



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
NMBU veterinærhøgskolen
Institutt for produksjonsdyrmedisin (PRODMED)

Fordypningsoppgave 2022

Behandling av klinisk mastitt i praksisområdet til ambulatorisk klinikk ved NMBU veterinærhøgskolen

Treatment of clinical mastitis in the practice area of the
ambulatory clinic at NMBU veterinary school.

Irene Bokn Haugland og Mari Morland
Kull 16

Veiledere Ingrid Hunter Holmøy og Birgit Ranheim

Innhold

Forord	4
Sammendrag	5
Definisjoner og forkortelser	6
Innledning	10
<i>Generelt om juret</i>	10
<i>Laktasjonsfysiologi</i>	10
<i>Jurets immunforsvar</i>	10
<i>Generelt om mastitt</i>	11
<i>Klinisk mastitt</i>	13
<i>Patogenese</i>	13
<i>Diagnostiske metoder for påvisning av forandringer av melk</i>	14
<i>Infeksiøse agens</i>	15
<i>Risikofaktorer</i>	17
<i>Forebyggende tiltak</i>	17
<i>Behandling av mastitt</i>	18
<i>Terapianbefalingen</i>	18
<i>Terapianbefalingens behandlingsregime for klinisk mastitt</i>	19
<i>Støttebehandling</i>	20
<i>Kategorisering av antibakterielle midler</i>	20
<i>Administrasjonsmetoder for antibakterielle midler</i>	21
<i>Resistens</i>	22
<i>Retrospektivt observasjonsstudie</i>	23
Formål	23
Materiale og metoder	24
<i>Om studien</i>	24
<i>Datainnsamling</i>	24
<i>Inklusjonskriterier for hvilke journaler som er tatt med i datasettet</i>	24
<i>Datasettet</i>	26
<i>I hvilken grad følger behandlingen terapianbefalingen</i>	27
<i>Bearbeiding og analyse av data</i>	28
Resultater	30
<i>Pasientenes sykdomsbilde</i>	30
<i>Påviste bakterier</i>	33

<i>Behandling med antibiotika</i>	34
<i>Følger terapianbefalingen</i>	38
<i>Etterbehandlinger</i>	40
<i>Støtteterapi</i>	41
<i>Feilkoding</i>	42
<i>Mistanke om E. coli</i>	42
Diskusjon	43
<i>Påviste bakterier</i>	43
<i>Behandling</i>	44
<i>Følger terapianbefalingen</i>	45
<i>Etterbehandlinger i forhold til TA-score</i>	47
<i>Støtteterapi</i>	47
<i>Feilkoding</i>	48
<i>Intern validitet</i>	49
<i>Ekstern validitet</i>	50
Konklusjon	50
Takk til bidragsytere	51
Summary	52
Referanser	53

Forord

Denne oppgaven inngår i et 6-årig veterinærstudie ved Norges miljø og biovitenskapelige universitet. Fordypningsoppgaven tilsvarer 15 studiepoeng, og tiden som er satt av til oppgaven er fordelt ut over det siste studieåret. Oppgaven er en retrospektiv observasjonsstudie som tar for seg journalene i Profvet, ved behandlinger av sykdomskodene 303 og 304 hos melkekubesetninger i praksisområdet til ambulatorisk klinikk i perioden 2017-2019.

Oppgaven omhandler medisinbruk i praksis, samt brukens overensstemmelse med «Terapianbefaling: Bruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr» (TA) fra Statens Legemiddelverk (Statens legemiddelverk, 2012), hos melkekyr med klinisk mastitt i distriktet til ambulatorisk klinikk ved NMBU Veterinærhøgskolen i Oslo og omegn. Dette var en av flere mulige fordypningsoppgaver vi kunne velge mellom på produksjonsdyr og mattrygghet differensieringslinjen. Oppgavens tittel var originalt «Medisinbruk på ambulatorisk klinikk», og ble snevret inn til «Behandling av klinisk mastitt i praksisområdet til ambulatorisk klinikk ved NMBU Veterinærhøgskolen».

Mastitt er en av de vanligste sykdommene hos melkekyr, og er derfor en sykdom det er gunstig for vår del å fordype seg i. Under studieløpet lærer vi at TA er god å basere seg på når det gjelder valg av behandling av mastitt og andre sykdommer hvor bruk av antibiotika er aktuelt. Det er ikke gjort noen lignende undersøkelse av NMBU Veterinærhøgskolens behandling av mastitt tidligere. Vi ønsker at oppgaven skal bidra til å gi en oversikt over vanlige behandlingsrutiner for mastitt ved ambulatorisk klinikk, og i hvilken grad det er vanlig å følge TA.

Sammendrag

Tittel: Behandling av klinisk mastitt i praksisområdet til ambulatorisk klinikk ved NMBU veterinærhøgskolen

Forfattere: Haugland Irene Bokn og Morland Mari

Veiledere: Holmøy Ingrid Hunter og Ranheim Birgit, Institutt for produksjonsdyrmedisin (PRODMED)

Denne oppgaven undersøker journaler fra melkekyr behandlet for mastitt med sykdomskode 303 og 304 i praksisområdet til ambulatorisk klinikk ved NMBU veterinærhøgskolen i perioden 01.01.2017-31.12.2019. «Terapianbefaling: Bruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr» fra Statens Legemiddelverk fra 2012 (TA) gir veterinærer i Norge retningslinjer for hvordan man skal behandle ulike sykdomstilfeller hos produksjonsdyr. TA skal bidra til å redusere unødig og overdreven bruk av antibiotika, slik at resistensutvikling hemmes og effekten av de antimikrobielle substansene beholdes. Formålet med oppgaven var å kartlegge behandling av klinisk mastitt hos ambulatorisk klinikk, og undersøke i hvilken grad TA etterleves.

Flertallet av mastitter ved ambulatorisk klinikk ble behandlet helt eller delvis i tråd med TA, med benzylpenicillinprokain som vanligste virkestoff og en kombinasjon av lokal og systemisk behandling med anbefalt varighet. I tilfellene som avviker fra TA var det systemisk behandling alene som var den vanligste behandlingsformen, da med forlenget varighet. Det var vanligere å behandle kun systemisk i løsdriftsfjøs enn det var i båsfjøs. Et annet interessant funn var at det i hele 15% av journalene var gitt en sykdomskode som ikke stemte overens med opplysninger gitt i journal.

Studien gir en god oversikt over hvordan ambulatorisk klinikk behandlet mastitt i perioden 2017-2019. Deler av resultatene kan nok ekstrapoleres til andre praksissteder, men man må være obs på at ambulatorisk klinikk skiller seg fra ordinær stordyrpraksis.

Definisjoner og forkortelser

Agens	Et stoff, en organisme eller en kraft fører til en biologisk, kjemisk eller fysisk forandring (Tønjum, 2019a)
Amoxicillin og klavulansyre	Kombinasjonsantibiotikum der klavulansyre beskytter amoxicillin mot effekten av betalaktamaser (enzym som noen bakterier produserer som bryter ned vanlige penicillin). Amoxicillin er et bredspektret penicillin som har økt effekt på gram negative mikrober (Norsk legemiddelhåndbok, 2017b; Norsk legemiddelhåndbok, 2018)
Anoreksi	Tap av appetitt
Atrofi	Svinn/reduksjon av celler eller organ ved tap av volum eller substans (Farstad, 2018)
Avsining	Avslutte laktasjonsfasen til kua
Benzylpenicillinprokain	Betalaktamasesensitivt antibiotikum, også kalt penicillin G (Norsk legemiddelhåndbok, 2017a)
Båsfjøs	Driftsform hvor melkekyrne står oppbundet på bås
CMT	California mastitis test, metode for å måle celletall i melka. Kalles også Schalm test
Endotoksemi	Endotoksiner i blodet
Endotoksin	Del av gram negative bakteriers cellevegg
Fagocytose	Når en celle tar opp partikler
Fibrinolysin	Det samme som plasmin, enzym som spaltes proteinet fibrin (Husøy, 2019)

Fibrose	Økt bindevevsmengde i et vev eller et organ (Farstad, 2020)
Gram negativ bakterie	Bakterier som farger rosa ved gramfarging
Gram positiv bakterie	Bakterier som farger blå ved gramfarging
Hyaluronidase	Et enzym som bryter ned hyaluronsyre, som virker som lim mellom cellene. Bakterier som produserer hyaluronidase trenger lettere gjennom vev (Kierulf, 2019)
Hypofyse	Hormonproduserende kjertel i hjernen
IE	Internasjonal enhet. Brukes som et standardisert mål for virkning av biologisk aktive substanser (Kåss, 2019)
Infeksiøse agens	Sykdomsfremkallende agens (Tønjum, 2019a)
In vitro	I laboratoriet, utenfor organismen. In vitro-studier studerer prosesser i laboratoriet (Kåss, 2021)
Intramammært	i.mam. Inne i en jurkjertel
Intramuskulært	i.m. Inne i en muskel
Intravenøst	i.v. Inne i en vene
Kukontrollen	En landsomfattende husdyrkontroll for storfe, drevet av TINE
Letargisk	Sliten, apatisk, tiltaksløs
Lokalbehandling	Behandling gitt lokalt, direkte i det syke organet, slik som behandling intramammært
Løsdrift	Driftsform i melkeproduksjon hvor kyrne går fritt i løsdriftsavdelingen. Melkes ofte på melkerobot
Mastipen	Jurtube med benzylpenicillinprokain som benyttes til lokal behandling av mastitt
Metafylakse	Forebyggende behandling av klinisk friske dyr (European Medicines Agency, 2016)

Mikrobe	Mikroorganisme, encellet organisme, omfatter bakterier, virus, protozoer, sopp og noen alger (Tønjum, 2019b)
Mikrobiom	Mikrobiomet består av alle mikroorganismer som lever på indre og ytre overflater av dyr, mennesker, planter og sopp (Ratikainen, 2021)
MRL	Forkortelse for maximum residue limit. Grenseverdi for legemiddelrester i næringsmidler fra dyr
NAGs	Enzym som finnes naturlig i melk og brukes som biomarkør for mastitt (Langnes, 2021)
Nekrotiserende mastitt	En mastitt hvor betydelige mengder kjertellev og kjertelceller i juret dør
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. En gruppe betennelsesdempende medikamenter.
Parenteral behandling	Behandling som gis utenfor tarm
Patogen	Sykdomsfremkallende, brukes om faktorer som utløser sykelige prosesser i kroppen (Kåss, 2020)
Prodmed	Institutt for produksjonsdyrmedisin ved NBMU veterinærhøyskolen
SCC	Somatic cell count, det samme som celletall. Celletall er definert som antall celler per milliliter melk (Heringstad et al., 2018)
Stata	Statistikkprogram
Systemisk behandling	Behandling gitt systemisk, slik som intramuskulært eller intravenøst. Vil virke på hele kroppen, ikke bare påkjent organ.
TA	«Terapianbefalingene for bruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr» fra

	Statens Legemiddelverk (Statens legemiddelverk, 2012)
Trimetoprim sulfadioxin	Kombinasjonspreparat av to antibiotika som sammen gir en baktericid effekt. Bredspektret antibiotikum (Norsk legemiddelhåndbok, 2016)
Årskyr	Årskuberegningen teller opp antall dager hver ku har vært i besetningen etter kalving, legger disse sammen og deler på 365 (Animalia, 2017)

Innledning

Generelt om juret

I melkeproduksjon er juret den viktigste delen av dyret; det er der produksjonen skjer. Juret er svært effektivt, og produserer melk i 10 av 12 måneder i året. Kyr avsines 2 måneder før kalving, slik at juret har mulighet til å regenereres før en ny produksjonsperiode starter. Hvor mye melk som produseres avhenger av både kuas rase og individuelle genetiske egenskaper. I tillegg er kuas produksjon avhengig av et optimalt næringsopptak og miljø. Juret består av fire separate jurkjertler med hver sin spene. Hver kjertel er bygget opp av melkealveoler, som består av melkeproduserende celler. Disse cellene tar opp næringsstoffer fra blodet og bygger dem om til de ulike bestanddelene i melken, slik som melkeprotein, melkefett og laktose. Kjertelvevet munner ut i jurcisterner, som er et slags lagringsrom for melken. Cisternen går over i spenekanalen, som har en sphinkter som holder melken inne og fremmede agens ute (Whist & Sølverød, 2017).

Laktasjonsfysiologi

Mot slutten av drektigheten differensierer epitelcellene til aktive sekretoriske celler, en prosess som kalles laktogenese (Sjaastad et al., 2016). Hormonsignaler står helt sentralt i denne prosessen, samt for galaktopoese, som handler om opprettholdelsen av melkeproduksjon. Progesteron, kortisol, prolaktin og østradiol er viktige hormoner i laktogenesen. De bidrar til å klargjøre juret for videre melkeproduksjon. For galaktopoesen er både hormoner i blodet og lokale forhold i alveolene viktige. Det betyr at melkeproduksjonen kan stoppe opp dersom juret ikke blir melket ut, selv om hormonutskillelsen tilsier at det kan produseres melk. Melking fører til utskillelse av prolaktin og oksytocin fra hypofysen, som fraktes via blodet til juret og virker lokalt. Dette fører til nedgiving av melk (Sjaastad et al., 2016).

Jurets immunforsvar

Juret er utsatt for slitasje og infeksjon. Evnen til å motstå infeksjon baserer seg i stor grad på den anatomiske utformingen av juret (Zachary, 2017). Spenekanalens sphinkter og jurets evne til å danne en keratinplugg gir et mekanisk hinder for agens når det forsøker å komme inn i kjertelen via speneåpningen (Zachary, 2017). En annen slik mekanisk faktor er selve melkingen, hvor juret

får muligheten til å skylle ut det som eventuelt kommer seg inn i spenekanalen. Melken inneholder immunologiske bestanddeler som bidrar til å skape et miljø hvor mikrober ikke trives. Laktoferrin, et jern-bindende protein som virker bakteriostatisk, er et eksempel på en slik komponent. Mengden laktoferrin i melken øker ved akutt mastitt. I perioden etter melking vil spenekanalens anatomiske forsvar være svekket. Det tar ca. 2 timer før spenekanalen er tilbake til sin avstengte posisjon. Dersom trykket i kjertelen blir for høyt før melking vil det kunne bli såkalt melkespreng med lekkasje av melk, og keratinpluggen skylles da bort og mister sin effekt (Pal et al., 2020).

Generelt om mastitt

Mastitt er en inflammasjon i juret (Grønstøl, 2016). Det er en multifaktoriell sykdomsprosess, som kan oppstå dersom juret blir utsatt for patogener eller traume. Ofte når det er snakk om mastitt omtaler vi det som en infeksjon, der det er patogene agens som gir inflammasjonen. Bakterier er vanligste årsak til mastitt. Infeksjonen er avhengig av effektiviteten til immunresponsen, tilstedeværelsen av risikofaktorer i fjøsmiljøet, og samspillet mellom disse faktorene (Litwińczuk et al., 2015). Mastitt fører til at det oppstår patologiske forandringer i jurkjertelen og melken, og melkemengden reduseres. Studier viser at høy-produktive melkekuraser er mer utsatt for mastitt enn andre raser (Litwińczuk et al., 2015).

