

ANTIBIOTIKABEHANDLING AV KLINISK MASTIT

Ylva Persson, biträdande statsveterinär, och Karin Persson Waller, statsveterinär, Avdelning för djurhälsa och antibiotikafrågor, SVA

Inledning

De svenska antibiotikariktlinjerna bygger på vetenskap och beprövad erfarenhet, men för att vara lättillgängliga för den praktiserande veterinären är de ofta förenklade och förkortade. Här följer en mer detaljerad redovisning av den vetenskapliga bakgrunden till våra behandlingsriktlinjer. Samt i vissa fall en mer detaljerad behandlingsrekommendation.

Generella synpunkter på val av antibiotika och administrationsätt vid behandling av klinisk mastit

Vår svenska lagstiftning begränsar kraftigt användandet av kinoloner och nyare generationers cefalosporiner (SJVFS 2017:17). Dessutom tillkommer världshälsoorganisationens rekommendation att dessa antibiotika bör användas mycket restriktivt. En bra översiktsartikel om antibiotikabehandling vid mastit, och som också passar för svenska förhållanden, är Satu Pyöräläs artikel om behandling av klinisk mastit (Pyörälä 2009). Där skriver hon bland annat att det är svårt att nå terapeutiska koncentrationer i juvret med tetracyklin och trimsulfa samt att deras effekt avtar i mjölk. Dessa substanser är således mindre lämpliga för att behandla mastit. Vidare nämns att penetamat (en ester av penicillin) bättre diffunderar ut i juvret än bensylpenicillin (i fortsättningen benämnt bara som penicillin) varför penetamat skulle kunna vara ett bättre val vid behandling av mastit orsakad av penicillinkänsliga bakterier; dock finns inga jämförande studier tillgängliga.

I Sverige fick tidiga studier gjorda av Funke (1961) rörande spridning av penicillin i juvret efter lokal eller allmänbehandling stor betydelse för rekommendationer om hur klinisk mastit skulle behandlas. Studierna visade att spridningen av antibiotika i juvret gav en jämn och relativt hög vävnadskoncentration efter allmänbehandling. Dock blir mjölkkoncentrationen av penicillin lägre efter intramuskulär behandling medan den intramammära penicillinbehandlingen ger en högre mjölkkoncentration men en ojämnare fördelad vävnadskoncentration. Det är alltså viktigt att veta var bakterierna finns då man väljer administrationsätt. Tabell 1 (modifierad från Pyörälä 2009), som visar var bakterien främst befinner sig i juvret (och i resten av kon), kan fungera som en vägledning för om antibiotikan ska administreras intramuskulärt eller intramammärt.

Tabell 1. Några vanliga juverbakteriers förekomst i mjölk, juvervävnad eller om kon har en systemisk infektion (antalet + indikerar var antibiotikan främst bör ha effekt). Modifierad från Pyörälä 2009

Bakterie	I mjölk	I juvervävnad	I kon
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	---	---
Övriga streptokocker	+++	+	---
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+++	---
Koagulasnegativa stafylokocker	+++	---	---
Koliformer	+	--	+++

Val av antibiotika och administrationssätt för behandling av klinisk mastit orsakad av de, i Sverige, vanligaste mastitbakterierna

Staphylococcus aureus

För att kunna sätta in rätt behandling är det viktigt att ta reda på om bakterierna är känsliga för penicillin eller inte eftersom vissa stammar av stafylokker kan producera penicillinas/betalaktamas som bryter ner penicillin. Vid en nationell studie som genomfördes 2002/2003 (Bengtsson *et al.* 2009) var andelen penicillinasproducerande *S. aureus* 7 procent. En pågående insamling av isolat från klinisk mastit tyder dock på att andelen resistenta *S. aureus* minskat till cirka 1 procent (Ericsson Unnerstad, SVA, personligt meddelande, 2018).

