

Vurdering af, om afbrydelse af mastitisbehandling øger risikoen for udvikling af antibiotikaresistens



Volker Krömker
Peter Damborg
Carsten Kirkeby

Maj 2022

DK-VET rapport Juni 2022

Vurdering af, om afbrydelse af mastitisbehandling øger risikoen for udvikling af antibiotikaresistens

Udarbejdet af Volker Krömker, Carsten Kirkeby, Peter Damborg.

Faglig kvalitetssikring er forestået af John Elmerdahl Olsen.

Udarbejdet i henhold til den veterinære myndighedsaftale mellem Miljø- og Fødevareministeriet og Københavns Universitet i samarbejde med Statens Serum Institut; Dansk veterinær Konsortium (DK-VET).

[Evt. opgave nummer i arbejdsprogram årstal] 22-3680

Projektperiode [18-05-2022 – 05-06-2022]

Udgivet af Sektion for dyrevelfærd og sygdomsbekæmpelse, Institut for veterinær- og husdyrvidenskab, Københavns Universitet.

KU J.nr.: 061-0295/22-3680

SSI J. nr.: 22/02193

FVST J. nr.: 2022-15-25-00503

Resumé

Rapporten behandler spørgsmål om hvorvidt afbrydelse af mastitisbehandling hos køer kan give øget risiko for udvikling af antibiotikaresistens. Det vurderes at afbrudt behandling ikke giver øget risiko for resistens, da risikoen stiger under behandling. Denne vurdering forudsætter at afbrydelsen af behandlingen ikke er årsag til at koen skal genbehandles.

Indholdsfortegnelse

Resumé.....	4
Indholdsfortegnelse	5
Formål og afgrænsning	6
Baggrund, relevans og perspektiv.....	6
Metode.....	7
Resultater	9
Kommentar	9
Konklusion	10
Litteraturliste.....	10

Formål og afgrænsning

Fødevarestyrelsen ønsker en vurdering af, om afbrydelse af mastitisbehandling i følgende tilfælde øger risikoen for udvikling af antibiotikaresistens:

- når laboratoriesvar påviser agens, som ikke kan behandles med antibiotika
- når laboratoriesvar påviser agens med resistens over for alle testede lægemidler
- når behandlingen ikke giver synlig klinisk effekt, inden den i produktresuméet anførte behandlingsperiode er gennemført
- når klinisk effekt er opnået, inden den i produktresuméet anførte behandlingsperiode er gennemført.

Det ønskes belyst, om resistensrisikoen øges ved afbrydelse af behandling i de ovennævnte tilfælde i forhold til den risiko, der er forbundet med at gennemføre behandlingen i henhold til produktresuméet.

Det ønskes vurderet, om svarene afhænger af, om der anvendes systemisk og/eller intramammær behandling.

Baggrund, relevans og perspektiv

Af veterinærlægemiddelforordningen (2019/6) fremgår det af art. 106, stk. 1, at veterinærlægemidler skal anvendes i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen. Bestemmelsen betyder, at dyrlæger ved anvendelse og ordinerings skal følge de oplysninger, der fremgår af lægemidlets produktresumé, herunder oplysninger om behandlingsperioden. Bestemmelsen er indført for at mindske risikoen for udvikling af antibiotikaresistens. Det er fastsat i de nationale regler, at dyrlægen skal udtage mælkeprøve til bakteriologisk undersøgelse, inden behandlingen indledes.

Forordningens artikel 106, stk. 1, har givet anledning til debat, idet dyrlægerne har oplyst, at veterinærlægemidler, herunder lægemidler til mastitisbehandling, ofte er blevet anvendt i en anden behandlingsperiode end angivet i produktresuméerne. Dyrlægerne har bl.a. oplyst, at der erfaringsvist ofte kan opnås klinisk effekt ved én dags mastitisbehandling, selvom produktresuméet angiver f.eks. tre dages behandling.

Fødevarestyrelsen har derfor behov for en vurdering af, om risikoen for udvikling af antibiotikaresistens øges ved afbrydelse af mastitisbehandling i de beskrevne tilfælde.

Metode

Der foreligger ikke data der kan bruges til at belyse de eksakte spørgsmål i denne bestilling. Derfor benyttes ekspertviden indenfor mastitis området, som bygger på mange års forskning.

Hvad øger udviklingen af antibiotikaresistens?