Rundt 1/3 av alle behandlingene som registreres i kukontrollen er mastittrelatert (Tine Rådgiving, 2020). Mastitter medfører store økonomiske kostnader, blant annet utgifter som skyldes opplagte utgiftsposter som veterinær, medisinkostnad ved behandling og tap av melk som kasseres under behandlingen (Whist & Sølverød, 2017). Det finnes også en del såkalt skjulte kostnader, som gjør det mer komplisert å regne ut eksakte kostnader ved mastittbehandling. Noen eksempler på slike skjulte kostnader er redusert kvalitet på melken, varig produksjonstap og rekrutteringskostnader ved utrangering av dyr (Whist & Sølverød, 2017). Disse ekstra kostnadene er ikke like opplagte, men utgjør også betydelige summer for bonden.

I tillegg til å være av økonomisk signifikans er dyrevelferdsaspektet ved klinisk mastitt viktig å trekke fram. Alvorlig og moderat klinisk mastitt regnes som smertefulle tilstander. I en studie i Storbritannia ble veterinærer spurt om å score alvorligheten av smerte fra 1-10 for ulike

storfesykdommer. For alvorlig klinisk mastitt ble det gitt en score på 7, som var likestilt med en fraktur eller fotabscess. For mild klinisk mastitt ble det gitt en score på 3, som var likestilt med venstresidig løpedisløkasjon eller håravskrap. Et annet interessant poeng var at kvinner scoret mastitt som mer smertefullt enn menn (Huxley & Whay, 2006). Smerte knyttet til mastitt blir sjeldent målt spesifikt, men behandling med NSAIDs gir en positiv innvirkning på adferden til kyrne. I tillegg vil bruk av NSAIDs føre til at både rektal temperatur og celletall reduseres, vomfunksjonen vil bedres og melkeproduksjonen vil ta seg opp (Leslie & Petersson-Wolfe, 2012).

Mastitt klassifiseres som klinisk eller subklinisk. Hovedforskjellen mellom de to typene er at ved klinisk mastitt kan man se forandringer i melken eller på allmenntilstanden til dyret, mens subklinisk mastitt ikke kan oppdages ved vanlig klinisk undersøkelse, da det verken er makroskopiske forandringer i juret eller i melken. Det krever bruk av diagnostiske tester for å oppdage en slik mastitt (Refsum, 2020). Analysen av melken kan vise forøket celletall, endring i pH, endring i mineralsammensetningen eller i proteininnholdet (Harmon, 1994; Reksen, 2018).

I helsekortordningen til Kukontrollen og Animalia brukes det koder for å skille mellom de ulike typene av mastitt (Refsum, 2020). Hver ku har sitt eget helsekort, hvor alle behandlinger og sykdomskoder skrives inn. På denne måten kan man få samlet oversikt over tilstanden til ulike sykdommer og behandlinger i hele Norge.

Tabell 1 Oversikt over sykdomskoder, sykdom og diagnosebeskrivelser hentet fra referansekodeverket for husdyrsykdommer. (Refsum, 2020). Det er disse definisjonene av sykdomskodene oppgaven baserer seg på videre

<i>Sykdomskode</i>	<i>Sykdom</i>	<i>Diagnosebeskrivelse</i>
303	Mastitt, klinisk, alvorlig og moderat (tidl. akutt)	Mastitter med ett eller flere klassiske betennelsestegn i juret (hevelse, smerte, varme, rødme). Synlige sjukdomstegn som forhøyet temperatur, nedsatt matlyst, nedstemthet kan være til stede. Melken er vanligvis forandret.

304	Mastitt, klinisk, mild (tidl. kronisk)	Mastitter med synlig unormal melk og/eller jursvinn eller kroniske forandringer som kan være til stede. Hevelse, smerte, varme eller rødme i juret eller synlige tegn til sjukdom på dyret er ikke til stede.
305	Mastitt, subklinisk	Betennelse i jurkjertelen som ikke er synlig og krever bruk av diagnostiske tester for å bli oppdaget. De vanligste testene er celletall (CMT, kukontrollprøver eller lignende).

Klinisk mastitt

Ved klinisk mastitt kan man se forandringer i melken og juret kan få ett eller flere kardinalsymptomer, slik som varme, rødme, hevelse, smerte og nedsatt funksjon. I noen tilfeller vil systemiske symptomer som feber, anoreksi og letargi også være til stede (Harmon, 1994). Klinisk mastitt kan deles inn i alvorlig, moderat og mild basert på symptombildet, se tabell 1. Klinisk mastitt deles inn i to forskjellige sykdomskoder; 303 og 304. Hovedforskjellen mellom disse er at sykdomskode 303 har betennelsesforandringer i juret og kan ha påvirket allmenntilstand, mens sykdomskode 304 har forandringer på melken eller kroniske forandringer i juret, men ingen allmenn påkjenning og ingen betennesssymptomer på juret.

Patogenese

Det er flere veier patogener kan komme inn i juret på. Den vanligste er ascenderende, som vil si at agens kommer inn i juret via speneåpningen, og vandrer videre opp mot juret derfra. Agenset vil bevege seg gjennom melkegangene og inn i kjertelen og jurvevet. En annen rute inn i juret er ved penetrerende skader inn i selve kjertelen. En sjelden gang kan agens komme fra en systemisk infeksjon (Zachary, 2017). Den vanligste gruppen av infeksjøs agens er bakterier, men sopp og virus kan også gi mastitt (Pal et al., 2020).

Når bakteriene er til stede vil det frigjøres bakterielle enzymer, toksiner og celleveggkomponenter som trigger immunsystemet (Harmon, 1994). Dette fører til en immunrespons fra både det medfødte og det ervervede immunforsvaret. Dersom immunresponsen ikke eliminerer bakteriene, vil de formere seg og det vil bli etablert en infeksjon (Pal et al., 2020).

Den aktive immunresponsen i kjertelen vil føre til opphopning av døde bakterier og døde epitelceller. Dette fører til at det blir redusert melkeproduksjon under en infeksjon, og det blir også utskillelse av enzymer slik som NAGs og døde leukocytter, som gir høyt celletall. Så lenge infeksjonen pågår vil alveolenes epitelceller skades, og miste sin anatomiske integritet. Blod-melk barrieren vil svekkes, slik at det lekker ut natrium-, klor-, hydrogen-, kalium -og hydroksidioner. Dersom barrieren ødelegges ytterligere, vil man kunne oppdage blod i melken (Pal et al., 2020).

Den akutte immunresponsen fører til økt blodgjennomstrømning i vevet, og dermed rødme, hevelse og varme. Betennelsesresponsen kan også gi smerte og nedsatt funksjon. Dette omtaler man som de fem kardinalsymptomene på betennelse. I tillegg vil man se forandringer i melkens konsistens, økt pH, økt vanninnhold, og synlige fnokker og klumper (Pal et al., 2020).

Diagnostiske metoder for påvisning av forandringer av melk

SCC er en forkortelse for somatic cell count, bedre kjent som celletall. Celletall er definert som antall celler per milliliter melk (Heringstad et al., 2018). Celletallet i melk vil øke som følge av en bakterieinfeksjon i juret, da hvite blodceller vil strømme til juret for å bekjempe infeksjonen, og det i tillegg vil finnes skadede jurceller ved en slik infeksjon (Kandeel et al., 2019). Det kan ved alvorlige mastitter også lekke røde og hvite blodceller over i melken. Høye celletall vil indikere at det foregår en betennelsesreaksjon, og kan ses før eventuelle kliniske tegn på mastitt har rukket å manifestere seg. Celletall måles på meieriene slik at bonden får tallene fra TINE. Normale celletall hos norske kyr er ifølge TINE 10000-50000 celler/ml (TINE, u.å.).

pH kan måles ved såkalt pH-papir (bromtymolpapir) (Whist & Sølverød, 2017). Ved mastitt har det skjedd en lekkasje av plasma over til melken. Dette fører vanligvis til at pH-verdien i melken øker siden pH-verdien i blod er høyere enn i melk, hhv. pH 7,4 og pH 6,7 (Whist & Sølverød, 2017). Melk med forhøyet pH endrer fargen på bromtymolpapiret fra gult til blått. Enkelte infeksjoner (f.eks. *E. coli*) kan føre til lavere pH i melken, og vil dermed ikke gi den samme fargeforandringen på papiret. Man får ingen informasjon om hvilke bakterier som eventuelt er til stede i juret ved bruk av pH-papir (Whist & Sølverød, 2017).

CMT er en forkortelse for Californian mastitis test, i Norge bedre kjent som Schalm-test. Dette er en metode å teste celletall og pH i melk. Man melker ut like mengder melk fra hver kjertel, og tilsetter schalmvæske i forhold 1:1. Væsken som tilsettes vil forstyrre cellemembranen i samtlige celler som finnes i melken og DNA-et i disse cellene vil reagere med reagensen i væsken. Ved forhøyet celletall vil væsken da bli tykk og gelatinøs (Whyte et al., 2005). Man vil i tillegg se et fargeomslag på væsken ved forhøyet pH.

Infeksiøse agens

Bakterielle mastitter er det vanligste, men det forekommer infeksjoner med andre agens, slik som mycoplasmaer, alger og sopp (Bradley, 2002). Det er mange ulike bakterier som kan gi sykdom i juret. Disse deles typisk opp etter hvorvidt de er smittsomme bakterier eller miljøbakterier. De smittsomme bakteriene er patogene agens som smitter fra et dyr til et annet (Pal et al., 2020). De er tilpasset et liv på verten, og trives normalt sett best på hud, slimhinner og i sår. De er avhengig av rask overføring til et annet vertedyr for å overleve (Bradley, 2002). De smittsomme bakteriene regnes å være *S.aureus*, *Str.dysgalactiae* og *Str.agalactiae* (Whist & Sølverød, 2017).

Miljøbakterier er opportunistiske bakterier som finnes naturlig i miljøet, og som kan gi sykdom under spesielle forhold, slik som ved et fuktig og skittent jur. Typisk for infeksjoner med miljøbakterier er at de gir en rask immunrespons hos dyret, og dermed også raskt blir borte (Bradley, 2002). Miljøbakteriene regnes å være *E.coli*, *Str.uberis*, *Klebiella sp.*, *Enterococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*, og koagulase negative stafylokokker (Whist & Sølverød, 2017).

Det er vanlig å kategorisere agens i to grupper, *major* og *minor*, etter hvilken alvorlighetsgrad av mastitt bakterien gir. *Major* agens regnes som mer virulente og ødeleggende for juret (Reyher et al., 2012). *Minor* agens gir vanligvis mild inflammasjon, og sees ofte i sammenheng med subkliniske mastitter (Pal et al., 2020).

Staphylococcus aureus er en gram-positiv *major* bakterie som regnes som en av de tre smittsomme mastittbakteriene. Den har flere virulensfaktorer, blant annet evnen til å danne biofilm, samt produksjon av toksiner og enzymer som kan ødelegge jurvevet. Denne bakterien er vanskelig for immunforsvaret å håndtere (Gopal & Divya, 2017). Sykdomsbildet varierer fra mild til alvorlig mastitt (Zachary, 2017).

Streptococcus dysgalactiae er en gram-positiv *major* bakterie som regnes som en av de tre smittsomme mastittbakteriene. Den kan i tillegg finnes i miljøet (Whist & Sølverød, 2017). Bakterien har evnen til å invadere epitelvevet i juret, gjennom dannelsen av enzymerne hyaluronidase og fibrinolysin (Reksen, 2018).

Streptococcus agalactiae er en gram-positiv *major* bakterie som regnes som den siste av de tre smittsomme mastittbakteriene. Den er svært smittsom, og sprer seg raskt i fjøsmiljøet (Whist & Sølverød, 2017). Bakterien finnes i hals, tarm, urin og kjønnsveier hos menneske. Det er en økende insidens med utbrudd av *agalactia*-mastitter, og det er mulig flere av disse utbruddene skyldes smitte fra menneske (Reksen, 2018). Bakterien adhererer til jurvevet, og invaderer lymfekar og jurlymfeknuter. Bakterien fører til ødeleggelse av jurvevet, med proliferasjon av bindevev og ødemer som gir atrofi av kjertelen (Zachary, 2017).

Koliforme bakterier er en fellesbetegnelse på tarmbakterier som alltid vil være å finne i gjødsel. Bakterier som faller inn under denne kategorien er *E.coli*, *klebsiella* sp., enterobakterier, m.fl (Reksen, 2018).

Escherichia coli er en gram-negativ *major* bakterie som naturlig finnes i mage-tarmtraktus, og er derfor alltid å finne i fjøsmiljøet (Langnes, 2021). Det finnes mange forskjellige stammer. Forskning tyder på at det finnes spesifikke bakteriestammer som er såkalte bovine

mastittstammer, som er tilpasset jurmiljøet hos storfe. Bakterien gir vanligvis en akutt mastitt (Blum & Leitner, 2013). *E.coli* er den vanligste bakterien som gir koliform mastitt, og gir ofte en nekrotiserende mastitt, med endotoksemi og systemiske effekter (Zachary, 2017).

Streptococcus uberis er en gram-positiv bakterie som regnes som en miljøbakterie. Den finnes i fjøsmiljøet, i tillegg til å være vanlig forekommende på slimhinner, i GI-traktus og på hud (Whist & Sølverød, 2017). I sjeldne tilfeller kan den smitte mellom kyr (Langnes, 2021). Bakterien har god evne til å unngå fagocytose av nøytrofile granulocytter, og har derfor mulighet til å oppformere seg i jurvevet ved infeksjon (Reksen, 2018).

Koagulase negative stafylokokker (KNS) er en undergruppe av gram-positiv staphylokokkbakterier og regnes som *minor* agens. Bakteriene finnes gjerne på hudoverflatene hos både dyr og mennesker (Whist & Sølverød, 2017). Slike bakterier er vanligvis lite sykdomsfremkallende (Reksen, 2018).

Risikofaktorer

Det er flere faktorer som innvirker på hvorvidt en ku får mastitt eller ikke, slik som genetikk, anatomisk utforming av jur, kuas alder, laktasjonsstadiet, melkesystem og hygiene. Likevel kan mastitt oppstå når som helst i en hvilken som helst besetning, selv med tilnærmet optimalt miljø (Litwińczuk et al., 2015).

