att de icke exponerade korna inte alltid hade ett datum för behandlingsstart och jämförelsen skulle då bli skevt gällande antal dagar till utslagning. Felkällan blir nu istället att datum för insjuknande inte alltid är samma som datum för behandlingsstart, för vissa av de exponerade korna har den bakteriologiska undersökningen inväntats innan behandling (enrofloxacin eller trimsulfa) satts in, det vill säga en, två eller i sällsynta fall flera dagar senare än datum för insjuknande. Andra studier (Persson *et al.* 2013, 2015) som har tittat på resultat av behandling av *E. coli*-mastit har undersökt hur långt efter insatt behandling kon slås ut vilket då inte blir helt jämförbart med data i detta projekt.

I projektet har endast kor med ren *E. coli*-mastit tagits med, men det garanterar inte att korna inte kan ha haft efterföljande mastiter med samma eller andra patogener under perioden de är i riskzonen för att bli utslagna. Tyvärr undersöktes inte om de i studien ingående korna hade fler mastitbehandlingar efter det initiala fallet.

Som en direkt följd av att de icke exponerade korna är lokaliserade till endast ett Dv-distrikt är de färre än de exponerade (84 jämfört med 114). Det skulle vara intressant att titta på ett liknande dataset men med kontroller från hela landet och inte bara en region. Då skulle ett större antal icke exponerade kor erhållas och den statistiska poweren öka. Det är en svaghet med journalsystemet Link att man inte kan söka på diagnos och således är beroende av pappersjournaler för att söka ut kor som haft *E. coli*-mastit men som inte behandlats med vare sig enrofloxacin eller trimsulfa.

Journalsystemet Link har diskuterats i flertalet stycken ovan och för att sammanfatta vad denna studie kommit fram till fungerade det bra att använda data från Link

för genomförandet av denna studie. Den mest begränsade faktorn var bristfälliga utsökningsmöjligheter. Det gick inte att söka på diagnos, utan sökning fick istället ske på läkemedel. Detta medförde bekymmer för denna studie vid utsökning av de icke exponerade korna.

### 5.3. Konklusion

Kor som behandlas med enrofloxacin eller trimsulfa löper signifikant högre risk att självdö eller avlivas, både inom en och tre månader från insjuknande, kontra om de enbart får understödande behandling vid akut klinisk *E. coli*-mastit. Dock föreligger ingen signifikant skillnad i graden av normalslakt, varken inom en eller tre månader från insjuknande, mellan kor som behandlats med enrofloxacin eller trimsulfa jämfört med de kor som enbart fått understödande behandling vid akut klinisk *E. coli*-mastit.

Beträffande journalsystemet Link kunde vi visa att det är möjligt att genomföra denna typ av studie på data hämtat från Link, men att sökbarheten inte var helt optimal då sökning på diagnos inte var möjlig.



