

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto

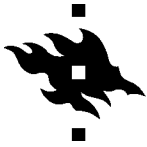
Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoito



# Utaretulehduksen hoito lypsykaudella: kirjallisuuskatsaus

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

Juha Torppa, 2014



Tiedekunta – Fakultet – Faculty		Osasto – Avdelning – Department	
Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto	
Tekijä – Författare – Author			
Juha Torppa ELK			
Työn nimi – Arbetets titel – Title			
Utaretulehduksen hoito lypsykaudella: kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoito			
Työn laji – Arbetets art – Level	Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages	
Lisensiaatin tutkielma	Helmikuussa 2014	51	
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Utaretulehdus on yksi lypsykarjan yleisimmistä ja taloudellisesti merkittävimmistä sairauksista sekä yleisin syy mikrobilääkkeiden käyttöön lehmillä. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on selvittää taudinaiheuttajakohtaisesti, millaisia paranemisenusteita utaretulehdukselle on raportoitu mikrobilääkehoidoilla ja ilman hoitoa. Näiden tietojen perusteella pohditaan hoidon kannattavuutta sekä suomalaisten utaretulehduksen hoitosuosituksen taustalla olevan näytön tasoa ja mahdollisia muutostarpeita.</p> <p>Piilevässä Gram-positiivisten bakteerien aiheuttamassa utaretulehduksessa mikrobilääkehoito parantaa bakteriologisen paranemisen ennustetta kaikkien tavallisimpien taudinaiheuttajien osalta lukuun ottamatta penisilliiniresistenttiä <i>Staphylococcus aureus</i>. <i>S. aureus</i> -utaretulehduksen bakteriologisen paranemisen ennuste mikrobilääkehoidolla on useimmissa aineistoissa ollut noin 30–60 %, mutta tätä parempia ennusteita voidaan saavuttaa jos hoidettavaksi valikoidaan ainoastaan penisilliiniherkät tai muuten keskimääräistä paremmin hoitoon vastaavat tapaukset. Hoidon pidentäminen ja yhdistelmähoiton käyttäminen pelkän paikallis- tai yleishoidon sijaan parantaa ennustetta. <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus dysgalactiae</i> ja koagulaasinegatiivisten stafylokokkien (KNS) aiheuttamassa utaretulehduksessa bakteriologisen paranemisen ennuste lyhyellä mikrobilääkehoidolla on hyvä, noin 60–100 %, eikä yleishoidolla näissä tapauksissa saavuteta etua paikallishoitoon verrattuna. KNS-utaretulehduksessa noin puolet tapauksista paranee ilman hoitoakin. Ympäristöperäisten streptokokkien aiheuttamassa utaretulehduksessa spontaaniparanemisen ennuste näyttäisi olevan hieman KNS-utaretulehdusta huonompi, kun taas <i>S. agalactiae</i> ja <i>S. aureuksen</i> aiheuttamassa utaretulehduksessa ennuste ilman hoitoa on erittäin huono. <i>Streptococcus uberiksen</i> aiheuttama utaretulehdus näyttää vastaavan mikrobilääkehoitoon jonkin verran <i>S. dysgalactiae</i> -utaretulehdusta huonommin.</p> <p>Vaikka mikrobilääkehoidon vaikutuksesta Gram-positiivisten bakteerien aiheuttaman piilevän utaretulehduksen paranemiseen on varsin vahvaa näyttöä, on hoidon taloudellinen kannattavuus <i>S. agalactiae</i> aiheuttamia tapauksia lukuun ottamatta edelleen epäselvää. Kliinisessä Gram-positiivisten bakteerien aiheuttamassa utaretulehduksessa mikrobilääkehoitoa pidetään keskeisenä osana karjan utareterveyden hallintaa ja lisäksi eläinsuojellullisesti tärkeänä. Mikrobilääkehoidon tehoa ei kuitenkaan ole juuri verrattu hoitamattomiin kontrolleihin. Gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamasta kliinisestä utaretulehduksesta kontrolloituja tutkimuksia on tehty hieman enemmän, ja mikrobilääkehoidon hyödyllisyys on havaittu piilevien tapauksien lisäksi kyseenalaiseksi myös kliinisissä tapauksissa. <i>E. coli</i> -utaretulehduksen paranemisenuste on useimmiten hyvä ilman hoitoakin, kun taas <i>Klebsiella</i>-utaretulehdus näyttää paranevan huonosti hoidosta huolimatta. Vakavissa <i>E. coli</i> ja <i>Klebsiella</i>-utaretulehduksissa mikrobilääkehoidolla saattaa kuitenkin olla kuolleisuutta vähentävä vaikutus.</p> <p>Nykyisin käytössä olevat suomalaiset suositukset utaretulehduksen hoidosta lypsykaudella eivät tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella vaadi korjauksia, mutta suositusten noudattamisessa olisi parannettavaa erityisesti mikrobilääkkeen antotavan osalta. Vaikka vertailevia tutkimuksia hoitosuosituksissa esitetyttyjen mikrobilääkeaineiden ja hoitotapojen tehosta muihin mahdollisiin hoitoihin verrattuna on vain vähän, vaikuttavat suositukset olemassa olevan tiedon valossa parhaiten perustelluilta vaihtoehdoilta. Lisää tutkimuksia kuitenkin tarvitaan useimpien taudinaiheuttajien osalta hoidon kannattavuuden ja optimaalisen hoitotavan selvittämiseksi.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
utaretulehdus, lehmä, paraneminen, hoito			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s)			
Johtaja: prof. Satu Pyörälä Ohjaaja: ELT Heli Simojoki			

# SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO .....	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	3
2.1 Stafylokokit .....	4
2.1.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	5
2.1.2 Koagulaasinegatiiviset stafylokokit.....	11
2.2 Streptokokit .....	14
2.2.1 <i>Streptococcus agalactiae</i> .....	14
2.2.2 Ympäristöperäiset streptokokit .....	16
2.3 Koliformiset bakteerit .....	20
2.3.1 <i>Escherichia coli</i> .....	21
2.3.2 <i>Klebsiella</i> spp.....	24
2.4 <i>Trueperella pyogenes</i> .....	26
3 POHDINTA.....	27
3.1 Piilevän ja kliinisen utaretulehduksen hoito.....	30
3.2 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	31
3.3 Koagulaasinegatiiviset stafylokokit.....	33
3.4 Ympäristöperäiset streptokokit .....	35
3.5 <i>Escherichia coli</i> .....	35
4 JOHTOPÄÄTÖKSET .....	37
5 KIRJALLISUUSLUETTELO .....	39

## 1 JOHDANTO

Utaretulehdus on yksi lypsykarjan yleisimmistä ja taloudellisesti merkittävimmistä sairauksista. Suomessa on arvioitu, että yksittäinen utaretulehdustapaus aiheuttaa karjanomistajalle noin 270–670 euron menetykset (Heikkilä ym. 2010). Jos lehmä joudutaan utaretulehduksen takia poistamaan karjasta, voivat tappiot olla jopa 1560–1750 euroa tapausta kohti (Heikkilä ym. 2010). Utaretulehduksen kokonaiskustannukset suomalaisille karjanomistajille ovat noin 65 miljoonaa euroa vuodessa (Heikkilä ym. 2010). Huomattavien taloudellisten vaikutustensa lisäksi utaretulehdus on myös hyvinvointiongelma lehmille, sillä akuuteissa tapauksissa se on usein kivulias ja voi aiheuttaa hyperalgesian jopa useiden viikkojen ajaksi (Fitzpatrick ym. 1998).

Utaretulehdus on yleisin syy mikrobilääkkeiden käyttöön lypsykarjalla (Thomson ym. 2008). Jo 1960-luvulla kehitetyssä, pääasiassa tarttuvien utaretulehdusten torjuntaan suunnatussa viiden kohdan menetelmässä ("five point plan") mikrobilääkehoito oli keskeisessä osassa (Neave ym. 1969). Alkuperäisessä menetelmässä kaikki lehmät suositeltiin hoidettavaksi mikrobilääkkeillä umpeenpanon yhteydessä, minkä lisäksi kliiniset tapaukset suositeltiin hoidettavan lypsykaudella (Neave ym. 1969). Tämä suositus on enemmän tai vähemmän mukailtuna ollut yleisessä käytössä aina tähän päivään asti, joskin sitä on 2000-luvulla täydennetty tähtäämään utareterveyden kokonaisvaltaisempaan hallintaan (NMC 2001). Uusi kymmenen kohdan menetelmä huomioi entistä viiden kohdan menetelmää paremmin myös ympäristöperäiset utaretulehduksen aiheuttajat (NMC 2001). Vaikka piilevien utaretulehdusten hoitamista lypsykaudella ei yleensä ole pidetty kannattavana, on paine myös niiden hoitamiseen kasvanut muun muassa maidon laatuhinnoittelujärjestelmien vuoksi (Salat ym. 2008). Piilevän utaretulehduksen hoitamisella saatetaan myös yrittää korvata työlästä ja usein vaikeasti järjestettävää eläinten ryhmittelyä tartuntapaineen alentamiseksi (Barkema ym. 2006).

Suomessa ja monissa muissa maissa viranomaiset ovat antaneet utaretulehduksen mikrobilääkehoitoa koskevia kansallisia suosituksia (Evira 2009), minkä lisäksi useat alan asiantuntijat ovat laatineet virallisia suosituksia yksityiskohtaisempia ohjeita

hoitopäätöksen tekemisen tueksi (Erskine ym. 2003, Pyörälä ym. 2004, Roberson 2012). Yhtäpitävästi kaikissa nykyaikaisissa suosituksissa periaatteena on hoitopäätöksen tekeminen ja hoitotavan valinta ensisijaisesti bakteriologisen diagnoosin perusteella.