I Sverige är rekommendationen (SVS 2015) att behandla akut klinisk mastit orsakad av penicillinkänsliga *S. aureus* med penicillin. Understödjande behandling sätts in efter behov. Om bakterieisolaten är resistent mot penicillin rekommenderas vanligen ingen antibiotikabehandling. De svenska behandlingsrekommendationerna baseras främst på nordiska studier av effekten av penicillin. Utanför Norden är förekomsten av penicillinresistens bland *S. aureus* avsevärt högre varför behandlingsstudier där penicillin används inte är intressanta. Vi har identifierat åtta studier där effekten av penicillin studerats (Funke 1979, Funke 1983, Jarp *et al.* 1989, Waage 1997, Pyörälä & Pyörälä 1998, BI-vet 1999, Taponen *et al.* 2003, Kalmus *et al.* 2014). Dessa studier jämförde olika behandlingstid eller administrationssätt och definitionen av klinisk mastit varierade eller var oklart uttryckt. Den bakteriologiska avläkningen varierade mellan 34 och 83 procent. Endast två studier redovisade klinisk avläkning (56 - 83 procent) och ingen av studierna följde upp behandlingseffekten längre än en månad. Dessutom hade ingen av ovan nämnda studier en obehandlad kontrollgrupp varför det är svårt att bedöma självläkningsgraden. Mycket få fältstudier har studerat självläkningsgraden vid klinisk *S. aureus*-mastit; en källa (Chamings 1984) anger dock att den spontana bakteriologiska självläkningen vid lindrig klinisk mastit bedöms vara cirka 20 procent. I samma studie anges att kliniska fall som inte behandlades med antibiotika tillfrisknade kliniskt efter i medeltal 3,3 dagar. Detta innebär dock oftast inte att juvret tillfrisknat utan att sjukdomen övergått i subklinisk fas. Ingen fältstudie anger hur vanligt det är att kor dör eller måste avlivas, enligt klinisk erfarenhet är dock dödligheten låg vid klinisk *S. aureus*-mastit.

Kombinationen av parenteral och intramammär antibiotikabehandling har inte studerats för rent penicillin vid klinisk mastit. En finsk studie såg bättre bakteriologisk avläkning hos kor som behandlats med en kombination av intramuskulära injektioner med penicillin och intramammära infusioner med penicillin/neomycin jämfört med enbart injektioner vid behandling av klinisk mastit orsakad av *S. aureus* (Taponen *et al.* 2003).

Några studier har visat att en längre behandlingstid ger en bättre avläkning för klinisk mastit orsakad av *S. aureus*. I Norge sågs bättre avläkning vid fem dagars parenteral behandling med bensylpenicillin jämfört med tre dagars behandling, främst i mindre höggradiga fall (Jarp *et al.* 1989). Också Funke (1979, 1983) såg en bättre avläkning av kliniska mastiter orsakade av *S. aureus* vid fem dagars behandling jämfört med tre (bensylpenicillin/dihydrostreptomycin im, första dagen även imm). I en opublicerad studie från slutet av 1990-talet sågs en numerisk men inte signifikant skillnad i tillfrisknande mellan 5 (34 %) och 7 (53 %) dagars behandling med bensylpenicillinkalium (BI-vet 1999).

Vår samlade bedömning är att kor med akut klinisk mastit orsakad av penicillinkänslig *S. aureus* bör behandlas med bensylpenicillin i fem dagar. Om möjligt bör antibiotikan ges både parenteralt

(alt. enbart parenteralt) och i form av juvertuber. Penicillinasproducerande *S. aureus* bör inte behandlas med antibiotika.

Koagulasnegativa stafylokker (KNS)

KNS är ett vanligt fynd i samband med mastit i många länder. *Staphylococcus chromogenes*, *S. simulans* och *S. haemolyticus* är de vanligaste arterna vid klinisk mastit i Sverige (Persson Waller *et al.* 2011). Kunskapen om KNS-arternas patogenes är begränsad men dagens kunskap tyder på att *S. chromogenes*, *S. epidermidis*, *S. simulans* och *S. hyicus* oftare leder till kroniska infektioner och att de därför kan vara mer svårbehandlade än andra arter. Vid en nationell studie som genomfördes 2002/2003 (Bengtsson *et al.* 2009) var andelen penicillinasproducerande KNS 12,5 procent. I en svensk studie som har undersökt resistensen hos de olika KNS-arterna vid klinisk mastit var 6 procent av *S. chromogenes* penicillinasproducerande, 0 procent av *S. simulans* och 25 procent av *S. haemolyticus* (Persson Waller *et al.* 2011).