## Referenser

- Agenäs, S. (2018). *Laktationsfysiologi från kalvning till kalvning*. SVA. <http://www.ju-verportalen.se/media/1082/sigrid-laktationscykeln-fraan-kalvning-till-kalvning-181126-final.pdf>
- Aiello, S.E. & Moses, M.A. (2016). *The Merck Veterinary Manual*. 11th edition. Kenilworth, NJ, USA: Merck.
- Andrée O'Hara, E., Båge, R., Emanuelson, U. & Holtenius, K. (2019). Effects of dry period length on metabolic status, fertility, udder health, and colostrum production in 2 cow breeds. *Journal of Dairy Science*, 102 (1), 595–606. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14873>
- Barkema, H.W., Schukken, Y.H., Lam, T.J.G.M., Beiboer, M.L., Benedictus, G. & Brand, A. (1998). Management practices associated with low, medium, and high somatic cell counts in bulk milk. *Journal of Dairy Science*, 81 (7), 1917–1927. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(98\)75764-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(98)75764-9)
- Bayer Animal Health (2019-05-03). *Hipptrim® vet. FASS Djurläkemedel*. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=19921023000014> [2020-10-02]
- Bendixen, P.H. & Astrand, D.B. (1989). Removal risks in Swedish Friesian dairy cows according to parity, stage of lactation, and occurrence of clinical mastitis. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 30 (1), 37–42
- Bendixen, P.H., Vilson, B., Ekesbo, I. & Astrand, D.B. (1988). Disease frequencies in dairy cows in Sweden. V. Mastitis. *Preventive Veterinary Medicine*, (5), 263–274
- Boehringer Ingelheim Animal Health (2020-03-16). *Penovet® vet. FASS Djurläkemedel*. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=19551005000017#linkwithdrawal-period> [2020-12-02]
- Ceva Animal Health (2011-11-04). *Bimotrim vet. FASS Djurläkemedel*. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=19940506000020> [2020-10-02]
- Distriktsveterinärerna (2018). *Behandlingsriktlinjer för klinisk mastit*. (1.0)
- Ekman, T. (1998). *A study of dairy herds with constantly low or constantly high bulk milk somatic cell count, with special emphasis on management*. Uppsala: SLU. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=6885510> [2020-12-08]
- Elanco Denmark (2016-06-16). *Baytril® vet. FASS Djurläkemedel*. <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=19891027000061&userType=1> [2020-10-02]
- Emanuelson, U. & Oltenacu, P.A. (1998). Incidences and effects of diseases on the performance of Swedish dairy herds stratified by production. *Journal of Dairy Science*, 81 (9), 2376–2382. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(98\)70129-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(98)70129-8)
- Emanuelson, U., Sjöström, K. & Fall, N. (2018). Biosecurity and animal disease management in organic and conventional Swedish dairy herds: a questionnaire study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60 (1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0376-6>

- Ericsson Unnerstad, Lindberg, A., Persson Waller, K., Ekman, T., Artursson, K., Nilsson-Öst, M. & Bengtsson, B. (2009). Microbial aetiology of acute clinical mastitis and agent-specific risk factors. *Veterinary Microbiology*, 137 (1), 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.12.005>
- Ericsson Unnerstad, Waldner, J. & Persson Waller, K. (2019). Bacterial Findings at Clinical Mastitis in Swedish Dairy Cows. *IDF mastitis conference*,
- Fang, W. & Pyörälä, S. (1996). Mastitis-causing *Escherichia coli*: serum sensitivity and susceptibility to selected antibacterials in milk. *Journal of Dairy Science*, 79 (1), 76–82. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(96\)76336-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(96)76336-1)
- Fitzpatrick, C.E., Chapinal, N., Petersson-Wolfe, C.S., DeVries, T.J., Kelton, D.F., Duffield, T.F. & Leslie, K.E. (2013). The effect of meloxicam on pain sensitivity, rumination time, and clinical signs in dairy cows with endotoxin-induced clinical mastitis. *Journal of Dairy Science*, 96 (5), 2847–2856. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5855>
- Frössling, J., Ohlson, A. & Hallén-Sandgren, C. (2017). Incidence and duration of increased somatic cell count in Swedish dairy cows and associations with milking system type. *Journal of Dairy Science*, 100 (9), 7368–7378. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12333>
- Gjestang, K-E. se Gustafsson (2005). *EU ger eko bland korna - från uppbundet till lösdrift*. [https://stud.epsilon.slu.se/11389/1/gustafsson\\_i\\_171006.pdf](https://stud.epsilon.slu.se/11389/1/gustafsson_i_171006.pdf)
- Hagnestam, C., Emanuelson, U. & Berglund, B. (2007). Yield losses associated with clinical mastitis occurring in different weeks of lactation. *Journal of Dairy Science*, 90 (5), 2260–2270. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-583>
- Hamilton, C., Emanuelson, U., Forslund, K., Hansson, I. & Ekman, T. (2006). Mastitis and related management factors in certified organic dairy herds in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 48 (1), 11. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-48-11>
- Hillerton, J.E. & Booth, J.M. (2018). The Five-point mastitis control plan - a revisory tutorial! *NMC Annual Meeting Proceedings*, <https://www.ruminantia.it/wp-content/uploads/2018/03/NATIONAL-MASTITIS-COUNCIL-2018.pdf>
- Hoeben, D., Monfardini, E., Burvenich, C. & Hamann, J. (2000). Treatment of acute *Escherichia coli* mastitis in cows with enrofloxacin: effect on clinical signs and chemiluminescence of circulating neutrophils. *Journal of Dairy Research*, 67 (4), 485–502. <https://doi.org/10.1017/S0022029900004428>
- Hogan, J. & Smith, K.L. (2003). Coliform mastitis. *Veterinary Research*, 34 (5), 507–519. <https://doi.org/10.1051/vetres:2003022>
- Kaartinen, L., Löhönen, K., Wiese, B., Franklin, A. & Pyörälä, S. (1999). Pharmacokinetics of sulphadiazine-trimethoprim in lactating dairy cows. *Acta veterinaria Scandinavica*, 40, 271–8
- Krömker, V., Zinke, C., Paduch, J.-H., Klocke, D., Reimann, A. & Eller, G. (2010). Evaluation of increased milking frequency as an additional treatment for cows with clinical mastitis. *Journal of Dairy Research*, 77 (1), 90–94. <https://doi.org/10.1017/S0022029909990422>
- Leininger, D.J., Roberson, J.R., Elvinger, F., Ward, D. & Akers, R.M. (2003). Evaluation of frequent milkout for treatment of cows with experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222 (1), 63–66. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.63>
- Lindhé, B. & Philipsson, J. (1998). Conventional breeding programmes and genetic resistance to animal diseases. *OIE Revue Scientifique et Technique*, 17 (1), 291–301. <https://doi.org/10.20506/rst.17.1.1105>