Suomessa hiljattain utaretulehdusdiagnostiikassa yleiseen käyttöön tulleen reaaliaikaisen PCR-menetelmän (polymerase chain reaction) spesifisyys ja sensitiivisyys ovat erittäin hyvät (Koskinen ym. 2009). Muita etuja perinteiseen bakteriologiaan verrattuna ovat menetelmän nopeus, objektiivisuus ja tulosten automatisoitu tulkinta (Koskinen ym. 2010). Uuden tekniikan myötä mahdollisuudet bakteriologisen diagnoosiin perustuvaan hoitopäätöksen tekoon ovat parantuneet, joskin uuden tekniikan mukana on esiin tullut myös uusia haasteita. PCR-menetelmän suuri herkkyys voi jossain määrin vaikeuttaa tulosten tulkintaa perinteisiin bakteeriviljelymenetelmiin verrattuna, sillä uusi menetelmä tunnistaa näytteestä entistä herkemmin myös mahdolliset kontaminantit (Koskinen ym. 2010). PCR-menetelmän myötä mikrobilääkeherkkyyksien tutkiminen käytännön praktiikassa tulee vähentymään, sillä PCR-testin osana määritetään ainoastaan stafylokokkien penisilliinaasigeeni (Koskinen ym. 2009). Taudinaiheuttajien herkkyystilanteen seuraaminen tulee näin ollen olemaan entistä enemmän erilaisten seurantatutkimusten varassa.

Jotta uudella tekniikalla saavutettavasta tarkasta bakteriologisesta diagnoosista olisi hyötyä käytännössä, tulisi kullekin taudinaiheuttajalle olla tiedossa optimaaliset hoitovaihtoehdot. Olisi myös tiedettävä, missä tilanteissa hoitaminen on ylipäättään kannattavaa, sillä turhat hoidot aiheuttavat tilallisille kustannuksia ja saattavat lisätä mikrobilääkeresistenssin kehittymistä. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää taudinaiheuttajakohtaisesti, millaisia paranemisennusteita utaretulehdukselle on raportoitu erilaisilla mikrobilääkehoidoilla ja ilman hoitoa. Näiden tietojen perusteella pohditaan hoidon kannattavuutta, sekä suomalaisten utaretulehduksen hoitosuosituksen taustalla olevan näytön tasoa ja mahdollisia muutostarpeita.

## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

Utaretulehdusta aiheuttavat mikrobit jaetaan perinteisesti tarttuviin ja ympäristöperäisiin taudinaiheuttajiin (Fox ja Gay 1993, Smith ja Hogan 1993). Raja tarttuvien ja ympäristöperäisten taudinaiheuttajien välillä on kuitenkin liukuva, ja nykytietämyksen mukaan monilla bakteereilla esiintyy sekä tarttuvia, että ympäristöperäisiä kantoja (Zadoks ym. 2011). Tarttuvassa leviämistavassa taudinaiheuttaja leviää lehmästä toiseen yleensä lypsykoneen ja lypsäjän käsien välityksellä (Fox ja Gay 1993), mutta myös maidon valuttaminen parsiin voi levittää tartuntoja (Zadoks ym. 2001). Tarttuvaa bakteerilajia esiintyy karjassa yleensä yksi vallitseva kanta, joka aiheuttaa kaikki tai lähes kaikki tautitapaukset (Zadoks ja Schukken 2006). Tyypillistä tarttuvien mikrobien aiheuttamille karjaongelmille on suuri määrä piileviä ja kroonistuneita infektioita, sekä tankkimaidon korkea solupitoisuus (Morin 2009).

Ympäristöperäiset utaretulehduksen aiheuttajat eivät yleensä tartu lehmästä toiseen, vaan tautitapaukset ovat yksittäisiä ja eri bakteerikantojen aiheuttamia (Zadoks ja Schukken 2006). Toisinaan myös yksittäinen bakteerikanta voi tartuttaa useita eläimiä yhteisen tartuntalähteen kautta (Zadoks ja Schukken 2006). Ympäristöperäisiä taudinaiheuttajia esiintyy yleisesti lehmien ulosteessa ja kaikkialla navettaympäristössä (Smith ja Hogan 1993). Likaantuneen utareen ja vedinten pinnalta ympäristöperäiset taudinaiheuttajat voivat päästä utareen sisään ja aiheuttaa infektion erityisesti sillon, jos utareen normaalit puolustusmekanismit ovat häiriintyneet (Smith ja Hogan 1993). Ympäristöperäisten mikrobien aiheuttamissa karjaongelmissa tankkimaidon solupitoisuus säilyy useimmiten matalana, mutta kliinisen utaretulehduksen esiintyvyys on korkea (Smith ja Hogan 1993).

Tärkeimmät tarttuvan utaretulehduksen aiheuttajat Suomessa ovat *Staphylococcus aureus*, koagulaasinegatiiviset stafylokokit (KNS) ja *Streptococcus agalactiae* (Pitkälä ym. 2004). Yleisimpiä ympäristöperäisen utaretulehduksen aiheuttajia ovat ei-*agalactiae*-streptokokit ja koliformiset bakteerit (Pitkälä ym. 2004, Koivula ym. 2007). Myös kesäutaretulehdukseksi tai anaerobi-aerobiutaretulehdukseksi kutsuttuja sekainfektioita aiheuttava *Trueperella pyogenes* yhdessä eräiden anaerobibakteerien

kanssa on merkittävä taudinaiheuttaja Suomessa (Koivula ym. 2007). Näiden bakteerien aiheuttaman utaretulehduksen paranemisennusteita mikrobilääkehoidolla ja ilman hoitoa käsitellään tarkemmin taudinaiheuttajakohtaisissa kappaleissa. Stafylokokkien ja *S. agalactiae*n lisäksi muita tarttuvia utaretulehduksen aiheuttajia ovat vähämerkityksinen mutta herkästi tarttuva *Corynebacterium bovis* sekä maailmalla merkittävä *Mycoplasma bovis* (Fox ja Gay 1993). *M. bovis*ta tavattiin Suomessa ensimmäisen kerran vuonna 2012, ja eläintautien torjuntayhdistys on ohjeistanut menettelytavat leviämisen estämiseksi eläinkaupassa (ETT 2014).