I Sverige är rekommendationen att behandla akut klinisk mastit orsakad av penicillinkänsliga KNS med penicillin. Understödjande behandling sätts in efter behov. Om bakterieisolaten är resistent mot penicillin rekommenderas vanligen ingen antibiotikabehandling. Då detta är en stor och heterogen grupp med bakterier ger vi här inga specifika råd om behandling för de olika KNS-arterna. En del KNS bör sannolikt behandlas mer som *S. aureus* medan andra mer som streptokockerna.

Det finns inga svenska studier om hur de olika KNS-arterna bäst bör behandlas. En studie från Estland kunde inte se någon skillnad i avläkning mellan kliniska mastiter orsakade av grampositiva penicillinkänsliga bakterier behandlade med penicillin parenteralt eller med intramammär infusion (Kalmus *et al.* 2014). I materialet ingick dock få KNS, varför några säkra slutsatser inte går att dra för dessa agens.

Några studier om optimal behandlingstid för de olika arterna av KNS finns inte.

Vår samlade bedömning är att kor med akut klinisk mastit orsakad av penicillinkänsliga KNS bör behandlas med penicillin i tre till fem dagar. Penicillinasproducerande KNS bör inte behandlas med antibiotika. Enligt de kunskaper vi har idag är rekommendationen att behandla parenteralt.

Streptococcus dysgalactiae

Streptococcus dysgalactiae är känslig för penicillin (Bengtsson *et al.* 2009) men om mastiten övergått i ett mer kroniskt stadium försämras behandlingseffekten.

I Sverige är rekommendationen att behandla akut klinisk mastit orsakad av *Str. dysgalactiae* med penicillin. Understödjande behandling sätts in efter behov. De svenska behandlingsrekommendationerna baseras främst på nordiska studier av effekten av penicillin. Vi har identifierat sex studier där effekten av penicillin studerats (Funke 1979, Jarp *et al.* 1989, Waage 1997, Pyörälä & Pyörälä 1998, BI-vet 1999, Kalmus *et al.* 2014). Dessa studier jämförde olika behandlingslängd eller administrationssätt och definitionen av klinisk mastit varierade eller var oklart uttryckt. Den bakteriologiska avläkningen varierade mellan 56 och 80 procent. Endast två studier redovisade klinisk avläkning (62 och 82 procent) och ingen studie följde upp behandlingseffekten längre än en månad. Ingen av ovan nämnda studier hade en obehandlad kontrollgrupp varför det är svårt att bedöma självläkningsgraden. Information om självläkning i samband med klinisk *Str. dysgalactiae*-mastit saknas. Enligt uppgift bedöms dock den spontana bakteriologiska självläkningen vid klinisk mastit orsakad av så kallade omgivningsstreptokocker

(där *Str. dysgalactiae* kan ingå) vara cirka 30 procent (Morin *et al.* 1998). De flesta kliniska fall bedöms leda till kliniskt tillfrisknande inom en vecka. Detta innebär dock oftast inte att juvret tillfrisknat utan att sjukdomen övergått i subklinisk fas. Ingen fältstudie anger hur vanligt det är att kor dör eller måste avlivas, enligt klinisk erfarenhet är dock dödligheten mycket låg vid klinisk *Str. dysgalactiae*-mastit.

En studie från Estland kunde inte se någon skillnad i avläkning mellan kliniska mastiter orsakade av grampositiva penicillinkänsliga bakterier behandlade med penicillin parenteralt eller med intramammär infusion (Kalmus *et al.* 2014). I materialet ingick dock få isolat av *Str. dysgalactiae*, varför några säkra slutsatser inte går att dra för detta agens.

I en studie av Funke (1979) sågs ingen skillnad i avläkning mellan tre och fem dagars behandlingstid med penicillin/dihydrostreptomycin intramuskulärt (första dagen även intramammärt). I en opublicerad studie från slutet av 1990-talet tillfrisknade 11 % respektive 65 % av korna efter tre respektive fem dagars behandling med bensylpenicillinkalium men antalet mastitfall var ganska litet (BI-vet 1999).