- Lindström, E. & Norlén, P. (2014). *Farmakologi*. 3. uppl. Stockholm: Liber.
- LRF (2020-09-11). *Svensk mjölk i siffror*. Lantbrukarnas Riksförbund. <https://www.lrf.se/om-lrf/organisation/branschavdelningar/lrf-mjolk/svensk-mjolk-i-siffror/> [2020-09-26]
- Läkemedelsverket (2009). *Behandling med NSAID till nötkreatur, får, get och gris – ny rekommendation*. Läkemedelsverket. <https://www.xn--lkemedelsverket-0kb.se/490340/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-nsaid-till-djur.pdf>
- McDougall, S., Abbeloos, E., Piepers, S., Rao, A.S., Astiz, S., van Werven, T., Statham, J. & Pérez-Villalobos, N. (2016). Addition of meloxicam to the treatment of clinical mastitis improves subsequent reproductive performance. *Journal of Dairy Science*, 99 (3), 2026–2042. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9615>
- Morin, D.E. (2004). Beyond antibiotics – what else can we do? *NMC Annual Meeting Proceedings*, 13-23
- Nielsen, C. & Emanuelson, U. (2013). Mastitis control in Swedish dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 96 (11), 6883–6893. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6026>
- Nilsson, M. (2019). *Mjölkkor*. 3. uppl. BMM Förlag.
- Nyman, A. (2019). *Behandlingsincidens med antibakteriella medel för systemiskt bruk i kokontrollanslutna besättningar, 2001–2018*. Växa Sverige.
- Oltencu, P.A. & Ekesbo, I. (1994). Epidemiological study of clinical mastitis in dairy cattle. *Veterinary Research*, 25 (2–3), 208–212
- Pehrson, B. (1991). Behandling av mastit orsakad av gramnegativa bakterier. *Svensk veterinärtidning*, 43 (1), 17–20
- Persson Waller, K. (2018a). *Mastit hos mjölkkor - definitioner och nomenklatur*. SVA. <https://sva.se/media/jc2ongde/lathund-mastitnomenklatur.pdf>
- Persson Waller, K. (2018b). *Mastit hos mjölkkor – understödjande läkemedelsbehandling*. SVA. <https://www.sva.se/media/oa3e4jji/lathund-understodjande-lakemedelsbehandling.pdf>
- Persson Waller, K. (2018c). *Mastit hos mjölkkor – understödjande skötselåtgärder och smittskydd*. SVA. <https://www.sva.se/media/a33dw5g2/lathund-understodjande-skotselatgarder.pdf>
- Persson Waller, K. (2019). *Kojuvrets försvar mot infektioner*. SVA. <http://juverportalen.se/media/1213/juvrets-foersvar-190626.pdf>
- Persson Waller, K., Colditz, I.G., Lun, S. & Östensson, K. (2003). Cytokines in mammary lymph and milk during endotoxin-induced bovine mastitis. *Research in Veterinary Science*, 74 (1), 31–36. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(02\)00147-9](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(02)00147-9)
- Persson Waller, K. & Östensson, K. (2019). *Hur kan mastit hos mjölkkor förebyggas?* SVA och SLU. <http://juverportalen.se/media/1167/19-foerebyggande-av-mastit-vet-stud-2019.pdf>
- Persson, Y., Katholm, J., Landin, H. & Mörk, M.J. (2015). Efficacy of enrofloxacin for the treatment of acute clinical mastitis caused by *Escherichia coli* in dairy cows. *Veterinary Record*, 176 (26), 673–673. <https://doi.org/10.1136/vr.102667>
- Persson, Y., Landin, H., Katholm, J., Ecbhm, D. & Mörk, M. (2013). Begränsad effekt av kinoloner vid behandling av akut kolimastit. *Svensk veterinärtidning*, (7), 11–17