Når en ko får mastitis (yverbetændelse) skyldes det ofte at yveret er inficeret med bakterier, som har smittet gennem malkeudstyr eller miljøet i stalden. Hvis den ikke behandles kan dette medføre en alvorlig og smertefuld klinisk infektion. Behandling af mastitis kan fremme selektion af antibiotikaresistente bakterier. Dette kan ske i yveret, men også i resten af dyret (f.eks. tarmen) såfremt det behandles systemisk. Som følge af risikoen for selektion for resistens uden for yveret, bør mild og moderat mastitis så vidt muligt behandles lokalt. Ved lokal behandling af yveret falder koncentrationen af antibiotika i kirtelpitelet med stigende afstand fra behandlingsstedet (patten). Dette kan have indflydelse på både klinisk effekt samt udviklingen af resistens lokalt i yveret, men der mangler viden på området til at konkludere hvad effekten er.

Køer, som behandles for klinisk mastitis, kan opnå klinisk helbredelse selvom der ikke er opnået bakteriologisk helbredelse. I disse tilfælde kan koen få et tilbagefald og kræve genbehandling.

Data, der beskriver en eventuel ændring i resistens efter behandlingen, er ikke tilgængelige.

En-dags antibiotikabehandling for mastitis

Omkring 70 % af mastitis-tilfælde hos malkekøer har ikke gavn af antibiotikabehandling (f.eks. ved manglende påvisning af patogen ved bakteriedyrkning, Gram-negative bakterier, ved kronisk uhelbredelig yversygdom osv.) (Ruegg 2018; Wilson et al. 1999, Schmenger et al. 2019). De fleste af disse tilfælde helbredes dog spontant. Størstedelen af de kliniske helbredelser efter en-dags behandling skyldes spontan helbredelse. Hvis behandlingen skal være mere målrettet, skal der anvendes hurtigere diagnostik (f.eks. ved on-farm diagnostics). Foreløbige undersøgelser (ikke publiceret) viser, at med målrettet mastitisbehandling falder risikoen for resistens, især for gramnegative mikroorganismer.

Længden af antibiotikabehandling

For nogle specifikke infektioner (*Streptococcus uberis*, *S. aureus*) er data tilgængelige, der viser, at forlængelse af behandlingen ud over varigheden af målbar bakteriologisk infektion resulterer i bedre bakteriologiske helbredelsesrater (Hillerton & Kliem 2002, Krömker et al. 2010). Dette er dog begrænset til køer, som er påvist behandlingskrævende.

I denne besvarelse benyttes usikkerhedsbegreber beskrevet af EFSA (Tabel 1).

Tabel 1: Kvalitative risiko- og usikkerheds-estimer (modificeret efter (EFSA (European Food Safety Authority) et al., 2018))

Kvalitativt begreb, risiko	Kvantitativ fortolkning (%)	Kvalitativ term for usikkerhed ved vurdering	Kvantitativ fortolkning for usikkerhed (%)
Næsten 100% sandsynligt	99-100	Ekstremt høj	95-100
Ekstremt sandsynligt		95-99	
Meget sandsynligt	90-95	Meget høj	90-95
Sandsynligt	66-90	Høj	66-90
Lige så sandsynligt som usandsynligt	33-66	Moderat	33-66
Mindre sandsynligt	10-33	Lav	10-33
Usandsynligt	1-10	Meget lav	5-10
Meget usandsynligt	0,1-1	Ekstremt lav	0-5
Ekstremt usandsynligt		0,001-0,1	
Nærmest umuligt		<0,001	

Resultater

Ud fra den ovenfor beskrevne teori vurderes følgende:

- Når laboratoriesvar påviser agens, som ikke kan behandles med antibiotika (f.eks. fordi det er resistent mod alle tilgængelige antibiotika), bør behandlingen afbrydes. En afbrudt behandling mod mastitis i dette tilfælde giver formentlig ikke en øget risiko for resistens. Det antages nemlig at koen ikke skal genbehandles, da patogenet ikke kan behandles med antibiotika. Det vurderes derfor, at risikoen for at udvikle resistens i den enkelte ko er meget usandsynlig (0,1-1%). Usikkerheden omkring dette estimat er moderat (33-66%). Behandlingen bør afbrydes hvis det anvendte præparat ikke kan bruges til at behandle det påviste patogen.
- Når laboratoriesvar påviser agens med resistens over for alle testede lægemidler, vil en afbrudt behandling mod mastitis ikke give øget risiko for resistens. Dette vurderes under antagelsen, at koen ikke kan genbehandles. Det vurderes at risikoen for at udvikle (yderligere) resistens i den enkelte ko er meget usandsynlig (0,1-1%). Usikkerheden omkring dette estimat er moderat (33-66%). Tilstanden kan i dette tilfælde typisk skyldes en Enterococcus infektion, og bør afbrydes.
- Når behandlingen ikke giver synlig klinisk effekt, inden den i produktresuméet anførte behandlingsperiode er gennemført, vil dyrlægen ofte vælge at gennemføre igangsat behandling eller skifte til et andet antibiotikum, hvis en diagnostisk test indikerer at det er fordelagtigt. Det vurderes, at alternativet - en afbrudt behandling - kan lede til øget risiko for resistens, da der givetvis skal genbehandles for at opnå synlig klinisk effekt. Risikoen for at udvikle resistens i den enkelte ko vurderes dog stadig at være usandsynlig (1-10%) når der er tale om lokal behandling, og formentlig højere hvis behandlingen involverer systemisk brug af antibiotika. Usikkerheden omkring dette estimat er høj (66-90%).
- Når klinisk effekt er opnået, inden den i produktresuméet anførte behandlingsperiode er gennemført, bør behandlingen ikke afbrydes, da klinisk helbredelse og bakteriologisk helbredelse er to forskellige ting. Hvis behandlingen i dette tilfælde afbrydes, øges risikoen for resistens da koen givetvis skal genbehandles for mastitis fordi den ikke har opnået bakteriologisk helbredelse. ~~Det vurderes derfor, at~~ Risikoen for at udvikle resistens i den enkelte ko vurderes dog stadig at være usandsynlig når der er tale om lokal behandling (1-10%), og formentlig højere hvis behandlingen involverer systemisk brug af antibiotika. Usikkerheden omkring dette estimat er høj (66-90%).

Svarene vedrørende risiko for genbehandling er ikke afhængige af om der anvendes systemisk og/eller intramammær behandling. Som beskrevet ovenfor, giver systemisk behandling dog generelt en øget risiko for resistens, da det giver et større område i dyret med behandling, hvor resistente bakterier kan selekteres.

Kommentar

Det største problem i forbindelse med mastitis som følge af den nye EU-lovgivning er, at selvom de fleste ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler er godkendt til behandling af mastitis, er det for det meste kun til kombineret brug sammen med antibiotika. Det betyder, at mild og moderat mastitis ikke længere kan behandles med antiinflammatoriske lægemidler alene. Dette er et tilbageskridt for moderne målrettet mastitisbehandling og kan øge risikoen for resistens.

Konklusion

Ophør af antibiotikabehandling forventes generelt at reducere risikoen for resistens i forhold til fortsat behandling. Afbrudt behandling med antibiotika kan dog i visse tilfælde give øget risiko for resistens, da det giver en øget sandsynlighed for at koen skal genbehandles. Derved øges selektionspresset på bakterierne.

Litteraturliste

EFSA (European Food Safety Authority), Benford, D., Halldorsson, T., Jeger, M.J., Knutsen, H.K., More, S., Naegeli, H., Noteborn, H., Ockleford, C., Ricci, A., Rychen, G., Schlatter, J.R., Silano, V., Solecki, R., Turck, D., Younes, M., Craig, P., Hart, A., Von Goetz, N., Koutsoumanis, K., Mortensen, A., Ossendorp, B., Martino, L., Merten, C., Mosbach-Schulz, O., Hardy, A., 2018. Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments. EFSA J. 16, 1–39. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5123>

Hillerton, J. E., & Kliem, K. E. (2002). Effective treatment of *Streptococcus uberis* clinical mastitis to minimize the use of antibiotics. *Journal of Dairy Science*, 85(4), 1009-1014.

Krömker, V., Paduch, J. H., Klocke, D., Friedrich, J., & Zinke, C. (2010). Efficacy of extended intramammary therapy to treat moderate and severe clinical mastitis in lactating dairy cows. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 123(3-4), 147-152.

Ruegg, P. L. (2018). Making antibiotic treatment decisions for clinical mastitis. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 34(3), 413-425.

Wilson, D. J., Gonzalez, R. N., Case, K. L., Garrison, L. L., & Groöhn, Y. T. (1999). Comparison of seven antibiotic treatments with no treatment for bacteriological efficacy against bovine mastitis pathogens. *Journal of dairy science*, 82(8), 1664-1670.

Schmenger, A., Leimbach, S., Wenthe, N., Zhang, Y., Biggs, A. M., & Kroemker, V. (2020). Implementation of a targeted mastitis therapy concept using an on-farm rapid test: antimicrobial consumption, cure rates and compliance. *Veterinary Record*, 187(10), 401-401.