Forebyggende tiltak

Det sies at det er bedre å forebygge enn å kurere mastitt, fordi det skjer mange forandringer i juret under en betennelsesprosess. Forandringer som inkluderer skade av jurets alveoler, mesenkym, spenekanalen og kjertelen selv, og som kan gi varige skader og økonomiske tap (Pal et al., 2020). Antibiotikapolitikken i Norge går ut på at det er ønskelig å unngå unødige behandlinger med antibiotika for å redusere utviklingen av resistens (Statens legemiddelverk, 2012). Forebygging kan være med på å unngå nettopp dette. Profylaktiske tiltak for å redusere forekomsten av mastitt vil være å senke forekomsten av nye infeksjoner og overføring av patogener til dyret. Dette kan gjøres ved kontrollert styring av besetningen, isolasjon av syke dyr og avsining (Krömker & Leimbach, 2017).

Behandling av mastitt

Antibiotika brukes til behandling av bakterier. I de nordiske landene er det enighet om at benzylpenicillinprokain er førstehåndspreparatet ved behandling av klinisk mastitt, med mindre det er behandling av gram negative bakterier eller bakterier med kjent resistens mot penicillin (Rajala-Schultz et al., 2021). De ulike nordiske landene har videre ulike retningslinjer for når og hvordan de antibakterielle midlene skal benyttes, slik som «Terapianbefaling: Bruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr» (TA) i Norge. De gjennomgående fellestrekkene mellom landene er at det er vanlig å bruke en kombinasjon av preparater som sprøytes inn i melkekjertelens hulrom (lokalt) og parenterale preparater (systemisk behandling) (Krömker & Leimbach, 2017). Behandlingsvarigheten er vanligvis mellom 3-5 dager (Rajala-Schultz et al., 2021).

Terapianbefalingen

I Norge har vi TA som gir oss retningslinjer for hvordan man skal behandle ulike sykdomstilfeller hos produksjonsdyr. Den har blant annet som mål å bidra til å «reducere unødig og overdreven bruk av antibiotika, slik at resistensutvikling hemmes og effekten av de antimikrobielle substansene beholdes» (Statens legemiddelverk, 2012). Forfatterne av TA er både privatpraktiserende veterinærer, ansatte ved Norges veterinærhøgskole ved NMBU, ansatte ved Veterinærinstituttet, ansatte i helsetjenester for sau, svin og storfe, ansatte i Mattilsynet, ansatte i Statens legemiddelverk, daglig leder for Vetlis og fagsjef for den norske veterinærforening. Den nåværende utgivelsen kom i februar 2012, og en ny utgave er under utvikling.

TA har noen overordnede prinsipper som ligger til grunn for antibiotikabehandlingene som anbefales. Det er viktig at behandlingen er indisert og basert på grundig diagnostikk foretatt av veterinær. Utføringen av behandlingen må skje på korrekt måte. Regelmessige undersøkelser og resistenstesting av materiale bør foretas og skal legges til grunn for valg av preparat, dosering og behandlingsvarighet. Smalspektrede antibakterielle midler bør være førstevalg. Langtidsvirkende antibakterielle midler skal brukes restriktivt fordi det ikke finnes tilstrekkelig med

dokumentasjon og kunnskap om utvikling og spredning av resistens (Statens legemiddelverk, 2012)

Terapianbefalingens behandlingsregime for klinisk mastitt

TA deler klinisk mastitt inn i akutt (alvorlig, moderat kode 303), subakutt (mild kode 304) og kronisk klinisk mastitt (mild kode 304) (Statens legemiddelverk, 2012). Behandlingen for akutt og subakutt mastitt er lik, og baserer seg på å innlede behandling så raskt som mulig, før eksakt bakteriologisk diagnose foreligger. Det er viktig å ta ut melkeprøve til diagnostikk før behandlingen igangsettes. Behandlingen som anbefales er benzylpenicillinprokain, med mindre det er grunn til å tro at det foreligger en penicillinresistent mikrobe. Første dose skal gis intramuskulært, med en dose på mellom 20 000- 30 000 IE per kg. Som oppfølgende behandling skal det gis benzylpenicillinprokain intramammært i 4-5 dager, med en dose på 300 000 IE daglig (Jarp et al., 1989). Det tilsvarer én tube Mastipen. For høy dose med intramammært preparat vil, ifølge tre *in vitro* studier, kunne hemme leukocytene, og dermed bremse kroppens eget forsvar. Det betyr at intramammærier med 300 000 IE muligens vil gi bedre effekt enn en høyere dose på 500 000 IE (Briheim & Dahlgren, 1987; Hoeben et al., 1997a; Hoeben et al., 1997b). Hvorvidt dette er studier som det er mulig å ekstrapolere direkte fra og bruke som bakgrunn for TA, er et tema ved utarbeidingen av den nye TA. Det står beskrevet i dagens TA at etter dag 1 gis det ingen tilleggseffekt av å supplere den lokale behandlingen med systemisk behandling (Waage, 1997).

Dersom dyrkning viser, eller erfaring med gjeldende besetning tilsier, at det er en penicillinresistent stafylokokk er det en vurderingssak hvorvidt den skal behandles med antibiotika, eller om utsjaltning skal vurderes. Dersom man forsøker behandling, kan amoksisillin med klavulansyre benyttes. Når det er gram negative bakterier som er årsak til mastitt anbefales ikke behandling med antibiotika, da det ikke gir noen tilleggseffekt utover hva jurets eget forsvar får til (Erskine et al., 1992; Guterbock et al., 1993; Jones & Ward, 1990; Pyörälä et al., 1994; Suojala et al., 2010).

Behandlingen for kronisk klinisk mastitt er avhengig av de kliniske tegnene. Dersom kjertelen er atrofisk, fibrotisk eller har nedsatt produksjon har det ingen hensikt å behandle med antibiotika,

og kjertelen burde avsvines eller kua sendes til slakt. Dersom symptomene ikke er så tydelige og behandling vurderes, skal det tas en bakteriologisk prøve. Påvises *S.aureus* er prognosen dårlig, og behandling igangsettes ikke. Dersom det påvises *Str.dysgalactiae* kan det være aktuelt å behandle med benzylpenicillinprokain. Ved funn av andre bakterier er det lite aktuelt å behandle (Statens legemiddelverk, 2012).

Støttebehandling

Støttebehandling med NSAID, oksytocin og/eller væsketerapi er en viktig del av behandlingen av klinisk mastitt (Statens legemiddelverk, 2012). Oksytocin er et hormon som blant annet fører til nedgivning av melk. Det frigjøres fra hypothalamus ved stimulering av juret, og kan også injiseres intravenøst eller intramuskulært for å stimulere tømning av kjertelen (Sjaastad et al., 2016). Utmelking i seg selv er et av de viktigste grepene bonden selv kan gjøre, det hjelper til å melke ut bakterier og toksiner fra juret, og fører til en raskere bedring. I følge TA at det er viktig å melke ut den affiserte kjertelen hyppig ved akutt klinisk mastitt, helst annenhver time (Statens legemiddelverk, 2012).

Ved mastitt brukes NSAIDs for å smertelindre dyr, samt dempe videre inflammasjon og virker antipyretisk (Leslie & Petersson-Wolfe, 2012). Når dyret er smertelindret bidrar det til en mer effektiv nedgivningsrefleks slik at det blir lettere å melke ut (Rajala-Schultz et al., 2021). NSAIDs har vist seg å kunne motvirke enkelte endotoksineffekter ved kolimastitt i de tilfeller der behandlingen gis på et svært tidlig stadium (Vangroenweghe et al., 2005). Man skal imidlertid være bevisst på potensielle bivirkninger av NSAID, da behandling kan gi gastrointestinale sår (Allison et al., 1992).

Kategorisering av antibakterielle midler

European Medicines Agency (EMA) har delt inn antibakterielle legemidler i kategoriene A, B, C og D. Kategori A inneholder stoffer man i prinsippet skal unngå å bruke. Dette skyldes enten at det ikke finnes medikamenter autorisert for bruk i EU, eller at medikamentene som finnes mangler MRL-verdi og dermed ikke kan benyttes til matproduserende dyr. Medikamenter i denne kategorien kan kun gis til dyr i helt spesielle omstendigheter.

Kategori B inneholder virkestoffer som skal brukes restriktivt. Disse antibakterielle legemidlene er kritiske for humanmedisinen, og bør derfor kun brukes svært restriktivt på dyr. Disse stoffene bør kun vurderes om ingen antibiotika i kategori C eller D har klinisk effekt. Bruk bør også baseres på prøvetakning og resistenstesting (European Medicines Agency, 2019).

Medikamenter med virkestoffer i kategori C skal brukes med forsiktighet. Disse antibakterielle midlene er ikke like kritiske for humanmedisinen, da det finnes flere alternative effektive legemidler i tilfeller hvor de benyttes. For noen veterinærmedisinske indikasjoner finnes ingen aktuelle medikamenter i gruppe D, og det er kun ved slike tilfeller virkestoffer fra kategori C bør benyttes. Et eksempel på dette er behandling av mastitt med påvist penicillinresistente stafylokokker med amoksicillin og klavulansyre, som befinner seg i kategori C (European Medicines Agency, 2019).

Kategori D inneholder virkestoffer som bør være førstevalget ved behandling av infeksjonstilstander hos dyr, så sant det er mulig. Disse antibakterielle midlene bør selvsagt også brukes klokt, og kun ved behov. Både benzylpenicillinprokain og trimetoprim /sulfadioxin (videre beskrevet som trimetoprim sulfa) er å finne i kategori D (European Medicines Agency, 2019). Dette er de to mest aktuelle virkestoffene å bruke ved behandling av mastitt i Norge.

Administrasjonsmetoder for antibakterielle midler

Administrasjonsmåten må også tas med i betraktningen når antibakterielle midler brukes. EMA har laget en liste over administrasjonsmetoder etter hvor stor risiko de utgjør for spredning av antibiotikaresistens (European Medicines Agency, 2019).

Tabell 2 Administrasjonsmetoder listet fra lav til høy risiko for spredning av antibiotikaresistens, utdrag fra oversikten til EMA

Administrasjonsmetode	Eksempel
Lokal individuell behandling	Jurtuber, øyedråper eller øredråper
Parenteral individuell behandling	(i.v., i.m., s.c.)
Oral individuell behandling	Tabletter eller oral bolus
Injeksjon av en gruppe dyr	Metafylakse
Oral flokkbehandling via drikkevann	Metafylakse

Oral flokkbehandling via fôr eller miksturer | Metafylakse

Rangeringen i tabell 2 viser at når man skal bruke antibakterielle midler, er lokalbehandling det beste for å minimere spredning av resistens. Dette skyldes at både lokale og korte behandlinger fører til mindre eksponering av mikrobiomet, som igjen fører til mindre seleksjonspress for resistente bakterier. Å behandle mastitt med jurtuber er å foretrekke om det lar seg gjøre. Ved å sette medikamentet direkte i organet som er sykt, sikrer man seg en høy konsentrasjon der det trengs, og kan gi en mindre dose enn når man behandler parentalt (Lees et al., 2018).

Resistens

Verdens helseorganisasjon (WHO) betegner på sine nettsider antibiotikaresistens som en av de største truslene for global helse, matsikkerhet og utvikling i dag (World Health Organization, 2020). Epidemiologiske studier har vist et direkte forhold mellom bruk av antibiotika og fremvekst og spredning av resistente bakterielinjer (Ventola, 2015). Resistens mot antibakterielle midler kan oppstå spontant ved mutasjoner i bakteriens DNA. Videre kan gener nedarves, men også overføres mellom forskjellige linjer av bakterier ved flyttbare genetiske elementer kalt plasmider. Det kalles horisontal genoverføring, og kan bidra til rask spredning av resistens. Enhver bruk av antibakterielle midler vil føre til at bakterier med gener for resistens har et fortrinn overfor sine antibiotika-sensitive konkurrenter, og vil stå seirende tilbake som et resultat av naturlig seleksjon. Enhver unødig bruk av antibakterielle legemidler vil igjen bidra til at en slik seleksjon og spredning skjer unødig. Til tross for advarsel mot unødig bruk, skrives antibiotika ut i overflod over hele verden (Ventola, 2015).

Selv om det har vært en økning av infeksjoner med antibiotika-resistente bakterier i Norge i senere år, er problemet vesentlig mindre her enn i mange andre land. Norge og Skandinavia befinner seg i en helt annen situasjon enn mange land lenger sør i Europa, og her er fremdeles penicillin førstevalget ved behandling av de aller fleste sykdommer. Likevel kan økt antibiotikabruk, reise, import av mat og spredning av resistente bakterier endre denne situasjonen (Astrup, 2014).

Norge har egne overvåkningsprogram for antibiotikaresistens både for dyr (NORM-vet), og mennesker (NORM). Formålet med overvåkningsarbeidet er å få kunnskap om forekomst og utvikling av resistens. NORM og NORM-vet utgir en felles årsrapport, hvor både resistensdata og forbruk av antibakterielle midler hos mennesker og dyr legges frem (Veterinærinstituttet, u.å).

Den viktigste måten å unngå å selektere frem resistente bakterier er å bruke mindre antibakterielle midler (Ventola, 2015). Antibiotika kan fortsatt brukes, men det må gjøres på korrekt måte, og kun når det er nødvendig. Man bør da velge legemidler fra kategori D, og de bør administreres på en måte som gir minst mulig spredning av resistens, se tabell 2 (European Medicines Agency, 2019).

Retrospektivt observasjonsstudie

En retrospektiv studie er definert som en studie hvor man ser tilbake (Nylenna, 2016). I slike studier vil parten som undersøker noe involveres i saken først etter at utfallsmålet er nådd, og studerer kun noe som har skjedd uten å kunne påvirke utfallet. I dette studiet er data generert fra ferdigstilte journaler fra årene 2017 til 2019.

I observasjonsstudier gjøres det ikke eksperimenter eller forsøk, men data som allerede eksisterer, enten i et register eller en undersøkelse, brukes av forskeren. Som ordet tilsier skal forskeren altså bare observere data, og kan videre bearbeide disse for å komme fram til resultater. Begrepet retrospektiv er særlig knyttet til observasjonsstudier (Gulseth, 2019).

Formål

Formålet med denne fordypningsoppgaven er å kartlegge behandling av klinisk mastitt utført av veterinærer ved ambulatorisk klinikk ved NMBU veterinærhøgskolen, og undersøke i hvilken grad terapianbefalingen fra 2012 etterleves.

Materiale og metoder

Om studien

Dette er en retrospektiv observasjonsstudie. Studiepopulasjonen er alle kyrne i besetningene i Oslo og omegn som driver med melkeproduksjon som ambulatorisk klinikk ved NMBU Veterinærhøgskolen betjente i perioden 01.01.2017-31.12.2019. De inkluderte besetningene er svært forskjellige, og varierer i både størrelse og driftsform. Den største besetningen hadde i snitt 109 årskyr i perioden, mens den minste kun hadde 5. Gjennomsnittlig antall årskyr for besetningene var 41, og medianen var på 34 årskyr. Halvparten av besetningene er løsdriftsfjøs og resten båsfjøs, og sistnevnte har i snitt langt færre årskyr enn besetningene med løsdriftsfjøs. Studieutvalget er alle kyr som har blitt tilsett av veterinærer ved ambulatorisk klinikk og har fått sykdomskode 303 eller 304 i den samme tidsperioden. Videre er studieutvalget begrenset av at det skal finnes journaler for dyrene i Profvet, og at disse journalene må oppfylle inklusjonskriteriene (beskrives senere).