- Persson, Y., Nyman, A.-K.J. & Grönlund-Andersson, U. (2011). Etiology and antimicrobial susceptibility of udder pathogens from cases of subclinical mastitis in dairy cows in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 53 (1), 36. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-36>
- Pyörälä, S., Kaartinen, L., Käck, H. & Rainio, V. (1994). Efficacy of two therapy regimens for treatment of experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in cows. *Journal of Dairy Science*, 77 (2), 453–461. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)76973-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)76973-3)
- Pyörälä, S. & Pyörälä, E. (1998). Efficacy of parenteral administration of three antimicrobial agents in treatment of clinical mastitis in lactating cows: 487 cases (1989-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212, 407–12
- R Core team (2020). *R: A language and environment for statistical computing*. Version: 4.0.2. Vienna, Austria: R Foundation for statistical computing. [www.r-project.org](http://www.r-project.org)
- Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W. & Constable, P.D. (2006). *Veterinary Medicine E-Book: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*. Elsevier Health Sciences.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. & Henderson, G. (2016). *Rang and Dale's Pharmacology*. 8th ed. London: Churchill Livingstone.
- Rantala, M., Kaartinen, L., Välimäki, E., Stryman, M., Hiekkaranta, M., Niemi, A., Saari, L. & Pyörälä, S. (2002). Efficacy and pharmacokinetics of enrofloxacin and flunixin meglumine for treatment of cows with experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25 (4), 251–258. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2002.00411.x>
- Roberson, J.R. (2012). Treatment of clinical mastitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 28 (2), 271–288. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.03.011>
- SJVFS 2019:7 *Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd om transport av levande djur; Saknr L5. Statens jordbruksverks författningssamling*. <https://lagen.nu/sjvfs/2019:7> [2021-01-18]
- SJVFS 2019:32 *Statens jordbruksverks föreskrifter om läkemedel och läkemedelsanvändning; Saknr D9. Statens jordbruksverks författningssamling*. <https://lagen.nu/sjvfs/2019:32> [2020-10-15]
- SLU, Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap (2020-10-28). *Escherichia coli*. VetBact. <http://www.vetbact.org/index.php?artid=68&vbsearchstring=Escherichia%20coli> [2020-09-08]
- Smith, B.P. (2014). *Large Animal Internal Medicine*. 5. ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier.
- Statens Jordbruksverk (2020). Antal nötkreatur i december 2019. *Sveriges officiella statistik, Jordbruk, skogsbruk och fiske 23 SM 2001*,
- Suojala, L., Kaartinen, L. & Pyörälä, S. (2013). Treatment for bovine *Escherichia coli* mastitis – an evidence-based approach. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 36 (6), 521–531. <https://doi.org/10.1111/jvp.12057>
- Suojala, L., Simojoki, H., Mustonen, K., Kaartinen, L. & Pyörälä, S. (2010). Efficacy of enrofloxacin in the treatment of naturally occurring acute clinical *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Dairy Science*, 93 (5), 1960–1969. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2462>
- SVA (2020a). *Mastit hos nötkreatur*. <https://sva.se/djurhalsa/djursjukdomar-a-o/mastit-hos-notkreatur/> [2020-04-08]