Vår samlade bedömning är att kor med akut klinisk mastit orsakad av *Str. dysgalactiae* bör behandlas med penicillin i tre dagar. Enligt de kunskaper vi har idag är rekommendationen att behandla parenteralt.

Streptococcus uberis

Streptococcus uberis är känslig för penicillin (Bengtsson *et al.* 2009) men om mastiten övergått i ett mer kroniskt stadium försämras behandlingseffekten.

I Sverige är rekommendationen att använda penicillin vid behandling av akut klinisk mastit orsakad av *Str. uberis*. Understödjande behandling sätts in efter behov. De svenska behandlingsrekommendationerna baseras på kunskapen om att *Str. uberis* är känslig för penicillin samt även några studier av effekten av penicillin. Vi har identifierat åtta studier där effekten av penicillin studerats (Franklin 1983, McDougall 1998, BI-vet 1999, Taponen *et al.* 2003, Sériey *et al.* 2005, McDougall *et al.* 2007 a,b, Kalmus *et al.* 2014). Den bakteriologiska avläkningen varierade mellan 50 och 92 procent. Endast två studier redovisade klinisk avläkning (41–85 procent). Uppföljningstiden var för de flesta studier runt en månad. Två av studierna var blinda/dubbelblinda (Taponen *et al.* 2003, McDougall *et al.* 2007a). De flesta studier har jämfört olika antibiotikasubstanser mot varandra och/eller olika administrationssätt. Ingen av ovan nämnda studier hade en obehandlad kontrollgrupp varför det är svårt att bedöma självläkningsgraden. Dessutom finns det väldigt få artiklar som anger självläkningsgraden för *Str. uberis*. Roberson (2012) anger att den bakteriologiska självläkningsgraden för miljöstreptokocker (dit *Str. uberis* hör) är 20 till 30 procent. För lindriga kliniska *Str. uberis*-mastiter angavs självläkningsgraden vara 19 procent (Chamings 1984). De flesta kliniska fall bedöms leda till kliniskt tillfrisknande inom en vecka. Detta innebär dock oftast inte att juvret tillfrisknat utan att sjukdomen övergått i subklinisk fas. Ingen fältstudie anger hur vanligt det är att kor dör eller måste avlivas; enligt klinisk erfarenhet är dock dödligheten mycket låg vid klinisk *Str. uberis*-mastit.

En studie från Estland kunde inte se någon skillnad i avläkning mellan kliniska mastiter orsakade av grampositiva penicillinkänsliga bakterier behandlade med penicillin parenteralt eller med intramammär infusion (Kalmus *et al.* 2014). Majoriteten av dessa mastiter orsakades av *S. uberis*.

Funke (1979) såg en bättre avläkning av kliniska mastiter orsakade av *S. uberis* vid fem dagars behandling jämfört med tre (penicillin/dihydrostreptomycin intramuskulärt, första dagen även intramammärt). I en opublicerad studie från slutet av 1990-talet sågs ingen skillnad i tillfrisknande mellan fem (80 %) och sju (80 %) dagars behandling med bensylpenicillinkalium (BI-vet 1999).

Vår samlade bedömning är att kor med akut klinisk mastit orsakad av *Str. uberis* bör behandlas med penicillin i fem dagar. Eventuellt räcker det att behandla med juvertuber; dock är det vetenskapliga underlaget begränsat. *S. uberis* tenderar att vara mer invasiv än de andra streptokockerna varför parenteral behandling ändå bör övervägas.

Streptococcus agalactiae

Streptococcus agalactiae är känslig för penicillin (Bengtsson *et al.* 2009) men om mastiten övergått i ett mer kroniskt stadium försämras behandlingseffekten.