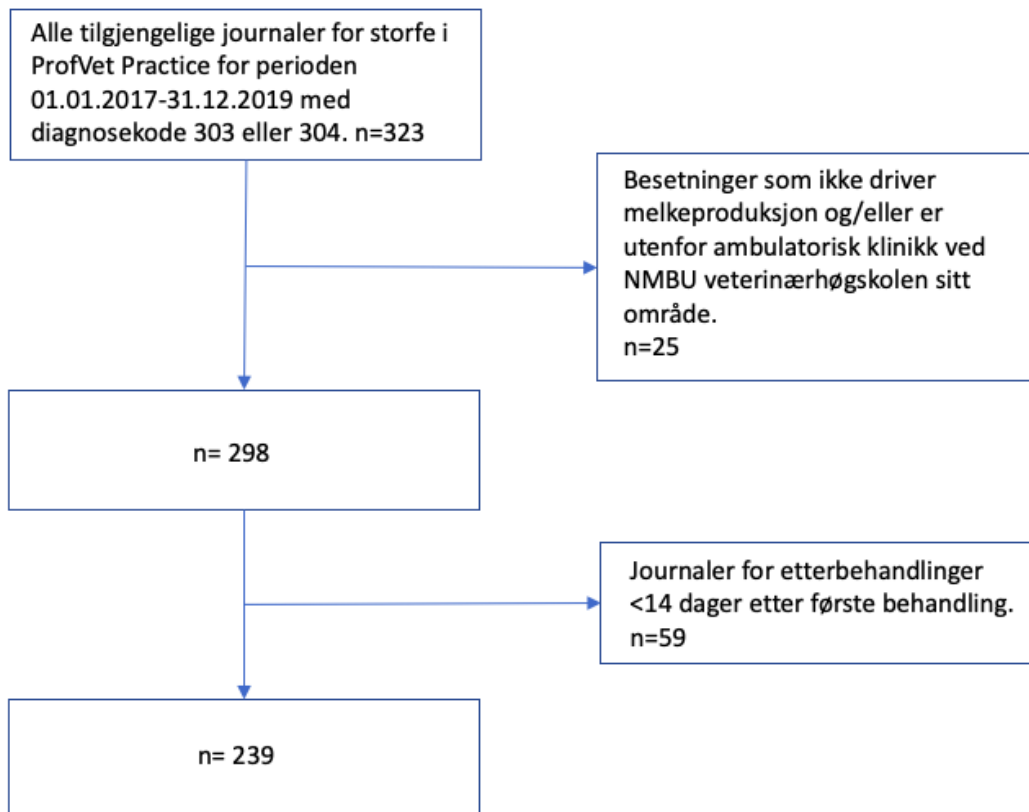
Datainnsamling

Journalssystemet Profvet Practice ble benyttet til å hente ut journaler. Søket ble begrenset til journalene for storfe som er behandlet for sykdomskode 303 og 304 i perioden 01.01.2017-31.12.2019. Data fra disse journalene, som individ-nr., symptomer og behandling m.m., ble satt opp i et datasett i Excel, som videre ble bearbeidet i statistikkprogrammet Stata. I tillegg til journalene fra Profvet er det hentet inn melkeprøveresultater fra TINE basert på dyre-id registrert i datasettet. Melkeprøveresultatene er satt sammen med informasjonen fra journalene i Stata, for å se på forekomsten av infeksjøs agens hos individene som er inkludert i datasettet.

Inklusjonskriterier for hvilke journaler som er tatt med i datasettet

Det ble funnet totalt 323 journaler for storfe i Profvet Practice med sykdomskode 303 og 304 i perioden 01.01.2017-31.12.2019. Det ble satt opp en liste over produsenter i distriktet som driver med melkeproduksjon fra storfe til konsum og var innenfor ambulatorisk klinikk NMBU sitt praksisområde i perioden 2017-2019. Det var 12 besetninger som ble inkludert, nummerert fra 1-12. Journalene fra besetninger som ikke befant seg på lista ble selektert bort. Dette gjaldt i alt 25 journaler.

Deretter ble etterbehandlinger selektert ut, da hovedfokuset i studiet var å se på primærbehandlingen av mastitter med sykdomskode 303 og 304. Etterbehandling ble definert som all videre behandling registrert på samme individ-nummer med samme sykdomskode som forekom <14 dager etter første mastittbehandling. Det ble registrert i datasettet om det var utført etterbehandling, og evt. hvor mange etterbehandlinger som ble gjennomført ved hvert enkelt mastitt-tilfelle. Videre behandlingsinformasjon fra disse journalene ble ekskludert fra datasettet. Det var totalt 59 slike etterbehandlingsjournaler som ble selektert bort fra det endelige datasettet. Noen av etterbehandlingene hadde ingen tidligere behandling kodet med 303 eller 304 i tidsperioden, og ble derfor ikke inkludert. Det endelige rådatasettet som ble utarbeidet basert på inklusjonskriteriene bestod av journalinformasjon fra 239 journaler.



Figur 1 Flytskjema for utvelgelse av journaler til bruk i rådatasett. Det ble tatt med totalt 239 journaler i datasettet.

Datasettet

Informasjon fra journalene som ble valgt ut basert på inklusjonskriteriene ble systematisert i Excel. Hver rad i datasettet representerer en enkelt journal som har blitt gitt en unik id. I kolonnene er det lagt inn informasjon fra hver journal; dato for besøk, hvilken veterinær som står ansvarlig for journalen, hvilken besetning det er behandlet i, hvilke(n) sykdomskode(r) som er registrert, ulike symptomer som er registrert på det aktuelle dyret, hvilke spener som er affisert, hvilke legemidler som er gitt og hvilken administrasjonsmetode som er brukt. Veterinærene som har kjørt praksis for ambulatorisk klinikk i perioden er representert med et nummer fra 1-23 i datasettet. I kolonnene som inneholder informasjon om kliniske registreringer og alle former for behandling er dataene rekodet som dummyvariabler med verdi 1 eller 0, for å markere om symptomet var beskrevet i journalen (1) eller ikke (0) og likeens om behandlingen ble gitt (1) eller ikke (0).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	unik_id	journalnr.	besetning_k	veterinær	besøksdat	dyre_id	kode1	kode2	kode3	feil kodebr	temperatur	allmenpåk	lokale sym
163	161 2017-84		6	7 06.01.2017	23000530195	304				0 38.8	0		
164	162 2017-338		12	14 21.01.2017	23300472139	304				1 39.3	0		
165	163 2017-809		6	2 20.02.2017	23000530149	304				1 38.9	0		

Figur 2 Et utklipp av noen av kolonnene i datasettet til illustrasjon

I flere tilfeller var det nødvendig å gjøre subjektive vurderinger for å avgjøre hvordan journalene skulle tolkes og settes inn i datasettet. Et slikt eksempel er vurderingen av om allmenntilstanden er påvirket. Dette fastsettes som 0 = ikke påvirket. De tilfeller der det ikke står beskrevet hvorvidt dyret har påvirket allmenntilstand eller ikke ble også markert som 0. Det er basert på en antagelse om at allmennpåkjenning er et symptom man vil og skal beskrive i journal dersom det forekommer hos pasienten. Når verdi 1 er gitt, betyr det at det står i journalen at dyrets allmenntilstand er påvirket i negativ forstand. I tillegg til beskrivelser av allmenntilstanden er det gjort en vurdering om at dyret regnes som påvirket dersom kliniske parametere som puls, respirasjon og temperatur er over angitt referanseområde hentet fra boken *Klinisk diagnostikk hos produksjonsdyr* (Løken, 2013), med mindre det står spesifisert i journalen at dyret virker friskt og upåvirket.

Det ble også vurdert om kodegivingen var korrekt ut fra opplysninger gitt i journalen. Tilfeller hvor kodegivingen ikke ble vurdert som korrekt ble markert med “feil kodebruk” i datasettet. Denne vurderingen ble basert på den tidligere definerte sykdomskode 303 og 304, se tabell 1.

Enkelte av journalene som ble vurdert er ufullstendige, eller utilstrekkelig utfylt i den grad at man ikke kunne foreta en god vurdering av hvorvidt det er riktig diagnose og behandling eller ikke. Disse er markert i en egen kolonne som “ufullstendig journal”. I noen tilfeller var det mer enn én sykdomskode i journalene, og dette ble registrert i datasettet som kode 2 og kode 3. Datasettet inneholder også en dummyvariabel som angir om det er oppgitt mistanke om en mastitt som skyldes *E. Coli*. Det ble registrert som 0 = ingen mistanke beskrevet i journal, 1 = mistanke beskrevet i journal. Mistanken ble senere sammenlignet med de faktiske dyrkningssvarene fra speneprøvene.

I hvilken grad følger behandlingen terapianbefalingen

I datasettet ble det vurdert hvorvidt behandlingen som er gitt følger TA eller ikke, basert på opplysninger fra journal. Journaler som var feilkodet og journaler som var ufullstendige ble ikke vurdert med hensyn på etterlevelse av TA.

I TA er det satt opp ønsket behandling av sykdomskode 303 som 1 dags behandling med systemisk benzylpenicillinprokain og 4-5 dagers behandling lokalt i juret med benzylpenicillinprokain. Poengscoring av sykdomskode 303 for hvorvidt behandlingen følger TA baserer seg på fire punkter; om medisinen som er brukt systemisk er benzylpenicillinprokain, om medisinen brukt lokalt er benzylpenicillinprokain, om behandlingens lengde for systemisk behandling er på 1 dag, og om behandlingens lengde for lokalbehandling er på 4-5 dager. Dersom dyret ikke er behandlet med antibiotika vil behandlingen etter denne definisjonen regnes som ikke å ha fulgt TA. Den beste scoren på etterlevelse er 4, og den laveste scoren er 0. Se tabell 3 for nærmere beskrivelse av vurderingen om behandlinger har fulgt TA eller ikke.

Tabell 3 Utdrag av definisjon og gradering fra rådatafil. Viser grad av etterlevelse av TA for sykdomskode 303. Her er de fire vurderingskategoriene plassert til venstre i tabellen. Hvert

punkt scores individuelt. Etter at scorene er gitt summeres de opp til en poengscore for etterlevelse av TA, der 4 er høyeste score og 0 er laveste score for etterlevelse.

Poengscoring av 303:	Følger TA =1	Avviker fra TA =0
Medisin etter TA systemisk	1	0
Behandlingslengde etter TA systemisk	1	0
Medisin etter TA lokalt	1	0
Behandlingslengde etter TA lokalt	1	0

Poengscoring for sykdomskode 304 er delt inn etter om det er en mild eller kronisk 304-mastitt, se tabell 4. Milde mastitter kodet 304 følger samme poengscoring som ved 303. Dersom dyret ikke er behandlet med antibiotika vil behandlingen etter denne definisjonen regnes som ikke å ha fulgt TA. Kroniske mastitter med sykdomskode 304 har ikke blitt scoret, da de utgjør en mer komplisert vurdering. Generelt for behandling av kroniske kliniske mastitter er at kua skal avsines og utsjaltes, med mindre forandringene er mindre uttalte. Da kan man vurdere å sende inn en melkeprøve til bakteriologisk testing for å vurdere en eventuell behandling.

Tabell 4 Definisjoner av hvordan scoring av mild mastitt 304 og kronisk mastitt 304 ble gjort i datasettet.

Poengscoring av 304:	
Ved mild mastitt 304	Kun forandringer på sekretet, ingen kroniske forandringer på juret. Gis poeng etter scoringssystemet for 303.
Ved kronisk mastitt 304	Kroniske forandringer av juret (kan i tillegg være sekretforandringer). Ingen scoring av hvorvidt de følger TA.

Bearbeiding og analyse av data

Rådatasettet fra Excel ble importert til statistikkprogrammet Stata. Stata ble benyttet til videre bearbeiding og analyse av data. Det første som ble gjort var å rydde opp i datasettet. Denne prosessen er registrert i en egen «do-file». Dette gikk i prinsippet ut på å identifisere og rette opp i eller fjerne tomme rader, duplikater, skrivefeil og formateringsfeil. Kommandoen «tab» ble

hyppig brukt i neste trinn av analysearbeidet, for å hente ut bestemte variabler fra datasettet og sette variabler opp mot hverandre for å se sammenhenger. Programmet setter da opp enkle tabeller, som ble kopiert over til Excel og utformet videre der. For å forenkle dette arbeidet har det blitt generert noen nye sammensatte variabler i Stata som samler informasjon fra variabler i datasettet. Dette ble for eksempel gjort for å hente ut oversikten over alle kombinasjoner av symptomer hos dyrene i datasettet, og tilsvarende for antibiotika og støttebehandlinger.

```
502
503 *ANTIBIOTIKABRUK
504 *lage id for antibiotikabruk
505 egen ab_bruk = concat(lokalbeh systemiskbeh)
506 tab ab_bruk
507 bysort kode1:tab ab_bruk
508
509 *VIRKESTOFF
510 *oversikt over virkestoffer i systemisk behandling
511 bysort kode1: tab medisinsystemisk, sort m
512 *lage id for preparat, varighet og mengde ved systemisk behandling
513 egen sysbeh = concat(medisinsystemisk varighets)
514 tab sysbeh, m
515
516 *lage en variabel som sier noe om antall affiserte spener
517 gen antspener= affisertspenehf + affisertspenevf + affisertspenehb + affisertspenevb
518
519 *lage ny variabel som gir oversikt over om behandling er lokal eller systemisk, alt annet legges som missing
520 gen lokalbeh2= lokalbeh
521 replace lokalbeh =. if ab_bruk == "00"
522
523 *sammenheng mellom fjøstype og om behandlingen er lokal eller systemisk
524 bysort fjøs : tab lokalbeh2
525 bysort fjøs : tab ab_bruk
526
527 *viser antall spener affisert ved mastitter
528 tab antspener
529
530 *antall affiserte spener opp mot hvordan de behandles
531 bysort antspener : tab lokalbeh
532 bysort fjøs : tab lokalbeh
533
534 *fordeling av ab-bruk (lokal, systemisk) ift antall spener affisert
535 bysort antspener : tab ab_bruk
536
537 *row git tabell, chi tester signifikansen
538 tab fjøs lokalbeh2,row chi
539 logistic lokalbeh fjøs
540
```

Figur 3 Utdrag fra "do-file» i Stata til illustrasjon

Data ble videre organisert og samlet for å tilrettelegge for analyse og presentasjon av datasettet og resultatene. I denne prosessen ble et eget datasett med svar fra melkeprøver tatt i perioden lagt sammen med det opprinnelige datasettet. I tillegg ble et eget lite datasett med informasjon om besetningene satt sammen med datasettet, for å kunne se på sammenhenger mellom resultatene i studiet og fjøstype i besetningene som ble vurdert. Tall og resultater ble videre behandlet i Excel, hvor det ble laget figurer og tabeller som presenteres i resultater.