- SVA (2020b). *Mastit orsakad av Escherichia coli hos nötkreatur.* /djurhalsa/djursjukdomar-a-o/mastit-orsakad-av-escherichia-coli-hos-notkreatur/ [2020-11-05]
- SVA & Folkhälsomyndigheten (2020). *Swedres-Svarm 2019.* /djurhalsa/antibiotika/overvakning/swedres-svarm/ [2020-09-26]
- SVA & Växa (2019-05-28). *Laktationscykeln.* *Juvernportalen.* <http://www.juvernportalen.se/om-juvret/laktationscykeln/> [2020-10-26]
- SVA & Växa Sverige (2019-08-23). *Risikfaktorer.* *Juvernportalen.* <http://www.juvernportalen.se/orsaker-till-mastit/risikfaktorer/> [2020-11-06]
- Sveriges officiella statistik för jord- och skogsbruk, fiske. (2020a). *Företag med lantbruksdjur efter län/riket och besättningsstorlekar. År 1998-2019.* Jordbruksverkets statistikdatabas. [http://statistik.sjv.se/PXWeb/pxweb/sv/Jordbruksverkets%20statistikdatabas/Jordbruksverkets%20statistikdatabas\\_\\_Lantbrukets%20djur\\_\\_Antal%20foretag%20med%20lantbruksdjur/JO0103G3.px/table/tableViewLayout1/?rxid=5adf4929-f548-4f27-9bc9-78e127837625](http://statistik.sjv.se/PXWeb/pxweb/sv/Jordbruksverkets%20statistikdatabas/Jordbruksverkets%20statistikdatabas__Lantbrukets%20djur__Antal%20foretag%20med%20lantbruksdjur/JO0103G3.px/table/tableViewLayout1/?rxid=5adf4929-f548-4f27-9bc9-78e127837625) [2020-09-24]
- Sveriges officiella statistik för jord- och skogsbruk, fiske. (2020b). *Lantbruksdjur efter län/riket och djurslag. År 1981-2019.* *Jordbruksverkets statistikdatabas.* [http://statistik.sjv.se/PXWeb/pxweb/sv/Jordbruksverkets%20statistikdatabas/Jordbruksverkets%20statistikdatabas\\_\\_Lantbrukets%20djur\\_\\_Antal%20lantbruksdjur/JO0103G5.px/table/tableViewLayout1/?rxid=5adf4929-f548-4f27-9bc9-78e127837625](http://statistik.sjv.se/PXWeb/pxweb/sv/Jordbruksverkets%20statistikdatabas/Jordbruksverkets%20statistikdatabas__Lantbrukets%20djur__Antal%20lantbruksdjur/JO0103G5.px/table/tableViewLayout1/?rxid=5adf4929-f548-4f27-9bc9-78e127837625) [2020-09-24]
- Sveriges veterinärförbund (2019). *Sveriges veterinärförbunds riktlinjer för antibiotikaanvändning till nötkreatur & gris.* /forbundsfragor/policydokument/antibiotikapolicy/antibiotikariktlinjer-notkreatur-och-gris/ [2020-10-13]
- Telldahl, C., Hansson, H. & Emanuelson, U. (2019). Modelling animal health as a production factor in dairy production- a case of low somatic cell counts in Swedish dairy agriculture. *Livestock Science*, 230, 103840. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2019.103840>
- Valde, J., Lawson, L., Lindberg, A., Agger, J., Saloniemi, H. & Østerås, O. (2004). Cumulative risk of bovine mastitis treatments in Denmark, Finland, Norway and Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 45 (4), 3. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-45-201>
- Växa Sverige (2020a). *Husdjursstatistik 2020.* Växa Sverige. <https://www.vxa.se/globalassets/dokument/statistik/husdjursstatistik-2020.pdf> [2020-10-11]
- Växa Sverige (2020b). *Redogörelse för husdjursorganisationernas djurhälsovård 2018/2019.* Växa Sverige. <https://www.vxa.se/globalassets/dokument/statistik/redogorelse-for-husdjursorganisationernas-djurhalsovard-2018-2019.pdf> [2020-09-26]
- Växa Sverige (2020c). *Celltalspyramid - Miljöbundna bakterier.* <https://www.vxa.se/fakta/styrning-och-rutiner/mer-om-mjolk/celltalsakuten/> [2020-11-08]
- Wellenberg, G.J., van der Poel, W.H.M. & Van Oirschot, J.T. (2002). Viral infections and bovine mastitis: a review. *Veterinary Microbiology*, 88 (1), 27–45. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(02\)00098-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(02)00098-6)
- WHO (2017). *WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals.* World Health Organization, Department of Food Safety and Zoonoses. [https://www.who.int/foodsafety/areas\\_work/antimicrobial-resistance/cia\\_guidelines/en/](https://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/cia_guidelines/en/) [2020-10-13]