I Sverige är rekommendationen att använda penicillin vid behandling av akut klinisk mastit orsakad av *Str. agalactiae*. Understödjande behandling sätts in efter behov. De svenska behandlingsrekommendationerna baseras på kunskapen om att *Str. agalactiae* är känslig för penicillin. *Streptococcus agalactiae* bedöms vara en ickeinvasiv bakterie som ofta anges vara förhållandevis lättbehandlad (Edmondson 2011, Erskine & Eberhart 1990, Keefe 1997). I Danmark och Sverige har vi dock erfarenhet av att det också finns besättningar där korna svarar dåligt på behandling. Orsakerna till detta är inte klarlagda men kan bland annat bero på att andra bakteriestammar är vanliga i dessa länder jämfört med i till exempel Storbritannien.

Det finns inga svenska studier om hur *Str. agalactiae* bäst bör behandlas. En studie från Estland kunde inte se någon skillnad i avläkning mellan kliniska mastiter orsakade av grampositiva penicillinkänsliga bakterier behandlade med penicillin parenteralt eller med intramammär infusion (Kalmus *et al.* 2014). I materialet ingick dock få isolat av *S. agalactiae*, varför några säkra slutsatser inte går att dra för detta agens.

Det finns inga studier över optimal behandlingstid, men sannolikt är tre dagar tillräckligt.

Vår samlade bedömning är att kor med akut klinisk mastit orsakad av *Str. agalactiae* bör behandlas med penicillin i tre dagar. Sannolikt räcker det att behandla med bara juvertuber även om det inte finns några övertygande vetenskapliga studier som stödjer denna rekommendation.

Escherichia coli

Kinolonkänsligheten hos *E. coli* vid mastit i Sverige ligger runt 95 procent (Swedres-Svarm 2017). De flesta studier visar dock att antibiotikabehandling av akuta kliniska mastiter orsakade av *E. coli* (så kallade kolimastiter) inte har någon större behandlingseffekt. I Sverige är kinoloner förstahandsval om antibiotika överhuvudtaget ska sättas in (till exempel vid höggradiga fall runt kalvning). Kinoloner är det antibiotikaval som teoretiskt bör ha bäst effekt vid kolimastit då bakterien ofta är känslig för kinoloner och då kinoloner har god spridning till juvervävnad samt uppnår terapeutiska koncentrationer i mjölk.

I Sverige är rekommendationen att inte använda antibiotika vid behandling av akut klinisk mastit orsakad av *E. coli*. Det finns tyvärr få fältstudier som undersökt behandlingseffekten av kinolonen enrofloxacin vid akuta kliniska kolimastiter. Vi har hittat fyra studier, alla från Norden (Persson 1991, Pyörälä & Pyörälä 1998, Suojala *et al.* 2010, Persson *et al.* 2015). En av dem jämförde

enrofloxacin med trimсульfa (Persson 1991). En är en retrospektiv studie som jämfört behandlingseffekten av kinoloner jämfört med ingen behandling alls eller med bensylpenicillin (Pyörälä & Pyörälä 1998). En studerade effekten av enrofloxacin jämfört med ingen behandling alls, men där båda grupperna fick NSAID (Suojala *et al.* 2010). Och den sista studien jämförde enrofloxacin med placebo i en dubbelblind klinisk fältstudie (Persson *et al.* 2015) som är den typ av studie som ger högst evidens. Huvudslutsatsen i samtliga dessa studier är att enrofloxacin inte har någon större effekt vid behandling av akuta kliniska kolimastiter. I den svenska fältstudien sågs ingen livräddande effekt (Persson *et al.* 2015). Ofta är den livräddande effekten den mest önskvärda vid behandling av höggradiga kolimastiter. Inte heller sågs någon effekt av enrofloxacin på kliniskt eller bakteriologiskt tillfrisknande, men ett lägre celltal sågs vid första provmjölkningen efter behandling (Persson *et al.* 2015). I en av de finska studierna sågs ingen skillnad i utslagning av kor under en sexmånadersperiod mellan enrofloxacinbehandlade och obehandlade kor (Suojala *et al.* 2010). Den enda behandlingseffekten för enrofloxacin var något bättre bakteriellt tillfrisknande, och ett något sämre kliniskt tillfrisknande på dag 2 efter behandling dock ej vid de andra uppföljningstillfällena (Suojala *et al.* 2010). I den finska retrospektiva studien sågs inga fördelar med enrofloxacin jämfört med bensylpenicillin eller ingen behandling alls (Pyörälä & Pyörälä 1998). I en översiktsartikel om behandling av kolimastiter är slutsatsen att evidensen för behandling med antibiotika är så svag att den inte kan rekommenderas (Suojala *et al.* 2013).