Resultater

Pasientenes sykdomsbilde

Det er tydelig forskjell i symptombildet hos dyrene med sykdomskode 303 og sykdomskode 304. Totalt er ca. 40 % av mastittene med sykdomskode 303 allmenpåkjent, mens ingen av mastittene kodet 304 er det. Mer enn 99 % av mastittene kodet som 303 har ett eller begge av symptomene «allmenpåkjenning» og «påkjent jur». I kategorien «påkjent jur» er det dyr med symptomer på betennelse i juret, slik som varme og hevelse. 0,7 % av 303-mastittene har «utslag melk» som eneste symptom. Se tabell 5. I kategorien «utslag melk» er det dyr med synlige forandringer av melken, slik som fnokker, fargeforandring og endret konsistens.

Det vanligste symptombildet blant dyr med sykdomskode 304 er kun «utslag melk», og dette er tilfellet for 48 % av disse, se tabell 5. For sykdomskode 303 er det vanligste symptombildet at dyrene har «påkjent jur» samtidig som «utslag melk», med 48% av sykdomstilfellene i denne kategorien, se tabell 6.

Som tidligere nevnt består sykdomskode 304 av følgende to former for mastitt; kronisk og mild. I de tilfeller hvor det er registrert kroniske forandringer i juret, slik som atrofi eller bindevevsdannelse, er de aller fleste av registreringene kodet som 304. Når man summerer opp kombinasjoner av kroniske jurforandringer og andre symptomer utgjør dette 40 % av alle mastitter kodet som 304, se tabell 6. Disse tilfellene regnes som kroniske mastitter. De resterende 60 % av mastittene kodet 304 har enten «utslag melk», eller er ikke registrert med noen symptomer, og utgjør det som regnes som milde mastitter. Det er noen få registreringer av «kronisk jur» på mastitter med sykdomskode 303, totalt utgjør disse 1,4% av 303-mastittene, se tabell 5.

Tabell 5 Symptombilde for kliniske mastitter med sykdomskode 303, hvor feilkodede journalene er sortert ut. Tabellen viser antall dyr og prosent for ulike symptombilder. Det er ett tilfelle med «utslag melk» på sykdomskode 303, som egentlig er en feilkode, da sykdomskode 303 må ha betennesssymptomer i jur eller allmenn påkjenning i tillegg for å kodes som 303. Den er feilaktig registrert som riktig kodet i datasettet, og derfor får vi dette avviket i symptombildet.

Symptombilde ved mastitter kodet 303	
Antall	Prosent

Påkjent jur og utslag melk	67	48,2
Allmenpåkjent, påkjent jur og utslag melk	40	28,8
Påkjent jur	13	9,4
Allmenpåkjent og påkjent jur	9	6,5
Allmenpåkjent og utslag melk	5	3,6
Påkjent jur, kronisk jur og utslag melk	2	1,4
Allmenpåkjent	2	1,4
Utslag melk	1	0,7
Total	139	100,0

Tabell 6 Symptombilde for kliniske mastitter med sykdomskode 304, hvor de feilkodede journalene er utelatt. Tabellen viser antall dyr og prosent for ulike symptombilder.

Symptombilde ved mastitter kodet 304		
	Antall	Prosent
Utslag melk	19	47,5
Kronisk jur	9	22,5
Kronisk jur og utslag melk	7	17,5
Ingen symptomer	5	12,5
Total	40	100,0

Blant mastittene som er kodet feil for 303 og 304 er symptombildene som ventet ikke samsvarende med det som står i sykdomskodenes definisjon, se tabell 1. Det vanligste symptombildet blant feilkodede mastitter hvor sykdomskode 303 er oppgitt er kun «utslag melk», og utgjør 64% av de feilkodede tilfellene, se tabell 7. For feilkodede mastitter hvor sykdomskode 304 er oppgitt har ca. 85 % av de feilkodede tilfellene en kombinasjon av symptomer som inneholder enten «påkjent jur», «allmenpåkjenning» eller begge deler. Det er også noen tilfeller hvor dyrene ikke er påkjent, disse utgjør hhv. 18% og 12 % av de feilkodede mastittene med sykdomskode 303 og 304, se tabell 7.

Tabell 7 Symptombilde for kliniske mastitter som er registrert som feilkodet, sortert etter koden de har fått i journalen. Tabellen viser antall dyr og prosent for ulike symptombilder.

Symptombilde ved feilkodede mastitter	303	304
	Antall (%)	Antall (%)
Utslag melk	7 (63,6)	1 (3,9)
Ingen symptomer	2 (18,2)	3 (11,5)

Kronisk jur	2 (18,2)	0 (0,0)
Påkjent jur	0 (0,0)	10 (38,5)
Påkjent jur og utslag melk	0 (0,0)	7 (26,9)
Påkjent jur, kronisk jur og utslag melk	0 (0,0)	2 (7,7)
Allmenpåkjent	0 (0,0)	2 (7,7)
Allmenpåkjent og påkjent jur	0 (0,0)	1 (3,9)
Total	11 (100)	26 (100)

For mastitter kodet som 303 er både laveste temperatur lavere, og høyeste temperatur høyere enn tilsvarende temperaturer for mastitter med kode 304. Det er også forskjell i gjennomsnittstemperatur mellom mastitt-tilfellene som er kodet som 303 og 304. Sykdomskode 303 har i snitt en registrert temperatur på 39,3°C, mens sykdomskode 304 i snitt har en registrert temperatur på 38,6 °C, se tabell 8. Ved de feilkodede mastittene er gjennomsnittstemperaturen, samt de høyeste og laveste registrerte temperaturene, likere mellom sykdomskode 303 og 304, se tabell 9.

Tabell 8 Oversikt over temperaturfordelingene ved alle riktig kodede mastitttilfeller med sykdomskode 303 og 304

Mastitter med riktig kodebruk	303	304
	Temperatur i °C	
Gjennomsnitt	39,3	38,6
Minste temp	36,6	37,6
Høyeste temp	41,9	39,7
Antall tilfeller	133	33

Tabell 9 Oversikt over temperaturfordelingene ved alle feilkodede mastitttilfeller gitt sykdomskode 303 og 304

Mastitter med feil kodebruk	303	304
	Temperatur i °C	
Gjennomsnitt	38,6	38,5
Minste temp	37,9	37,8
Høyeste temp	39,1	39,3
Antall tilfeller	8	20

Påviste bakterier

Melkeprøveresultatene fra TINE gir en oversikt over hvilke bakterier som er påvist. I vanlige melkeprøveglass er det utstyr til å ta prøver av alle fire spener, og det sendes derfor ofte inn melkeprøver fra ikke-affiserte spener, altså spener uten kliniske symptomer.

I 38 % av mastittfellene er det ikke tatt prøve til dyrkning av affiserte spener. I 12 % av prøvene fra affiserte spener blir det ikke påvist mastittbakterier, mens det i 38 % av prøvene fra ikke-affiserte spener ikke blir påvist mastittbakterier. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus dysgalactiae* er de tre vanligst forekommende bakteriene i affiserte spener, påvist i henholdsvis 11 %, 6 % og 6 % av speneprøver fra affiserte spener. Blandingsflora, *Streptococcus uberis*, *Trueperella pyogenes* og koagulase negative stafylokokker (KNS) er også vanlig forekommende, se tabell 10. I de ikke-affiserte kjertlene, kjertler uten kliniske symptomer, er det vanligst med påvisning av blandingsflora og KNS, mens det jevnt over er lite påvisning av andre bakterier, se tabell 11.

Tabell 10 Oversikt over bakteriesvar fra affiserte spener. Står i sortert rekkefølge med prosentberegning i den høyre kolonnen. I kategorien «ikke prøvetatt» finner vi alle journalene i datasettet som ikke har en melkeprøve registrert i TINE

Affiserte spener		
Bakterievekst	Antall	Prosent
Ikke prøvetatt	114	38,0
Mastittbakterier ikke påvist	37	12,3
<i>Escherichia coli</i>	32	10,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	6,3
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	17	5,7
Blandingsflora	17	5,7
<i>Streptococcus uberis</i>	14	4,7
Koagulase negative stafylokokker	14	4,7
<i>Trueperella pyogenes</i>	13	4,3
Koliforme bakterier	8	2,7
<i>Streptokokk sp.</i>	7	2,3
<i>Corynebacterium sp.</i>	5	1,7
<i>Pasteurella sp.</i>	1	0,3
<i>Staph. aureus + Strept. Dysgalactiae</i>	1	0,3
Gjærsopp	1	0,3

Total 300 100

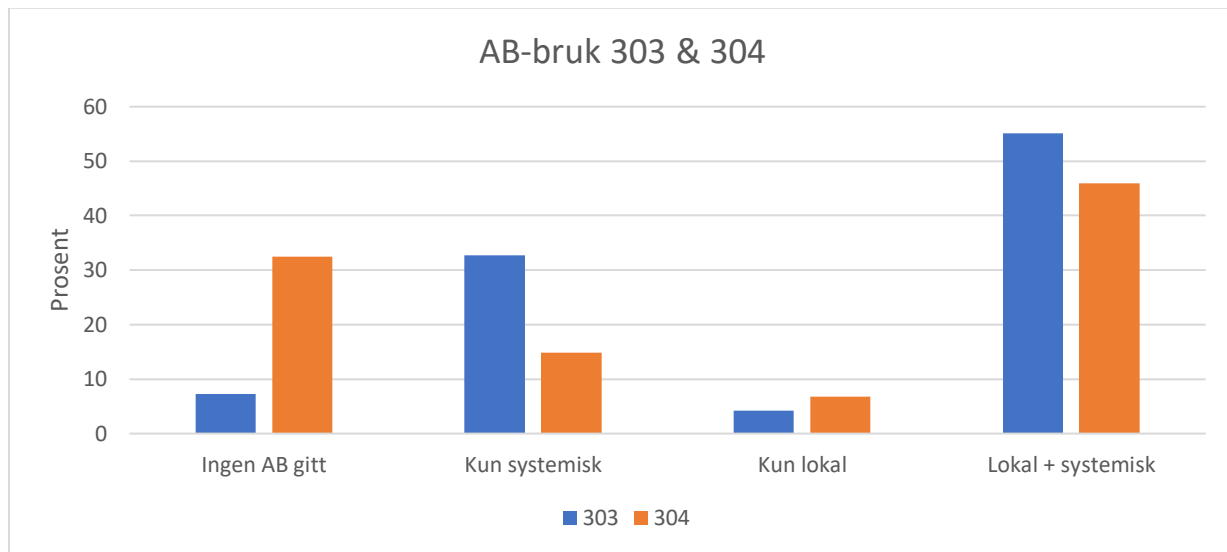
Tabell 11 Oversikt over bakteriesvar fra ikke-affiserte spener. Står i sortert rekkefølge med prosentberegning i den høyre kolonnen. I kategorien «ikke prøvetatt» finner vi alle journalene i datasettet som ikke har en melkeprøve registrert i TINE

Ikke-affiserte spener		
Bakterievekst	Antall	Prosent
Ikke prøvetatt	254	39,0
Mastittbakterier ikke påvist	245	37,6
Blandingsflora	56	8,6
Koagulase negative stafylokokker	33	5,1
Tomt glass	17	2,6
<i>Corynebacterium sp.</i>	13	2,0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	10	1,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	1,1
<i>Escherichia coli</i>	6	0,9
Koliforme bakterier	6	0,9
<i>Streptokokk sp.</i>	3	0,5
<i>Streptococcus uberis</i>	2	0,3
Total	652	100

Behandling med antibiotika

Én av journalene i datasettet inneholder såpass lite informasjon at det ikke er mulig å si hvorvidt det er foretatt behandling eller ikke. Journalen er utelatt fra denne delen av resultatene, da all behandling er registrert som «missing» i datasettet. Resultatene her baserer seg derfor på de resterende 238 journalene.

For sykdomskode 303 er det i 55 % av tilfellene behandlet både systemisk og lokalt, og for sykdomskode 304 er det behandlet både systemisk og lokalt i 46 % av tilfellene. For sykdomskode 303 og sykdomskode 304 er det behandlet kun lokalt i hhv. 4 % og 7 % av tilfellene. Flere av mastittene er kun behandlet systemisk, hhv. 33 % og 15 % for sykdomskode 303 og sykdomskode 304. I 7 % av tilfellene er det ikke blitt gitt noen form for antibiotikabehandling for sykdomskode 303, mens det i 32 % av tilfellene av sykdomskode 304 ikke har blitt gitt noen form for behandling, se figur 4.



Figur 4 Oversikt, i prosent, over ulike administrasjonsmåter brukt for antibiotika ved mastitter med sykdomskode 303 og 304. AB= antibiotika

Ved 4 affiserte spener oppgitt er systemisk antibiotikabehandling gitt alene i 2 av 2 tilfeller. Ved 3 affiserte spener er det også et klart flertall av systemiske behandlinger, som her utgjør 57 % av tilfellene. Ved både 1 og 2 affiserte spener behandles derimot flertallet av tilfellene, hhv 54 % og 55% både lokalt og systemisk. Det går frem av tabell 12 at antallet som er behandlet kun systemisk er høyere når et høyere antall affiserte spener er registrert.

Tabell 12 Oversikt over antibiotikabehandling ved forskjellige antall affiserte spener for både 303 og 304. Oppgitt i antall og prosent. AB= antibiotika

	1 affisert spene Antall (%)	2 affiserte spener Antall (%)	3 affiserte spener Antall (%)	4 affiserte spener Antall (%)
Ingen AB-beh.	32 (17,1)	4 (9,5)	1 (14,3)	0 (0,0)
Kun systemisk beh.	44 (23,5)	14 (33,3)	4 (57,1)	2 (100,0)
Kun lokal beh.	10 (5,4)	1 (2,4)	1 (14,3)	0 (0,0)
Lokal + systemisk beh.	101 (54,0)	23 (54,8)	1 (14,3)	0 (0,0)
Total	187 (100,0)	42 (100,0)	7 (100,0)	2 (100,0)

Den vanligste behandlingsformen hos begge fjøstyper er en kombinasjon av systemisk og lokal behandling, og gis i hhv. 49 og 71 % i løsdriftsfjøs og båsfjøs. I løsdriftsfjøs behandles omtrent 30 % av mastittene med kun systemisk behandling, mot kun 11 % i båsfjøs. Kun lokal

antibiotikabehandling ble gitt ved ca. 11 % av behandlingene hos besetningene som har båsfjøs, mens kun ca. 4 % av løsdriftsbesetningene behandlet på denne måten, se tabell 13.