Edellä mainittujen taudinaiheuttajien lisäksi utaretulehdusnäytteistä on eristetty yhteensä yli sata muutakin mikrobilajia (Watts 1988). Harvinaiset utaretulehduksen aiheuttajat, kuten *Bacillukset*, *Pasteurellat*, *Pseudomonakset* sekä hiivat ja levät ovat yleensä luonteeltaan opportunistisia, ja aiheuttavat utaretulehduksia vain satunnaisesti (Morin 2009). Monet harvinaisetkin taudinaiheuttajat voivat kuitenkin poikkeustapauksissa aiheuttaa myös karjaongelmia (Daly ym. 1999, González ym. 2001, Crawshaw ym. 2005). Tällaisissa tilanteissa mikrobilääkehoidosta ei yleensä ole apua, vaan epidemioiden hallinta perustuu infektiolähteen selvittämiseen ja poistamiseen.

## 2.1 Stafylokokit

Stafylokokit ovat ryhmä Gram-positiivisia utaretulehduksen aiheuttajia, jotka luokitellaan edelleen koagulaasiposiitivisiin ja koagulaasinegatiivisiin stafylokokkeihin. Koagulaasiposiitivisiin stafylokokkeihin kuuluva *S. aureus* on erittäin yleinen ja herkästi tarttuva utaretulehduksen aiheuttaja, joka nostaa maidon solupitoisuutta voimakkaasti, ja jonka taloudellinen merkitys maidontuottajille on suuri (Swinkels ym. 2005a). *S. aureuksen* lisäksi myös *S. intermedius* ja joskus *S. hyicus* var. *hyicus* ovat koagulaasiposiitivisia, mutta erotukseksi *S. aureuksesta* nämä stafylokokit katsotaan utaretulehdusdiagnostiikassa yleensä kuuluviksi samaan ryhmään koagulaasinegatiivisten stafylokokkien (KNS) kanssa (Morin 2009). KNS:t ovat yleisin piilevän utaretulehduksen aiheuttaja monissa maissa, mutta nostavat tavallisesti maidon solupitoisuutta vain vähän (Pyörälä ja Taponen 2009). KNS:ien aiheuttamassa utaretulehduksessa katsotaan olevan sekä tarttuvan että ympäristöperäisen utaretulehduksen piirteitä (Piessens ym. 2011).

### 2.1.1 *Staphylococcus aureus*

*S. aureuksen* aiheuttaman utaretulehduksen tyypillinen taudinkuva on krooninen, jossa subkliiniset ja kliiniset jaksot vuorottelevat (Fox ja Gay 1993). Kliinisten oireiden voimakkuus voi vaihdella pelkistä maitomuutoksista perakuuttiin kuolioiseen utaretulehdukseen (Fox ja Gay 1993). Piilevänäkin *S. aureus* -utaretulehdus voi nostaa maidon solumäärää voimakkaasti ja aiheuttaa huomattavia taloudellisia tappioita (Swinkels ym. 2005a). *S. aureuksen* esiintyvyys Suomessa vuonna 2001 oli 10 % bakteriologisesti positiivisista utareneljänneksistä (Pitkälä ym. 2004). Vuosina 2004–2005 kliinisistä utaretulehduksista 18 % oli *S. aureuksen* aiheuttamia (Koivula ym. 2007). *S. aureus* -utaretulehduksen bakteriologinen paranemisennuste lypsykauden mikrobilääkehoidolla vaihtelee suuresti eri julkaisuissa. Eri tutkimuksissa parantuneiden osuus kaikista hoidetuista on ollut 29–63 % (Taulukko 1). Tutkimusten aineistot ovat kuitenkin koostuneet useilla erilaisilla hoitotavoilla hoidetuista tapauksista (Taulukko 1).

Pidennetyllä hoidolla on päästy kahden tai kolmen päivän hoitoa parempiin tuloksiin niin piilevän (Funke 1982, Oliver ym. 2004, Deluyker ym. 2005) kuin kliinisenkin (Funke 1982) *S. aureus* -utaretulehduksen hoidossa. 1980-luvun alussa kongressiabstraktina julkaistussa tutkimuksessaan ruotsalainen Funke (1982) havaitsi tilastollisesti merkitsevän eron kolmen ja viiden vuorokauden mittaisten yleishoitojen välillä sekä kliinisten että piilevien tapausten kohdalla. Uudemmissa Deluykerin ym. (2005) ja Oliverin ym. (2004) tutkimuksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero bakteriologisessa paranemisessa kaksi päivää hoidettujen ja kahdeksan päivää hoidettujen piilevien tapausten välillä. Oliverin ym. (2004) tutkimuksessa mukana oli myös viisi päivää hoidettu ryhmä, jonka paranemisennuste osui kahden ja kahdeksan päivän hoitoryhmien paranemisennusteiden väliin. Viiden päivän hoidolla ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa kahden tai kahdeksan päivän hoitoryhmiin verrattuna. Uudessa kliinisistä *S. aureus* -utaretulehduksista koostuvassa aineistossaan Swinkels ym. (2013) eivät poikkeuksellisesti havainneet eroa bakteriologisessa paranemisessa eripituisten hoitojen välillä. Lyhyenä hoitona käytettiin 1,5:n ja pitkänä hoitona viiden vuorokauden mittaista utareensisäistä kefkinihoitoa.