# Tack

Jag vill rikta mitt varmaste tack till mina handledare, Ann Nyman och Hanna Lomander, utan ert stöd hade detta arbete inte blivit vad det är!

Tack också till min mamma som alltid trott på mig och funnits vid min sida för att stötta och hjälpa!

Till sist vill jag också tacka min sambo som bidragit med textgranskning och statistikstöd!

# Populärvetenskaplig sammanfattning

Traditionellt sett har majoriteten av Sveriges mjölkkor stått uppbundna i bås, men under de senaste 40 åren har en omställning skett till att allt fler mjölkkor går i så kallade lösdrifter. Det innebär att korna går fritt inomhus med liggplatser med mjukt underlag, separata utfodringsplatser och, för cirka hälften av alla kor i detta system, tillgång till automatiska mjölkningssystem till vilka korna går för att bli mjölkade när de själva vill. Resterande kor mjölkas i uppbundna system, i mjölkgrup eller i karusell. I samband med lösdrifternas intåg i Sverige har även antalet kor på varje gård ökat och antalet gårdar har minskat. Dessa större gårdar i kombination med en hög mjölkproduktion (under år 2020 producerar en mjölkko cirka 10 000 kg mjölk/år) sätter stora krav på lantbrukaren kring omvårdnaden av sina kor för att de ska hålla sig friska och välmående.

Trots god omvårdnad kan korna ändå drabbas av sjukdomar. En sjukdom som påverkar både kornas hälsa och lantbrukarens ekonomi hårt är juverinflammation. Juverinflammation är den vanligaste sjukdomen hos mjölkkor i Sverige och uppkommer till följd av en infektion eller ett trauma. Vid en infektion i juvret kan man se det först när mjölken, juvret eller kon reagerar på infektionen med ett inflammatoriskt svar, det vill säga visar tecken på förändrad mjölk (till exempel tjock och klumpig), svullet och ömt juver eller förändrad kroppstemperatur och allmänt hängig och orkeslös ko.

En juverinflammation klassificeras utifrån allvarlighetsgrad och varaktighet för att man lättare ska kunna sätta in rätt behandlingar och åtgärder för kon. Om förändring ses på mjölk, juver och ko så klassas juverinflammationen som höggradig och om kon snabbt insjuknat klassas den som akut. Risken för att juverinflammation ska uppstå påverkas av många faktorer, både sådana som är kopplade till kon i sig men också sådana som är kopplade till miljön runt om kon.