Tabell 13 Oversikt over hvilken administrasjonsmåte som er benyttet ved kliniske mastitter i båsfjøs og løsdriftsfjøs

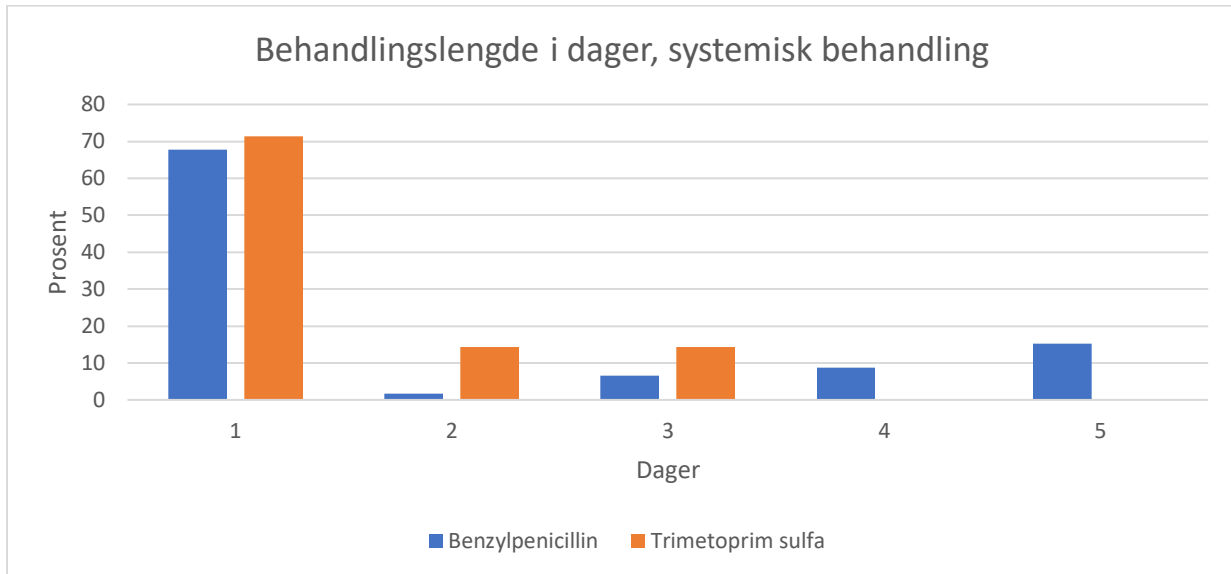
	Løsdrift Antall (%)	Bås Antall (%)
Ingen AB	34 (16,7)	2 (5,7)
Kun systemisk	61 (29,9)	4 (11,4)
Kun lokal	8 (3,9)	4 (11,4)
Systemisk + lokal	100 (49,0)	25 (71,4)
Total	204	35

For sykdomskode 303 er flesteparten av tilfellene behandlet med benzylpenicillinprokain (84 %), men i 4 % av tilfellene ble det benyttet trimetoprim-sulfa som alternativt antibiotikum. For sykdomskode 304 er det en større prosentandel der det ikke er brukt antibiotika (39 %), men her er det også en helt klar hovedvekt på behandling med benzylpenicillinprokain (59 %), se tabell 14.

Tabell 14 Oversikt over antall og %-andel tilfeller som er behandlet med de ulike virkestoffene ved systemisk behandling av sykdomskode 303 og 304. Alternativene er alle de ulike virkestoff som ble gitt blant journalene i undersøkelsen. AB= antibiotika

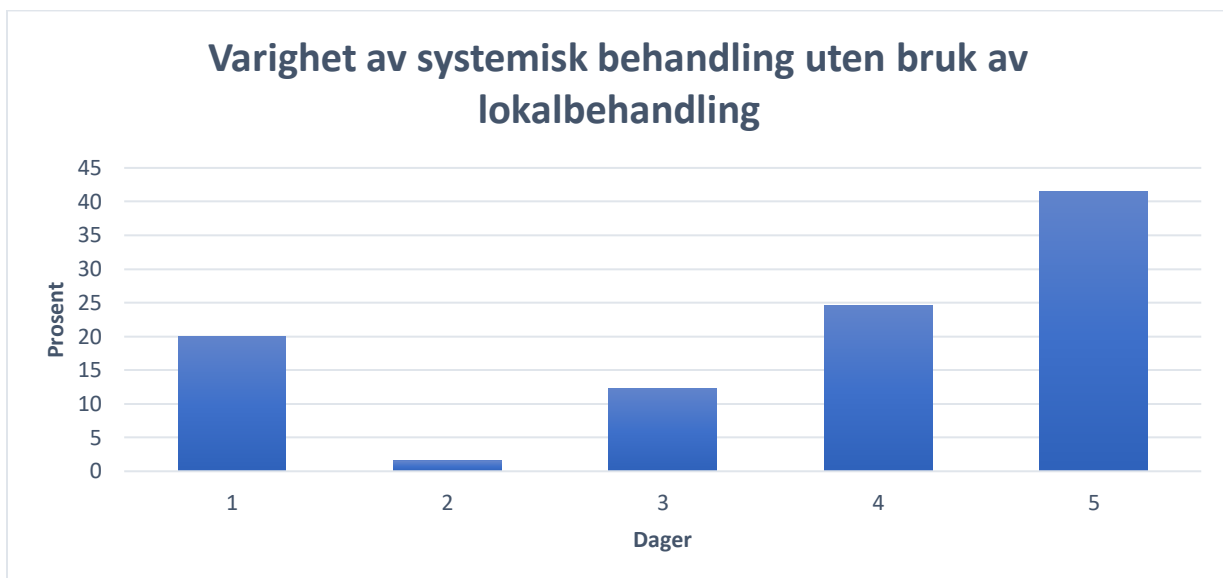
Virkestoff ved systemisk behandling	303 Antall (%)	304 Antall (%)
Benzylpenicillinprokain	139 (84,2)	44 (59,5)
Ingen AB gitt	20 (12,1)	29 (39,2)
Trimetoprim sulfa	6 (3,6)	1 (1,4)
Total	165 (100)	74 (100)

De fleste systemiske behandlingene gis som engangsdoser. Likevel ser man fra figur 5 at særlig behandlinger gjort med trimetoprim-sulfa tenderer til å vare i både to og tre dager, men ikke lenger. Der benzylpenicillinprokain benyttes i mer enn én dag er det fem dagers behandling som er det vanligste.



Figur 5 Stolpediagram som viser behandlingslengden for systemiske behandlinger i antall dager for benzylpenicillinprokain og trimetoprim sulfa. Y-aksen viser prosent av totale behandlinger med de enkelte preparatgruppene.

Dersom det ikke benyttes lokalbehandling, kun systemisk behandling, er det vanligere at behandlingsvarigheten er fem dager. Likevel er behandlingsvarigheten bare én dag i 20 % av tilfellene hvor det er brukt kun systemisk behandling, se figur 6.



Figur 6 Stolpediagram som viser %-fordelingen av varighet i antall dager av systemisk behandling uten bruk av lokalbehandling

Når systemisk behandling gis sammen med lokalbehandling er det tydelig at det er én dag som er den vanligste behandlingslengden, se figur 7. For over 90 % av tilfellene av denne typen er det

benyttet én dags systemisk behandling. I 100 % av lokalbehandlingene er det benyttet preparatet Mastipen, med virkestoff benzylpenicillinprokain.



Figur 7 Stolpediagram som viser %-fordelingen av varighet i antall dager av systemisk behandling gitt sammen med lokalbehandling

Følger terapianbefalingen

Det er 88 % av journalene for sykdomskode 303 som har fått en score på i hvilken grad de følger TA (TA-score), mens det for sykdomskode 304 kun er 32 % som har fått TA-score. Det er 48 % som følger TA til score 4 ved tilfeller av mastitt med sykdomskode 303. Det er 39 % som kun følger TA delvis eller ikke i det hele tatt når det gjelder behandling av sykdomskode 303, se tabell 15.

Tabell 15 Oversikt over fordelingen av journaler i de ulike gruppene for TA-score, fordelt på sykdomskode 303, 304 og felles for begge sykdomskodene. Score 0 er dårligst etterlevelse etter TA, mens score 4 er behandling helt etter anbefalingene. I kategorien «ikke scoret» finnes de journaler som ikke har vært mulig å klassifisere, slik som de med mangelfulle journaler, de som er kodet feil eller de som har registrert kroniske forandringer ved 304.

TA score	303 Antall (%)	304 Antall (%)	303 & 304 Antall (%)
0	12 (7,3)	7 (9,5)	19 (8,0)
1	38 (23,0)	1 (1,4)	39 (16,3)
2	10 (6,1)	3 (4,1)	13 (5,4)

3	5 (3,0)	0 (0,0)	5 (2,1)
4	80 (48,5)	13 (17,6)	93 (38,9)
Ikke scoret	20 (12,1)	50 (67,6)	70 (29,3)
Total	165 (100)	74 (100)	239 (100)

Det er flere årsaker til at mastitter med sykdomskode 303 og 304 har oppnådd en lavere score enn 4 og kun delvis har fulgt TA. Av mastittene kodet som 303 har fem tilfeller oppnådd scoren 3, og i samtlige av disse skyldes dette at systemisk behandling er gitt med varighet lenger enn én dag. Gjennomsnittstemperaturen for disse fem individene er 40,6 °C, og to av fem (40 %) ble beskrevet med allmenn påkjenning. To av de fem (40 %) individene har én affisert spene, mens tre (60 %) har to affiserte spener.

10 tilfeller har fått score 2, og dette har forskjellige årsaker. Den vanligste årsaken er at det kun er behandlet systemisk og ikke lokalt. I noen av tilfellene er det behandlet systemisk for lenge, i noen er det gitt trimetoprim sulfa, og i noen har lokalbehandlingen hatt for kort varighet. Gjennomsnittstemperaturen er 38,9 °C og to av ti (20 %) ble beskrevet med allmenn påkjenning. Sju av de ti individene (70 %) har én affisert spene, mens to (20 %) har to affiserte spener. Det er én som har tre affiserte spener (10 %).

38 tilfeller har fått score 1, og i samtlige av disse er det ikke gitt noen lokalbehandling, men det er gitt systemisk behandling med varighet lenger enn 1 dag. Gjennomsnittstemperaturen er på 39,2 °C og 11 av 38 (28 %) ble beskrevet med allmenn påkjenning. Av disse har 71 % kun én affisert spene, mens 21 % har 2 affiserte spener. Hhv. 3 og 5 % har 3 og 4 affiserte spener.

Når det gjelder mastittene med sykdomskode 304 er det ingen som har fått score 3. 3 tilfeller har fått score 2, og samtlige har fått denne scoren fordi det kun er behandlet lokalt med Mastipen, men ikke behandlet systemisk. Kun ett tilfelle har fått score 1, og dette skyldes at det ikke er behandlet lokalt, men behandlet systemisk i mer enn 1 dag.

Etterbehandlinger

Alle tilfeller der kyr har en journal hvor det er gitt en eller flere former for medisinsk behandling (enten antibiotika, NSAIDs eller oksytocin), og som behandles på ny <14 dager senere, har blitt tatt med i analysen av etterbehandlinger.

I tilfeller hvor TA score 0 er gitt, altså når behandlingen ikke følger TA, er det for sykdomskode 303 blitt etterbehandlet i 42 % av tilfellene. Ved tilfeller av 303 hvor TA score 4 er gitt, altså når behandlingen følger TA fullstendig, har derimot kun 14 % fått etterbehandling. Man ser en lignende trend for sykdomskode 304. Der er det også høyere prosentandel etterbehandlinger på lavere TA score, se tabell 16.

Tabell 16 Alle kliniske mastitter kodet som 303 og 304, som har fått en TA-score, utgjør «totalt antall tilfeller» i hver sykdomskategori. «Antall tilfeller etterbehandlet» er antall etterbehandlinger av de scorede mastittene fordelt på hvilken score de har fått under hver sykdomskode. Prosenten er regnet ut ved å dele antall tilfeller etterbehandlet på totalt antall tilfeller.

TA score	303		304	
	Antall tilfeller etterbehandlet (%)	Totalt antall tilfeller	Antall tilfeller etterbehandlet (%)	Totalt antall tilfeller
0	5 (41,7)	12	0 (0,0)	7
1	6 (15,8)	38	0 (0,0)	1
2	3 (30,0)	10	1 (33,3)	3
3	1 (20,0)	5	0 (0,0)	0
4	11 (13,8)	80	1 (7,7)	13
Sum	26 (17,9)	145	2 (8,3)	24

Forekomsten av etterbehandlinger for sykdomskode 303 og 304 er samlet i tabell 17. Man kan trekke ut det samme resultatet fra tabell 17 som fra tabell 16; det er her dobbelt så høy prosent etterbehandling for tilfellene som har fått score 0 som det er for tilfellene som har fått score 4 fordi TA er fulgt til punkt og prikke.

Tabell 17 Etterbehandlinger ved de ulike TA scorene for sykdomskode 303 og 304 samlet. Alle mastitter kodet som 303 og 304, som har fått en TA-score, utgjør «totalt antall tilfeller». Prosenten er regnet ut ved å dele antall tilfeller etterbehandlet på totalt antall tilfeller.

TA score	303 & 304	
	Antall tilfeller etterbehandlet (%)	Totalt antall tilfeller
0	5 (26,3)	19
1	6 (15,4)	39
2	4 (30,8)	13
3	1 (20,0)	5
4	12 (12,9)	93
Ikke scoret	3 (4,3)	70
Sum	31 (13,0)	239

Støtteterapi

Ved mastitter kodet som 304 er det kun brukt støttebehandling ved 38 % av tilfellene. Når det gjelder mastitter kodet som 303 er det kun 7 % som ikke er behandlet med støttebehandling. Det vanligste ved bruk av støtteterapi for begge mastittformene er behandling med NSAIDs.

Behandling med både NSAIDs og oksytocin har også forekommet i en stor andel av tilfellene, spesielt for mastitter kodet som 303. Hhv. 2,9 % og 10 % av mastittene kodet som 303 og 304 gir kun oksytocin som støttebehandling, se tabell 18.

Tabell 18 Oversikt over ulike støttebehandlinger gitt ved kliniske mastitter kodet som 303 og 304. Alle feilkodede mastitter er ekskludert fra denne oversikten. Tilfellene er oppgitt i både antall og prosent

Støttebehandling	303	304
	Antall (%)	Antall (%)
Ingen støttebehandling	10 (7,2)	25 (62,5)
Kun oksytocin	4 (2,9)	4 (10,0)
Kun NSAIDs	63 (45,3)	7 (17,5)
NSAIDs og oksytocin	62 (44,6)	4 (10,0)
Total	139 (100)	40 (100)

Feilkoding

I dette studiet er 37 av 239 journaler (15 %) blitt vurdert som feilkodet, dvs. ut fra symptombildet som er beskrevet skulle det vært satt en annen mastittdiagnose/kode enn den som er satt. Det er 179 tilfeller (ca. 75 %) som er vurdert som korrekt kodebruk. I disse journalene er det beskrevet et symptombilde som passer overens med sykdomskoden som er brukt. Det er 23 journaler (10%) som er vurdert som «missing», der det ikke kan fastslås om det er rett eller feil koding på grunn av manglende informasjon fra journalen. Det er en større prosentandel blant sykdomskode 304 som er kodet feil enn for sykdomskode 303. 35 % av alle journaler kodet med 304 regnes som feilkodet. 6,7 % av alle journaler kodet med 303 regnes som feilkodet, se tabell 19.