Taulukko 1. *S. aureus* -utaretulehduksen bakteriologinen paraneminen lypsykauden mikrobilääkehoidolla.

Kliininen status	Mikrobilääkeaineet ja hoitojen kesto	Parantuneiden osuus	Lähde	
kliininen	Pen <sub>1</sub>	3–5 vrk	57 % (99/174)	Funke 1982
piilevä	IMMPen-Novo	2 vrk	35 % (7/20)	Owens ym. 1997
piilevä	Useita		29 % (41/143)	Sol ym. 1997
piilevä tai kliininen	Penetamaatti IMMPen-DHS	2 vrk 1,5 vrk	38 % (5/13)	McDougall 1998
kliininen	Pen Spiramysiini Enrofloksasiini	3–5 vrk 3–5 vrk 3–5 vrk	34 % (59/174)	Pyörälä ja Pyörälä 1998
piilevä	Useita		49 % (90/184)	Wilson ym. 1999
kliininen	Useita		52 % (83/159)	Sol ym. 2000
kliininen	IMMLinko-Neo IMMPen-DHS	1,5 vrk 1,5 vrk	50 % (7/14)	McDougall 2003
kliininen	IMMPen IMMPen-Neo	4 vrk 4 vrk	37 % (7/19)	Taponen ym. 2003a
kliininen	Pen +/- IMMPen-Neo Spiramysiini Amo-Kla + IMMAmo-Kla	5 vrk 5 vrk 5 vrk	63 % (104/166)	Taponen ym. 2003b
kliininen	IMMKefuroksiimi IMMKloksasilliini	1,5 vrk 6 vrk	41 % (12/29)	Wraight 2003
piilevä	Penetamaatti	3 vrk	32 % (6/19)	Salat ym. 2008
kliininen	IMMKefa-Kana IMMKefkinomi IMMKefoperatsoni	2 vrk 1,5 vrk 2 vrk	32 % (22/69)	Bradley ja Green 2009
piilevä	Useita		53 % (50/94)	van den Borne ym. 2010b

1. Ensimmäisellä lääkityskerralla annettiin lisäksi yksi annos penisilliini-dihydrostreptomysiiniä utareensisäisesti.

IMM = Lääkeaine annosteltu utareensisäisesti (intramammaarisesti). Jos lääkeaineen edessä ei ole IMM-etuliitettä, on kyseinen lääkeaine annosteltu yleishoitona.

Amo = amoksisilliini, Ampi = ampisilliini, DHS = dihydrostreptomysiini, Kana = kanamysiini, Kefa = kefaleksiini, Keft = keftiofuuri, Kla = klavulaanihappo, Linko = linkomysiini, Neo = neomysiini, Novo = novobiossiini, Pen = bentsyylipenisilliini

Kliinisen *S. aureus* -utaretulehduksen paranemista lypsykauden mikrobilääkehoidolla ei tiettävästi ole koskaan verrattu hoitamattomiin kontroleihin. Piilevissä tapauksissa kontrolloituja tutkimuksia sen sijaan on tehty useita, ja Wilsonin ym. (1999) retrospektiivistä tutkimusta lukuun ottamatta mikrobilääkehoidolla on raportoitu hoitamattomia kontroleja tilastollisesti merkitsevästi parempi paranemisennuste

(Deluyker ym. 2005, Salat ym. 2008, Sandgren ym. 2008, van den Borne ym. 2010b). Piilevän *S. aureus* -utaretulehduksen paranemisennuste ilman mikrobilääkehoitoa on eri tutkimuksissa vaihdellut 0–43 %:n välillä. Useimmissa tutkimuksissa paranemisennuste ilman mikrobilääkehoitoa on ollut alle 7 % (Oliver ym. 2004, Salat ym. 2008, Duse ym. 2011) tai vaihdellut 0–33 %:n välillä riippuen lehmän iästä ja rodusta sekä infektion kestosta (Deluyker ym. 2005, Sandgren ym. 2008, van den Borne ym. 2010b). Muista tutkimuksesta poiketen eräässä suureen aineistoon perustuvassa retrospektiivisessä tutkimuksessa jopa 43 % hoitamattomista *S. aureus* -utaretulehduksista parani (Wilson ym. 1999). Kyseisessä tutkimuksessa utaretulehdustapaus kuitenkin määriteltiin löyhemmin kriteerein kuin useimmissa muissa tutkimuksissa, ja *S. aureuksen* lisäksi muillekin taudinaiheuttajille raportoitiin poikkeuksellisen korkeita spontaaniparanemisen ennusteita.