Vår samlade bedömning är att kor med akut klinisk mastit orsakad av *E. coli* inte bör behandlas med antibiotika. Antibiotika kan i undantagsfall användas vid höggradiga och livshotande fall runt kalvning då kon förväntas ha nedsatt immunförsvaret. Vid sådana fall rekommenderas kinoloner som ges parenteralt. Antalet dagar som behandlingen bör pågå är oklar men 2 till 3 dagar har föreslagits.

Klebsiella spp.

Klebsiellamastit orsakas främst av två arter; *K. pneumoniae* och *K. oxytoca*, varav den förstnämnda är vanligast. Kinolonkänsligheten hos klebsiella i Sverige ligger runt 95 procent (Swedres-Svarm 2017). I Sverige är rekommendationen att använda kinolon vid behandling av akut klinisk mastit orsakad av klebsiella.

Klebsiella anses generellt vara mer svårbehandlad än *E. coli* (för översikt se Klaas & Zadoks 2018). Oss veterligen finns inga studier över behandling av klebsiellamastit med kinoloner som är förstahandsval i Sverige. Det är därför mycket svårt att uttala sig om hur klebsiellamastit bäst bör behandlas. Kinoloner är det antibiotikaval som teoretiskt bör ha bäst effekt vid klebsiellamastit då bakterien ofta är känslig för kinoloner och då kinoloner har god spridning till juervävnad samt uppnår terapeutiska koncentrationer i mjölk. Men eventuellt skulle det, liksom för *E. coli*, fungera lika bra med endast understödande behandling. Den svenska rekommendationen att behandla klebsiellamastit med kinoloner bygger på försiktighetsprincipen. Då inga studier visat att kinoloner inte skulle vara verksamma kvarstår denna rekommendation vid, främst höggradig, akut klinisk mastit orsakad av klebsiella.

Vår samlade bedömning är att kor med akut klinisk mastit orsakad av klebsiella kan behandlas med kinoloner som ges parenteralt. Vid sådana fall rekommenderas kinoloner som ges parenteralt. Antalet dagar som behandlingen bör pågå är oklart, enligt dagens riktlinjer föreslås 3 dagars behandling. Det är dock också möjligt att avstå från antibiotika och endast ge understödande behandling vid dessa mastitfall.