Analysen av feilkoding viser at det er enkelte veterinærer som har tendens til å kode mer feil enn andre. Andel feilkoding av totale antall journaler fra veterinærene varierte fra 0- 50%. Det vil si at enkelte veterinærer har brukt feil sykdomskode på opptil halvparten av alle journaler de har skrevet for mastitt med sykdomskode 303 og 304 i perioden som er undersøkt.

Tabell 19 Oversikt over feilkoding blant sykdomskode 303, 304 og en felles kolonne for begge sykdomskodene. Vises i antall og prosent. Tilfellene under «ikke vurdert» var umulige å plassere i en av de øvrige kategoriene, grunnet manglende informasjon i journalene.

	303	304	303 & 304
	Antall (%)	Antall (%)	Antall (%)
Feilkodet	11 (6,7)	26 (35,1)	37 (15,5)
Riktig kode	139 (84,2)	40 (54,1)	179 (74,9)
Ikke vurdert	15 (9,1)	8 (10,8)	23 (9,6)
Total	165 (100)	74 (100)	239 (100)

Mistanke om *E. coli*

Totalt 13 av 239 journaler (5 %) har oppgitt mistanke om *E. Coli* som årsak til mastitten. Blant affiserte spener hvor mistanke om *E. Coli* var oppgitt i journalen, har 4 av disse fått bakterien påvist fra speneprøver. Dessverre er kun ca. halvparten av tilfellene hvor slik mistanke er oppgitt

prøvetatt. Av tilfellene som er prøvetatt stemmer mistanken i 4 av 7 tilfeller, noe som tilsvarer 57 %, se tabell 20.

Tabell 20 Sammenheng mellom mistenkt *E. coli* i journal og påvist bakterie fra meieri hos affiserte spener.

Affiserte spener med oppgitt mistanke om <i>Escherichia coli</i>	
	Antall
Påvist <i>E.coli</i>	4
Ikke påvist <i>E.coli</i>	3
Ikke prøvetatt	6
Total	13

Diskusjon

Påviste bakterier

I 38 % av behandlingstilfellene er det ikke tatt ut prøve til bakteriologisk dyrkning. Det er ønskelig at denne prosenten er så lav som mulig slik at det er mulig å følge den ønskede antibiotika-politikken; behandling skal være indisert og ikke overdrevet. Det er viktig at man vet hvilke agens som frekventerer mest i en besetning for å bidra til fremtidig behandling av mastitt. I 12 % av prøvene fra affiserte spener er det ikke blitt påvist mastittbakterier, se tabell 10. Det kan skyldes forurensning under prøvetaking, at bakteriene er borte ved prøvetaking pga. f.eks. rask respons av jurets immunforsvar, eller behandling med antibiotika før prøvetaking. At det i 38 % av prøvene fra ikke-affiserte spener ikke blir påvist mastittbakterier, se tabell 11, er naturlig forklart ved at disse spenene i utgangspunktet ikke skal ha en infeksjon og veterinæren eller bonden har vært god med hygiene under prøvetaking slik at melkeprøven ikke forurenses.

E.coli, *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus dysgalactiae* er de vanligste påviste bakteriene, og dette er blant de vanligst forekommende mastittbakterier i Norge (Whist & Sølverød, 2017). Det er bakterier som kan være virulente og gir moderate til alvorlige symptomer ved infeksjon. *Staph.aureus* er den vanligst forekommende bakterien ved klinisk mastitt i store deler av den vestlige verden (Reyher et al., 2011; Vakkamäki et al., 2017).

For ikke-affiserte spener er det påvist KNS og blandingsflora. KNS kan gi mastitt, men kan også påvises uten at det er en aktiv infeksjon, og slike bakterier forsvinner ofte av seg selv og trenger ikke behandling. Blandingsflora kan tyde på forurensning under uttak. Ved uttak av melkeprøve er det viktig å være nøye på hygien, da oppvekst av miljøbakterier kan maskere en eventuell patogen mastittbakterie (Whist & Sølverød, 2017).

I 4 av 7 tilfeller (57 %) er det bekreftet *E. coli* etter registrert mistanke ved besøk, se tabell 20. Dette viser at det ikke er så stort samsvar mellom klinisk mistanke og faktisk påvist bakteriologi i disse tilfellene.

Behandling

Ca. halvparten av alle antibiotikabehandlinger som er gitt for sykdomskode 303 og 304 består av en kombinasjon av systemisk- og lokalbehandling, se figur 4. Dette er den anbefalte behandlingen i TA. Ved systemisk behandling benyttes hovedsakelig benzylpenicillinprokain (84 %), se tabell 14, og dette gis vanligvis kun én dag dersom det gis sammen med lokalbehandling, se figur 7, mens det gjerne er 5 dagers behandling dersom det gis uten annen antibiotika, se figur 6.

Det er en forskjell på systemisk behandling relatert til om besetningen har løsdrift eller er et båsfjøs. I båsfjøs er det vanligst med en kombinasjon av lokal og systemisk antibiotika (71 %), som også i løsdriftsfjøs er den mest registrerte behandlingen og utgjør 49 % av tilfellene.

Behandlinger hvor kun systemisk antibiotika benyttes utgjør på den annen side nesten 30 % av mastittene som behandles i løsdriftsfjøs, men kun 11 % i båsfjøs, se tabell 13. Denne forskjellen kan skyldes at bonden er tettere på dyrene under melking og dermed har lettere for å gi enkelte dyr den oppfølgingen de trenger etter melking. I løsdrift er det mulig å sortere ut dyr etter melking og deretter gå inn manuelt for å sette jurtuben, men det krever mer ekstraarbeid fra bonden enn det gjør i båsfjøs. Det kan derfor fremstå som en mer lettvinnt behandling for bonden med systemisk behandling enn lokal.

Antall spener affisert ser også ut til å påvirke valg av behandlingsforløp. Det går frem av tabell 12 at antallet som behandles kun systemisk er høyere når høyere antall affiserte spener er registrert. Ved tre eller fire affiserte spener på samme individ behandler flesteparten kun systemisk. Det er enklere og vil redusere den ekstra arbeidsmengden for bonden ved å kun bruke systemisk behandling ved mange affiserte spener.

Det kan være ønskelig i enkelte situasjoner å bruke en annen behandlingsstrategi enn TA har satt opp. Dersom det gjør gjennomføringen av behandlingen hos bonden enklere kan det være å foretrekke systemisk behandling i de tilfeller der det er flere kjertler som er affisert, eller om lokalbehandling ikke er mulig på grunn av for eksempel vanskelig utmelking som følge av trange spener, speneskade, blokkert spenekanal eller ved behandling av ville kviger. Det er likevel viktig å huske på administrasjonskaskaden for antibiotika fra EMA, se tabell 2, der lokalbehandling er det som gir minst resistensutvikling og derfor burde være førstevalget sammen med en engangsdose systemisk behandling (European Medicines Agency, 2019).

For sykdomskode 304 er det jevnere mellom behandling med benzylpenicillinprokain (59%) og «ingen AB gitt» (39%) enn for sykdomskode 303, se tabell 14. Grunnen til at det er vanligere å ikke behandle med antibiotika ved sykdomskode 304 er at det ved milde symptomer kan være ønskelig å avvente behandling til melkeprøven er analysert hos TINE.

Følger terapianbefalingen

Det er færre mastitter med kode 304 som er blitt scoret enn for sykdomskode 303. Det skyldes at det i datasettet har vært en utfordring å gi en TA-score til sykdomskode 304 basert på behandlingalternativene som finnes i TA. Sykdomskode 303 er blitt behandlet 100 % i samsvar med TA i 48 % av tilfellene, se tabell 15. Dette er ikke så høyt som man skulle kunne forvente av en utdanningsinstitusjon som i tillegg har bidratt til å utvikle behandlingsregimet som TA anbefaler. Det hadde kanskje vært naturlig å forvente at institusjonen i større grad hadde samkjørt behandlingsstrategiene hos sine veterinærer.

For de undersøkte journalene med sykdomskode 303 er TA helt eller delvis ikke fulgt i 39 % av tilfellene, se tabell 15. Årsakene til at flere får en lavere TA-score er mange, men å bruke

systemisk behandling med varighet lenger enn én dag er den vanligste grunnen til å få score 3. Gjennomsnittstemperaturen for disse, på 40,5 °C, var godt over referanseområdet til storfe (ref. verdi: 38,3-39,3 °C) og 40 % av dyrene var allment påkjent (Løken, 2013). Det er nærliggende å trekke en sammenheng mellom feber og nedsatt allmenntilstand, og alvorlighetsgraden av sykdommen. Ved alvorlige mastitter vil kanskje ansvarlig veterinær velge å behandle systemisk ekstra lenge, i tillegg til å gi lokalbehandling.

Det er ikke en like klar sammenheng mellom temperatur og allmennpåkjening for valg av alternativ behandling ved TA score 1 og 2. De fleste i disse to kategoriene har kun én affisert spene. Det kan være mer sammensatte årsaker bak valg av medisiner og behandlingens lengde enn bare resultatene av den kliniske undersøkelsen.

Poengscoring av TA for sykdomskode 304 er delt inn etter om det er en mild eller kronisk sykdomskode 304. Milde tilfeller av 304 følger samme poengscoring som 303. Dersom dyret ikke er behandlet med antibiotika vil behandlingen etter denne definisjonen regnes som ikke å ha fulgt TA. Sykdomskode 304 har en bred definisjon, og det er flere ulike behandlinger av sykdomskode 304 i TA. Det betyr at selv om en mild 304 får score 0 i datasettet betyr ikke det at behandlingen nødvendigvis er feil. Det er en vurderingssak som må gjøres av veterinæren i hvert enkelt tilfelle, som er mer kompleks og har flere faktorer involvert enn kun de fire kriteriene som blir vurdert i scoringen av grad av fulgt TA. Denne måten å score på fungerer bedre for sykdomskode 303 enn for sykdomskode 304.

Det er viktig å huske på at TA er en anbefaling, og at hvert enkelt tilfelle må vurderes basert på klinikk og historikk. Så lenge man baserer behandlingene på å begrense antibiotikabruken ved å behandle på indikasjon, med riktig preparat og ved bruk av riktig administrasjonsmåte kommer man langt på vei. Det vil bli interessant å se endringene i den nye utgaven av TA, om det har skjedd en endring i behandlingsplanen for klinisk mastitt og om definisjonene på de ulike kliniske mastittene er blitt tydeligere.

Etterbehandlinger i forhold til TA-score

For sykdomskode 303 er det en tydelig forskjell på prosent etterbehandlinger hos de som følger TA sammenlignet med de som ikke følger den i det hele tatt. Det er 42 % som må etterbehandles hvis veterinæren ikke følger TA, altså har en TA score på 0, mens det kun er 14 % som må etterbehandles etter en behandling med TA score 4, se tabell 16. Man kan se den samme trenden for 304, men den er mindre tydelig. I tillegg baserer disse resultatene seg på et svært lite utvalg tilfeller, og vektlegges ikke like tungt som for sykdomskode 303.

Det er tilsynelatende en sammenheng som sier at behandlinger av sykdomskode 303, som følger TA, vil ha færre etterbehandlinger. Her må man være oppmerksom på konfunderende faktorer, slik som oppfølging av bonde med tanke på sykestell, utmelking, utføring av behandling, samt miljøet og risiko for reinfeksjon. Ulik virulens for ulike bakterier, sammen med individforskjeller i immunforsvaret, gir mulighet for flere forskjellige responser på lik behandling. Derfor kan man ikke konkludere med at dersom man følger TA vil man trenge mindre etterbehandlinger, men det er en interessant sammenheng å merke seg.

Støtteterapi

Støtteterapi benyttes i mye større grad ved mastitter kodet 303 enn 304. Dette kan anses å ha en naturlig forklaring, da mastitter med sykdomskode 303 i større grad enn sykdomskode 304 er påkjent, se tabell 1, og i tillegg til antibiotika kan trenge både smertelindring og oksytocin for en fullgod behandling. NSAIDs brukes i rett under 00% av alle tilfeller av sykdomskode 303, se tabell 18. Det er svært gunstig å benyttes NSAIDs ved behandling av sykdomskode 303, da de virker både smertelindrende og samtidig har en antiinflammatorisk og antipyretisk effekt (Leslie & Petersson-Wolfe, 2012).

Det er nesten like mange som behandler med NSAIDs og oksytocin kombinert som det er de som kun behandler med NSAIDs, se tabell 18. Grunnen til at det er færre som behandler kun med oksytocin kan være at man er avhengig av å faktisk melke ut etter å ha gitt oksytocin, og det finnes tilfeller hvor dette vanskelig lar seg gjøre. Dette gjelder kyr som er urolige, har veldig vondt eller er tungmelket. Likevel er det viktig å huske på at oksytocin fordrer nedgiving, og derfor er et godt hjelpemiddel ved behandling av mastitt (Statens legemiddelverk, 2012).

Feilkoding

Av journalene i studiet ble 15 % vurdert som feilkodet, dvs. at ut fra symptombildet som er beskrevet skulle det vært satt en annen mastitt-diagnose enn den som er satt, se tabell 19. Kodesystemet for mastitt er spesielt i den forstand at det har overlappende medisinske termer. Det kan være en utfordring å plassere en klinisk mastitt i de ulike kategoriene.

Det er interessant å se forskjellen i prosent feilkodinger mellom sykdomskode 303 og 304. Forskjellen på 35 % for 304 og 7 % for 303 viser at det er vanligere å feilkode 304, se tabell 19. Dette er koden for mild og kronisk mastitt. Det finnes små forskjeller mellom TA og referansekodeverket til Animalia i definisjonen av sykdomskode 304. I TA står det at en mild mastitt (304) har ingen eller lite betennelsessymptomer fra juret (Statens legemiddelverk, 2012), mens i referansekodeverket står det at det ikke er noen betennelsessymptomer fra juret ved 304 mastitt (Refsum, 2020). I datasettet er det gjort vurderinger på hvorvidt et tilfelle er feilkodet eller ikke basert på sykdomskodene til Animalia, se tabell 1. Det betyr at tilfeller er ført inn som feilkodinger dersom det er registrert allmenpåkjenning eller symptomer på juret i journalen. Dersom veterinæren har fulgt definisjonen til TA vil det ikke være feil å kode en mastitt med hevelse og rødme i juret som en 304, selv om det blir registrert som feilkoding i dette datasettet. Det kan bidra til å gi et feilaktig bilde av antall feilkodede mastitter.