Kroonisen *S. aureus* -utaretulehduksen on jo pitkään tiedetty vastaavan huonosti mikrobilääkehoitoon. Käsin tunnustelemalla havaittavia kroonisia tulehdusmuutoksia pidetään vasta-aiheena hoidolle (Barkema ym. 2006). Infektion kestolla on havaittu paranemisennustetta huonontava vaikutus myös silloin kun tunnustelemalla ei havaita tulehdusmuutoksia (Owens ym. 1997, Sol ym. 1997, van den Borne ym. 2010b). Owensin ym. (1997) tutkimuksessa tulosten luotettavuutta heikensi se, että luonnollisten kroonisten infektioiden vertailuryhmänä käytettiin kokeellisesti aikaansaatuja infektoita. Solin ym. (1997) ja van den Bornen ym. (2010b) tutkimuksissa sekä uudet että pidempään kestäneet infektiot olivat kuitenkin luonnollisia. Infektion keston ja kroonisten tulehdusmuutosten lisäksi muita paranemisennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa taudinaiheuttajan herkkyys penisilliinille, lehmän ikä, lypsykauden vaihe, maidon solupitoisuus ennen hoitoa, sekä onko kyseessä etu- vai takaneljännes (Barkema ym. 2006).

Penisilliiniresistenttien *S. aureus* -kantojen aiheuttaman utaretulehduksen on useissa tutkimuksissa todettu paranevan penisilliiniherkkiä kantoja huonommin (Taulukko 2). Penisilliinherkkien kantojen aiheuttamissa tapauksissa paranemisennusteet ovat vaihdelleet välillä 34–73 %, ja penisilliiniresistenttien kantojen aiheuttamissa välillä 13–55 % (Taulukko 2). Tulosten luotettavuutta heikentää jonkin verran se, että ainoastaan yhdessä tilastollisesti merkitsevän eron havainneessa tutkimuksessa penisilliiniherkät

ja -resistentit tapaukset hoidettiin samoilla molempiin ryhmiin *in vitro* tehoavilla mikrobilääkeaineilla (Sol ym. 2000). Useimmissa tutkimuksissa penisilliiniherkät tapaukset on hoidettu penisilliinillä ja penisilliiniresistentit tapaukset jollakin penisillinaasia kestäväällä beetalaktaamilla (Ziv ja Storper 1985, Taponen ym. 2003b), tai kokonaan toiseen mikrobilääkeryhmään kuuluvalla lääkeaineella, kuten enrofloksasiinilla (Pyörälä ja Pyörälä 1998) tai spiramysiinillä (Pyörälä ja Pyörälä 1998, Taponen ym. 2003b). Kuitenkin myös niissä julkaisuissa, joissa penisilliiniresistenttien ja penisilliiniherkkien ryhmien välillä ei ole havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa, on trendi ollut samansuuntainen (Sol ym. 1997, van den Borne 2010b), eikä vastakkaisen suuntaisia tuloksia ole raportoitu. Penisilliiniresistenttien *S. aureusten* aiheuttamalle utaretulehdukselle on raportoitu huonoja paranemisennusteita myös sellaisissa tutkimuksissa, joissa on käytetty Suomessa suositeltua kloksasilliinihoitoa (Mustonen ym. 2009, Pyörälä ym. 2011).

Penisilliiniresistenttien *S. aureusten* paranemista mikrobilääkehoidolla ei ole koskaan verrattu varsinaisiin hoitamattomiin kontrolleihin, mutta eräässä suomalaisessa tutkimuksessa pääosa penisilliiniresistenteistä *S. aureus* -utaretulehduksista hoidettiin spiramysiinillä tai enrofloksasiinilla ja osa hoidettiin erehdyksessä bentsyylipenisilliinillä (Pyörälä ja Pyörälä 1998). Eroa paranemisennusteessa *in vitro* tehoavilla ja tehoamattomilla mikrobilääkeaineilla hoidettujen ryhmien välillä ei havaittu. Myös tuoreemmassa suomalaisessa tutkimuksessa saatiin vastaava tulos, kun pääosa penisilliiniresistenteistä tapauksista hoidettiin kloksasilliinilla ja pieni osa erehdyksessä bentsyylipenisilliinillä (Pyörälä ym. 2011). Syy penisilliiniresistenttien *S. aureus* -utaretulehdusten penisilliiniherkkiä huonompaan paranemiseen on toistaiseksi tuntematon. On arveltu, että penisilliiniresistenssiä säätelevät geenit saattavat sijaita patogeenisuusaarekkeissa, joissa resistenssigeenin lisäksi olisi myös muita virulenssitekijöitä koodaavia geenejä (Barkema ym. 2006).

Taulukko 2. Penisilliinierkkien ja penisilliiniresistenttien *S. aureus* -utaretulehdusten bakteriologiset paranemisennusteet lypsykauden mikrobilääkehoidolla.