Referenser

- Bengtsson B, Ericsson Unnerstad H, Ekman T, Artursson K, Nilsson-Öst M, Persson Waller K. 2009. Antimicrobial susceptibility of udder pathogens from cases of acute clinical mastitis in dairy cows. *Vet Microbiol* 136: 142-149.
- BI-vet 1999. Mastitstudie 1996-98. Muntlig kommunikation.
- Chamings RJ. 1984. The effect of not treating mild cases of clinical mastitis in a dairy herd. *Vet Rec* 115: 499-500.
- Edmondson P. 2011. Blitz therapy for the eradication of *Streptococcus agalactiae* infections in dairy cattle. *In practice*. 33:33-37.
- Erskine RJ, Eberhart RJ. 1990. Herd benefit-to-cost ratio and effects of a bovine mastitis control program that includes blitz treatment of *Streptococcus agalactiae*. *J Am Vet Med Assoc*. 8:1230-5.
- Franklin A. 1983. Antibiotikakänslighet hos mastitframkallande stafylokocker och streptokocker. *Sv vet tidn* 14: 703-706
- Funke H. 1961. The distribution of S35-labelled benzylpenicillin in normal and mastitic mammary glands of cows and goats after local and systemic administration. *Acta Vet Scand* 2, Suppl. 1.
- Funke H. 1979. Intramuskulär behandling av kliniska mastiter. *Sv vet tidn* 31: 582-585.
- Funke H. 1983. Behandling av kliniska mastiter med *Staphylococcus aureus*-infektioner. *Sv vet tidn* 35: 713-715.
- Jarp J, Bugge HP, Larsen S. 1989. Clinical trial of three therapeutic regimens for bovine mastitis. *The Vet Rec* 124: 630-634.
- Kalmus P, Simojoki H, Orro T, Taponen S, Mustonen K, Holopainen J, Pyörälä S. 2014. Efficacy of 5-day parenteral versus intramammary benzylpenicillin for treatment of clinical mastitis caused by gram-positive bacteria susceptible to penicillin in vitro. *J Dairy Sci* 97: 2155-2164.
- Keefe GP. 1997. *Streptococcus agalactiae* mastitis: a review. *Can Vet J*. 7:429-37.
- Klaas IC, Zadoks RN. 2018. An update on environmental mastitis: Challenging perceptions. *Transbound Emerg Dis*. 1:166-185. doi: 10.1111/tbed.12704.
- McDougall S. 1998. Efficacy of two antibiotic treatments in curing clinical and subclinical mastitis in lactating dairy cows. *NZ Vet J* 46: 226-232.
- McDougall S, Arthur DG, Bryan MA, Vermunt JJ, and Weir AM. 2007a. Clinical and bacteriological response to treatment of clinical mastitis with one of three intramammary antibiotics. *NZ Vet J* 55: 161-170.
- McDougall S, Agnew KE, Cursons R, Hou XX, Compton CRW. 2007b. Parenteral treatment of clinical mastitis with tylosin base or penethamate hydriodide in dairy cattle. *J Dairy Sci* 90: 779-789.
- Morin DE, Shanks RD, McCoy G. 1998. Comparison of antibiotic administration in conjunction with supportive measures versus supportive measures alone for treatment of dairy cows with clinical mastitis. *JAVMA* 213: 676-684.
- Persson B. 1991. Behandling av mastit orsakad av gramnegativa bakterier. *Sv vet tidn* 1: 17-20.
- Persson Y, Katholm J, Landin H, Mörk MJ. 2015. Efficacy of enrofloxacin for the treatment of acute clinical mastitis caused by *Escherichia coli* in dairy cows. *Vet Rec*.
- Persson Waller K., Aspán A., Nyman A., Persson Y. and Grönlund Andersson U. 2011. CNS species and antimicrobial resistance in clinical and subclinical bovine mastitis. *Veterinary Microbiology* 152: 112-116
- Pyörälä SHK, Pyörälä EO. 1998. Efficacy of parenteral administration of three antimicrobial agents in treatment of clinical mastitis in lactating cows: 487 cases (1989-1995). *JAVMA* 212: 407-412.
- Pyörälä S. 2009. Treatment of mastitis during lactation. *Irish Veterinary Journal*. Volume 62 Supplement 40-44
- Roberson. 2012. Treatment of clinical mastitis. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 28: 271-88.

Sérieys F, Raguet Y, Goby L, Schmidt H, Friton G. 2005. Comparative efficacy of local and systemic antibiotic treatment in lactating cows with clinical mastitis. *J Dairy Sci* 88: 93–99.

Suojala L, Simojoki H, Mustonen K, Kaartinen L, Pyörälä S. 2010. Efficacy of enrofloxacin in the treatment of naturally occurring acute clinical *Escherichia coli* mastitis. *J Dairy Sci* 93: 1960–1969.

Suojala L, Kaartinen L, Pyörälä S. 2013. Treatment for bovine *Escherichia coli* mastitis – an evidence-based approach. *J Vet Pharmacol Therap* doi: 10.1111/jvp.12057.

Sveriges veterinärmedicinska sällskaps riktlinjer för antibiotikaanvändning till nötkreatur och gris. 2015.

Swedres-Svarm 2017.

https://www.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/om_sva/publikationer/swedres_svarm2017.pdf

Taponen S, Jantunen A, Pyörälä E, Pyörälä S. 2003. Efficacy of targeted 5-day combined parenteral and intramammary treatment of clinical mastitis caused by penicillin-susceptible or penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Acta Vet Scand.* 44: 53-62.

Waage S. 1997. Comparison of two regimens for the treatment of clinical bovine mastitis caused by bacteria sensitive to penicillin. *The Vet Rec* 141: 616-620.