Renligheten i stallet är extra viktigt när det kommer till bakterien *Escherichia coli* (*E. coli*). Denna bakterie finns i kornas avföring och kontaminerar därmed miljön som korna vistas i. Kommer *E. coli*-bakterier in i juvret resulterar det oftast i en höggradig juverinflammation. *E. coli* orsakar idag nästan en femtedel av alla juverinflammationer på mjölkkor i Sverige. Förstahandsvalet i Sverige för behandling av juverinflammation är penicillin men vid fall av infektion med *E. coli* är penicillin

inte verksamt. Antibiotika rekommenderas inte i normalfallet till kor med juverinflammation på grund av *E. coli* men undantag finns för fall där kons liv är i farozonen. Detta kan hända om kon får en mycket allvarlig form av höggradig juverinflammation i anslutning till kalvning. I sådant fall får veterinären sätta in ett annat antibiotikum, kinoloner. Dock är kinoloner mycket viktiga för humanvården och ska i så lång utsträckning som möjligt inte användas till djur. Den kinolon som används under svenska förhållanden är enrofloxacin. Ett alternativt antibiotikum som används för att behandla kor med *E. coli*-mastit är trimetoprim-sulfonamid (trimsulfa), detta trots att denna inte finns med i några behandlingsrekommendationer.

Forskning har visat att behandling av juverinflammation orsakad av *E. coli* med enrofloxacin eller trimsulfa inte har någon större effekt på tillfrisknandet hos kon, dock används behandlingarna fortfarande i viss utsträckning. Detta är grunden till att vi i denna studie ville undersöka om behandling med enrofloxacin eller trimsulfa kontra enbart understödande behandling vid juverinflammation orsakad av *E. coli* påverkar hur stor andel av korna som slaktas respektive självdör eller avlivs, inom en respektive tre månader från insjuknande. Ytterligare ett syfte med studien var att utvärdera om denna typ av undersökning kunde genomföras med data från journal-systemet Link.

Totalt 198 svenska kor som hade diagnosticerats med juverinflammation orsakad av *E. coli* under perioden 2018-06-27 – 2019-06-30 ingick i studien. Korna fördelade sig på tre grupper; a) kor som behandlats med enrofloxacin (34 st), b) kor som behandlats med trimsulfa (80 st) och c) kor som inte behandlats med vare sig enrofloxacin eller trimsulfa (84 st). Då det var så få kor som behandlats med enrofloxacin slogs de ihop med gruppen av kor som behandlats med trimsulfa till en gemensam behandlingsgrupp.

Statistiska analyser genomfördes för att undersöka samband mellan de olika behandlingsalternativen och risken för att gåt till slakt respektive självdöd eller avlivning inom en och tre månader efter insjuknade.

Resultatet av de statistiska analyserna visade att behandling med enrofloxacin eller trimsulfa inte gav någon signifikant skillnad i andel kor som går till slakt, varken inom en eller tre månader från insjuknande, jämfört med kor som inte fått varken enrofloxacin eller trimsulfa. Det föreligger dock en signifikant högre risk för kor att självdö eller avlivs inom både en och tre månader efter att de insjuknat i *E. coli*-mastit om de behandlats med enrofloxacin eller trimsulfa jämfört med om de inte behandlats med någon av de läkemedlen. En orsak till denna ökade risk kan vara att kor som fått behandling med enrofloxacin eller trimsulfa var mer allvarligt sjuka från början men det går inte att, genom uppgifter tillgänglig i detta arbete, veta om



behandlingen hjälpte så pass att korna överlevde längre än de hade gjort utan behandling.

Journalsystemet Link innefattar mycket data men sökbarheten är begränsad, det går till exempel inte att söka på diagnos vilket hade varit mycket fördelaktigt för denna studie.

Sammanfattningsvis kom denna studie fram till att vid juverinflammation orsakad av *E. coli* löper kon signifikant högre risk att självdö eller avlivas, både inom en och tre månader från insjuknande, om hon behandlats med enrofloxacin eller trimsulfa kontra om hon inte fått något av dessa båda preparat. Dock föreligger ingen signifikant skillnad i andelen kor som slaktas, varken inom en eller tre månader från insjuknande, mellan de som behandlats med enrofloxacin eller trimsulfa jämfört med de som enbart fått understödande behandling vid juverinflammation orsakad av *E. coli*.

Beträffande journalsystemet Link har det visats att det är möjligt att genomföra denna typ av studie på data hämtat från Link, men att sökbarheten inte var helt optimal då sökning på diagnos inte var möjlig.