Penisilliiniherkkä kanta		Penisilliiniresistentti kanta		
Mikrobilääkeaineet	Paranemis-ennuste	Mikrobilääkeaineet	Paranemis-ennuste	Lähde
Bentsyylipenisilliini Penetamaatti	49–69 %	Metisilliini Tametisilliini	24–49 %	Ziv ja Storper 1985*
Bentsyylipenisilliini +/- DHS	47–60 %	Ei tutkittu		Jarp ym. 1989
Useita	34 %	Useita	24 %	Sol ym. 1997
Bentsyylipenisilliini	41 %	Spiramysiini Enrofloksasiini	13–23 %	Pyörälä ja Pyörälä 1998*
Useita	59 %	Useita	41 %	Sol ym. 2000*
Bentsyylipenisilliini +/- neomysiini	72 %	Spiramysiini Amo-Klavu	33 %	Taponen ym. 2003b*
Ei tutkittu		Kloksasilliini +/- ampisilliini	29 %	Mustonen ym. 2009
Useita	54 %	Useita	52 %	van den Borne ym. 2010b
Bentsyylipenisilliini +/- penetamaatti	54–73 %	Ei tutkittu		Duse ym. 2011
Ei tutkittu		Kloksasilliini	26 %	Pyörälä ym. 2011

\* Todettiin tilastollisesti merkitsevä ero ( $p > 0,05$ ) penisilliiniherkkien ja penisilliiniresistenttien *S. aureus* -utaretulehdusten aiheuttamien tapausten välillä.

DHS = dihydrostreptomysiini, Amo-Klavu = amoksisilliini-klavulaanihappo

Yleishoidon ja paikallisen utareensisäisen mikrobilääkehoidon yhdistelmä näyttää toimivan *S. aureus* -utaretulehduksen hoidossa muita hoitotapoja paremmin. Syyksi parempaan tehoon on esitetty *S. aureuksen* invasiivisuutta, eli kykyä tunkeutua solujen sisään ja syvälle utarekudokseen (Morin 2009). Yhdistelmähoidon on todettu johtavan parempaan bakteriologiseen paranemiseen sekä pelkkään paikallishoittoon (Owens ym. 1988, Duse ym. 2011) että pelkkään yleishoittoon verrattuna (Taponen ym. 2003b). Norjalaisessa tutkimuksessa eroa hoitoryhmien välillä ei kuitenkaan havaittu, kun viiden päivän paikallishoittoon yhdistettiin joko yhden tai kolmen päivän yleishoito (Waage 1997). Pelkkää yleishoitoa käytettäessä heikon emäksisyytensä vuoksi tehokkaammin maitoon kulkeutuva penetamaatti saattaisi teoriassa toimia hapanta bentsyylipenisilliiniä paremmin (Ziv ja Storper 1985). Yksittäisessä tutkimuksessa penetamaatilla onkin saatu bentsyylipenisilliiniä parempia tuloksia piilevän *S. aureus* -

utaretulehduksen hoidossa (Ziv ja Storper 1985). Penetamaattihoidon tehoa ei kuitenkaan koskaan ole verrattu yleis- ja paikallishoidon yhdistelmään.

Yhdistelmähoidon muita hoitotapoja parempi teho *S. aureus* -utaretulehduksen hoidossa havaittiin ensimmäisen kerran 1980-luvun lopulla, jolloin Owens ym. (1988) totesivat merkitsevästi paremman bakteriologisen paranemisen ennusteen piilevässä *S. aureus* -utaretulehduksessa lehmillä, jotka hoidettiin yleishoitona annostellun bentsyylipenisilliinin ja paikallisen amoksisilliinin yhdistelmällä verrattuna pelkkään paikallishoittoon. Eläimet olivat hoitoon vastaamattomia yksilöitä aiemmasta kokeelliseen infektiioon perustuneesta hoitokokeesta, eikä *S. aureuksen* herkkyttä käytetyille lääkeaineille selvitetty. Uudemmissa luonnollisiin infektiioihin perustuviissa tutkimuksissa yhdistelmähoidon parempi teho pelkkään paikallis- tai yleishoittoon verrattuna on havaittu hoidettaessa penisilliiniherkkiä taudinaiheuttajia penisilliinillä piilevissä (Duse ym. 2011) ja kliinisissä tapauksissa (Taponen ym. 2003b). Taponen ym. (2003b) tutkimuksessa vertailu ei tapahtunut puhtaasti yleishoidon ja yhdistelmähoidon välillä, vaan myös käytetyissä mikrobilääkeaineissa oli eroa ryhmien välillä. Yhdistelmähoidolla hoidettujen ryhmä sai utareensisäisesti bentsyylipenisilliinin lisäksi neomysiiniä. Tutkimusasetelmien eroista huolimatta uudempien tutkimusten paranemisennusteet penisilliiniherkissä tapauksissa ovat lähellä toisiaan: yhdistelmähoidolla 73–76 % ja pelkällä paikallis- tai yleishoidolla 54–56 % (Duse ym. 2011, Taponen ym. 2003b).