Oversikten over de feilkodede journalene viser, basert på det registrerte symptombildet, at de fleste feilkodede 303 egentlig skulle vært kode 304, mens de fleste feilkodede 304 egentlig skulle vært kodet som 303. Gjennomsnittstemperaturen for sykdomskode 303 var på 39,3 °C, som er nøyaktig på øvre grenseverdi for friske kyr. Det betyr at en ku ikke trenger å være systemisk påvirket med høy feber for å ha en klinisk mastitt med sykdomskode 303. Likevel ser man at den høyeste temperaturen registrert for 303-mastitter er høyere enn for mastitter kodet 304. De feilkodede mastittene hadde ikke de samme forskjellene mellom 303 og 304, som sett i sammenheng med at de er registrert i feil sykdomskode ikke er uventet.

Årsaker til at 23 journaler ikke får en registrering på feil eller riktig kodebruk er blant annet at det i noen tilfeller er registrert mer enn én sykdomskode, slik at det ikke er mulig å vurdere om

symptombildet skyldes mastitt eller den andre sykdommen. Andre ganger er det ikke registrert fordi det er en journal som er mangelfullt utfylt, slik at det ikke er mulig å gjøre en vurdering på om koden er riktig eller ikke.

Det er tilfeller hvor det ikke er registrert noen symptomer for sykdomskode 304. Det skyldes sannsynligvis feilkoding. Milde mastitter skal ha synlige forandringer i melken, så dersom verken dette eller andre symptomer er registrert, skal man bruke koden for subklinisk mastitt. Den samme sammenhengen ser vi i de feilkodede journalene for sykdomskode 304 og sykdomskode 303; det er noen tilfeller der dyrene verken er allmenpåkjent eller har andre symptomer, og egentlig burde vært kodet som subklinisk mastitt (Refsum, 2020).

Intern validitet

For mastitter kodet 303 er det to tilfeller som har symptomkombinasjonen påkjent jur, kronisk jur og utslag melk, se tabell 5. Dette kan være tilfellet dersom det har vært en kronisk mastitt med akutt symptombilde. Likevel gir det rom for diskusjon knyttet til hvordan informasjonen ble hentet ut fra journalene. I datasettet er kravene for å sette symptomet «påkjent jur» definert slik; «Én eller flere av kardinalsymptomene; varme, rødme, hevelse, smerte, nedsatt funksjon må være beskrevet. Hardt jur inkluderes, da dette kan være en måte å beskrive hevelse på (om ikke nærmere spesifisert kronisk)». Symptomet «kronisk jur» ble brukt dersom; «kroniske forandringer på juret var beskrevet i journalen, f.eks. fast jur, eventuelt hardt jur om det spesifiseres at det ikke er akutt. Atrofi og klumpete jur er også kroniske symptomer». Det er mulig at definisjonen har skapt problematikk under registrering av kroniske symptomer, og at denne feilkilden har ført til at det ble registrert to mastitter med sykdomskode 303 med «kronisk jur».

Flere av resultatene i studiet er scoret etter, eller basert på, subjektive vurderinger av journaler. Når man skal hente ut data fra en journal man ikke selv har skrevet, er det alltid en mulighet for at man misforstår eller feiltolker hva som opprinnelig var ment. Dette gir studiet flere feilkilder og større usikkerhet enn om den var basert på mer objektive data. Ved gjennomføring av en lignende studie vil et godt grunnarbeid, med nøyaktige beskrivelser og definisjoner i datasettet,

være svært viktig for å, i den grad det er mulig, unngå subjektive vurderinger. På denne måten vil man også få data som enklere lar seg replikere.

Ekstern validitet

I denne oppgaven besto studieutvalget av 239 journaler med kyr som hadde fått sykdomskode 303 eller 304 for mastitt i ambulatorisk klinikk sitt område mellom 2017-2019 og oppfylte inklusjonskriteriene for oppgaven. Studieutvalget kunne med fordel vært større for å gi sikrere funn. Likevel gir disse resultatene et godt bilde av hva som var vanlig behandling for kliniske mastitter i praksisområdet til ambulatorisk klinikk i denne perioden.

Ambulatorisk klinikk, og distriktet de kjører i, er unike i Norge i den forstand at klinikken drives som en utdanningsenhet og har svært mange ansatte veterinærer. Det var 23 forskjellige veterinærer som behandlet de aktuelle mastittene i løpet av den to år lange perioden som er undersøkt. Det er i tillegg billigere for bøndene å få besøk av veterinærer fra ambulatorisk klinikk enn tilsvarende behandlinger ville vært for en bonde i et annet distrikt. Dette vil kanskje medføre at bøndene i dette området har en lavere terskel for å ringe, selv ved milde tilfeller av sykdom. Enkelte deler av resultatene kan nok overføres til klinisk praksis andre steder i landet, slik som at det er vanlig med feilkoding av mastitter med kode 304. Andre resultater, som behandlingen, trenger ikke være representativt for klinisk praksis andre steder.

Konklusjon

Resultatet av undersøkelsen viste at behandling av mild mastitt (304) og alvorlig til moderat mastitt (303) ved ambulatorisk klinikk i stor grad følger TA ved valg av virkestoff og varighet. De fleste behandlingene benytter benzylpenicillinprokain i hhv. 1 dag og 4-5 dager ved systemisk og lokal behandling. I de tilfeller hvor det kun brukes systemisk behandling er varigheten av behandlingen oftest 5 dager. Slike behandlinger forekommer oftest i løsdriftsfjøs og/eller dersom kua har mer enn to affiserte spener.

Takk til bidragsyttere

Vi vil gjerne takke våre veiledere Ingrid Hunter Holmøy og Birgit Ranheim for gode innspill og bistand underveis. En særlig takk rettes til Ingrid Hunter Holmøy for god hjelp og veiledning ved bruk av Stata. Vi vil også takke ambulatorisk klinikk for bruk av lokaler og PCer under datahenting. Takk til bibliotekarene ved Universitetsbiblioteket Veterinærbygningen for referanseveiledning. Vi vil også takke Ingrid Bøkn Haugland for korrekturlesing i innspurten.

Summary

Title: Treatment of clinical mastitis in the practice area of the ambulatory clinic at NMBU veterinary school.

Authors: Haugland Irene Bokn and Morland Mari

Supervisors: Holmøy Ingrid Hunter and Ranheim Birgit, Institute for production animals

This study examines journals from dairy cattle which have been treated for mastitis with code 303 and 304 in the practice area of the ambulatory clinic at NMBU veterinary school in the period between 01.01.2017-31.12.2019. «Terapianbefaling: bruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr», from Statens legemiddelverk defines guidelines for veterinarians in Norway on how to treat different diseases in production animals. The aim of «terapiabefalingen» is to reduce unnecessary and excessive use of antibiotics in order to inhibit the development of resistance and to maintain the effect of the antimicrobial substances. The purpose of the study was to get an overview of the treatments of clinical mastitis at the ambulatory clinic at NMBU and investigate to what extent the treatments were in compliance with «terapiabefalingen».

The majority of the treated mastitis are fully or partially in compliance with «terapiabefalingen». Benzylpenicillinprokain is the most frequently used active substance and is mostly given both local and systemic in the recommended duration of time. Systemic treatment alone is the second most common way of treatment, normally given for a longer duration of time than recommended in TA. It is more common to treat only systemic in loose housing barns than in barns with fixed cows. Another interesting finding is that 15 % of all journals are wrongly coded.

Even though the study has weaknesses it provides a relatively good overview of how the ambulatory clinic at NMBU treats clinical mastitis in the given period. Parts of the results can be extrapolated to other districts of veterinary practice, but it is important to be aware that the ambulatory clinic at NMBU differ from ordinary big animal practice.

Referanser

- Allison, M. C., Howatson, A. G., Torrance, C. J., Lee, F. D. & Russell, R. I. (1992). Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 327 (11): 749-54. doi: 10.1056/nejm199209103271101.
- Animalia. (2017). *Hva betyr tallene i årsrapporte?*. animalia.
- Briheim, G. & Dahlgren, C. (1987). Influence of antibiotics on formylmethionyl-leucyl-phenylalanine-induced leukocyte chemiluminescence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 31 (5): 763-767. doi: 10.1128/AAC.31.5.763.
- Erskine, R. J., Wilson, R. C., Riddell, M. G., Jr., Tyler, J. W., Spears, H. J. & Davis, B. S. (1992). Intramammary administration of gentamicin as treatment for experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in cows. *Am J Vet Res*, 53 (3): 375-81.
- European Medicines Agency. (2016). *Question and answer on the CVMP guideline on the SPC for antimicrobial products (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005)*.
- (lest 28.04.2022).
- European Medicines Agency. (2019). Categorisation of antibiotics in the European Union.
- Farstad, I. N. (2018). *Atrofi*.
- Gopal, S. & Divya, K. C. (2017). Can methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence from dairy cows in India act as potential risk for community-associated infections?: A review. *Veterinary world*, 10 (3): 311-318. doi: 10.14202/vetworld.2017.311-318.
- Grønstøl, H. Ø., S.A. (red.). (2016). *Storfesjukdommer*. 2 utg.: Fagbokforlaget.
- Guterbock, W. M., Van Eenennaam, A. L., Anderson, R. J., Gardner, I. A., Cullor, J. S. & Holmberg, C. A. (1993). Efficacy of intramammary antibiotic therapy for treatment of clinical mastitis caused by environmental pathogens. *J Dairy Sci*, 76 (11): 3437-44. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(93)77682-1.
- Harmon, R. J. (1994). Physiology of Mastitis and Factors Affecting Somatic Cell Counts1. *Journal of Dairy Science*, 77 (7): 2103-2112.
- Hoeben, D., Burvenich, C. & Heyneman, R. (1997a). Influence of antimicrobial agents on bactericidal activity of bovine milk polymorphonuclear leukocytes. *Vet Immunol Immunopathol*, 56 (3-4): 271-82. doi: 10.1016/s0165-2427(96)05759-5.
- Hoeben, D., Dosogne, H., Heyneman, R. & Burvenich, C. (1997b). Effect of antibiotics on the phagocytotic and respiratory burst activity of bovine granulocytes. *Eur J Pharmacol*, 332 (3): 289-97. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01107-2.
- Husøy, A.-M. (2019). *Plasmin*.
- Huxley, J. N. & Whay, H. R. (2006). Current attitudes of cattle practitioners to pain and the use of analgesics in cattle. *Vet Rec*, 159 (20): 662-8. doi: 10.1136/vr.159.20.662.
- Jarp, J., Bugge, H. P. & Larsen, S. (1989). Clinical trial of three therapeutic regimens for bovine mastitis. *Vet Rec*, 124 (24): 630-4. doi: 10.1136/vr.124.24.630.
- Jones, G. F. & Ward, G. E. (1990). Evaluation of systemic administration of gentamicin for treatment of coliform mastitis in cows. *J Am Vet Med Assoc*, 197 (6): 731-5.
- Kandeel, S. A., Megahed, A. A., Ebeid, M. H. & Constable, P. D. (2019). Ability of milk pH to predict subclinical mastitis and intramammary infection in quarters from lactating dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 102 (2): 1417-1427.
- Langnes, M., Tronsmoen, Aashammer (2021). *Klinisk mastitt- en systematisk litteraturstudie om bruken og effekten av penicillinbehandling*. Brage: Norges miljø og biovitenskapelige universitet.

- Lees, P., Potter, T., Pelligand, L. & Toutain, P. L. (2018). Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration and modelling of oxytetracycline for the calf pathogens *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *J Vet Pharmacol Ther*, 41 (1): 28-38. doi: 10.1111/jvp.12439.
- Leslie, K. E. & Petersson-Wolfe, C. S. (2012). Assessment and Management of Pain in Dairy Cows with Clinical Mastitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 28 (2): 289-305.
- Litwińczuk, Z., Król, J. & Brodziak, A. (2015). Factors Determining the Susceptibility of Cows to Mastitis and Losses Incurred by Producers Due to the Disease – A Review. *Annals of Animal Science*, 15: 1-24. doi: 10.1515/aoas-2015-0035.
- Løken, T. (2013). *Klinisk diagnostikk hos produksjonsdyr*. Oslo: Akademika.
- Norsk legemiddelhandbok. (2016). *Trimetoprim-sulfametoksazol*. Norsk legemiddelhandbok.
- Nylenna, M. (2016). Prospektiv og retrospektiv. *Tidsskriftet Den Norske Legeforening*, Vol.10.
- Pal, M., Regasa, A. & Gizaw, F. (2020). Etiology, Pathogenesis, Risk Factors, Diagnosis and Management of Bovine Mastitis: A Comprehensive Review. 40-55.
- Pyörälä, S., Kaartinen, L., Käck, H. & Rainio, V. (1994). Efficacy of two therapy regimens for treatment of experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in cows. *J Dairy Sci*, 77 (2): 453-61. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(94)76973-3.
- Rajala-Schultz, P., Nødtvedt, A., Halasa, T. & Persson Waller, K. (2021). Prudent Use of Antibiotics in Dairy Cows: The Nordic Approach to Udder Health. *Front Vet Sci*, 8: 623998. doi: 10.3389/fvets.2021.623998.
- Ratikainen, I. I. (2021). *mikrobiom*. SNL.
- Sjaastad, y. V., Hove, K. & Sand, O. (2016). *Physiology of domestic animals*. 3rd utg. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Statens legemiddelverk. (2012). *Terapianbefaling: Bruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr*. Legemiddelverket.no. [ærmedisin/Terapianbefalinger/Terapianbefaling_bruk%20av%20antibakterielt%20midler%20til%20produks.pdf](#) (lest Februar).
- Vakkamäki, J., Taponen, S., Heikkilä, A.-M. & Pyörälä, S. (2017). Bacteriological etiology and treatment of mastitis in Finnish dairy herds. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59 (1): 33. doi: 10.1186/s13028-017-0301-4.
- Vangroenweghe, F., Duchateau, L., Boutet, P., Lekeux, P., Rainard, P., Paape, M. J. & Burvenich, C. (2005). Effect of carprofen treatment following experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in primiparous cows. *J Dairy Sci*, 88 (7): 2361-76. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(05)72914-3.
- Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 40 (4): 277-283.
- Veterinærinstituttet. (u.å). *Overvåkningsprogrammet for antibiotikaresistens*: Veterinærinstituttet.
- Whist, A. C. & Sølverød, L. (2017). *Jurhelse*. 3 utg.: Tine Rådgiving.
- Whyte, D., Walmsley, M., Liew, A., Claycomb, R. & Mein, G. (2005). Chemical and rheological aspects of gel formation in the California Mastitis Test. *J Dairy Res*, 72 (1): 115-21. doi: 10.1017/s0022029904000561.
- World Health Organization. (2020). *Antibiotic resistance*.
- Waage, S. (1997). Comparison of two regimens for the treatment of clinical bovine mastitis caused by bacteria sensitive to penicillin. *Vet Rec*, 141 (24): 616-20.
- Zachary, J. F. (red.). (2017). *Pathological basis of veterinary disease*. 6 utg.: Elsevier.



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no