*S. aureus* -utaretulehduksen hoitopäätöksen tueksi ja sopivan hoitomuodon valitsemiseksi on pyritty kehittämään hoidon taloudellisia vaikutuksia käsitteleviä malleja. Swinkels ym. (2005a) arvioivat tapauskohtaisesti piilevän *S. aureus* -utaretulehduksen mikrobilääkehoidon ja hoitamatta jättämisen keskinäistä paremmuutta ottaen huomioon tunnettuja paranemisennusteeseen vaikuttavia tekijöitä. Laskelmien mukaan lypsykauden mikrobilääkehoito voisi olla taloudellisesti kannattavaa paranemisennusteen ollessa hyvä, yleensä kuitenkin vain korkean tartuntariskin vallitessa. Steeneveldin ym. (2011) ja Halasan ym. (2012) julkaisut puolestaan vertailivat kliinisen utaretulehduksen erilaisten mikrobilääkehoitojen kustannuksia karjatasolla. Toisin kuin Swinkelsin ym. (2005a) tutkimuksessa, tapauskohtaisia paranemisennusteita ei otettu huomioon vaan periaatteena oli

kaikkien *S. aureus* -tapauksen hoitaminen tietyllä menetelmällä. Steeneveldin ym. (2011) laskelmien mukaan lyhyt mikrobilääkehoito oli kaikissa tapauksissa pitkää mikrobilääkehoitoa taloudellisesti parempi vaihtoehto, kun taas Halasan (2012) tutkimuksessa tartuntariskin suuruus karjassa vaikutti oleellisesti lyhyen ja pitkän mikrobilääkehoidon keskinäiseen paremmuuteen. Halasan ym. (2012) mallissa lyhyt mikrobilääkehoito oli pidennettyä hoitoa taloudellisempi vaihtoehto matalan tartuntariskin vallitessa, kun taas erittäin tartunta-alttiissa karjassa tilanne oli päinvastainen.

### 2.1.2 Koagulaasinegatiiviset stafylokokit

KNS:t ovat ryhmä erilaisia stafylokokkeja, joista on tullut yleisin utaretulehdusnäytteistä eristetty bakteeri monissa maissa (Supré ym. 2011). Suomessa KNS:ien neljänneskohtainen esiintyvyys on noussut 11 %:sta 17 %:iin vuodesta 1995 vuoteen 2001 mennessä, ja KNS:ien osuus kaikista taudinaiheuttajista on 50 % (Pitkälä ym. 2004). KNS:t aiheuttavat useimmiten piileviä tai lieviä utaretulehduksia, ja nostavat maidon solupitoisuutta vain vähän, mutta ne voivat aiheuttaa myös voimakkaampia paikallis- ja yleisoireita (Pyörälä ja Taponen 2009). KNS:t aiheuttivat 18 % kliinisistä utaretulehduksista Suomessa vuosina 2004–2005 (Koivula ym. 2007).

Utaretulehdusta aiheuttavia KNS:ja tunnetaan yli kymmenen eri lajia, joista suomalaisissa aineistoissa yleisimpiä ovat olleet *S. simulans* ja *S. chromogenes* (Taponen ym. 2006). Näiden lisäksi myös *S. epidermidis*, *S. xylosus* ja *S. haemolyticus* ovat tavallisia löydöksiä (Thorberg ym. 2009, Supré ym. 2011). Lajien välillä on havaittu joitakin eroja esiintymisessä ensikoilla tai useamman kerran poikineilla lehmillä (Taponen ym. 2006, Thorberg ym. 2009), esiintymisessä ympäristössä (Piessens ym. 2011) sekä taudinaiheuttajan kyvyssä säilyä utareessa (Thorberg ym. 2009, Supré ym. 2011). Käytännön utaretulehdusdiagnostiikassa KNS-lajeja ei kuitenkaan erotella toisistaan (Ruegg 2009).

KNS-utaretulehduksessa spontaanin paranemisen todennäköisyys on melko suuri. Useimmissa tutkimuksissa noin puolet hoitamattomista tapauksista on parantunut (Taulukko 3), mutta myös huonompia ennusteita on raportoitu (Timms ja Shultz 1987, Salat ym. 2008). Vaikka spontaaniparanemisen on yleistä, voi osassa tapauksista

taudinaiheuttaja säilyä utareessa pitkäänkin (Supré ym. 2011). Hyvän spontaaniparanemisen lisäksi KNS-utaretulehdus näyttäisi vastaavan hyvin mikrobilääkehoitoon. Raportoidut paranemisennusteet ovat yleisesti olleet hyviä, noin 60–90 % (Taulukko 3). Lisäksi lähes kaikissa hoitokokeissa, joissa on ollut mukana hoitamaton kontrolliryhmä, on todettu tilastollisesti merkitsevä ero tai vähintäänkin selvä suuntaus hoidettujen tapausten parempaan bakteriologiseen paranemiseen (Taulukko 3). Poikkeuksellisen huonoja ennusteita on raportoitu kahden päivän utareensisäisillä pirlimysiini- ja kefalosporiinihoidoilla (Cattell ym. 2001, Bradley ja Green 2009). Infektion kestolla ei yksittäisen tutkimuksen tulosten perusteella näyttäisi olevan ainakaan yhtä selvää vaikutusta paranemiseen kuin *S. aureuksen* aiheuttamassa utaretulehduksessa (van den Borne ym. 2010b). Toisin kuin *S. aureus* -utaretulehduksessa, myöskään hoidon pidentämisellä ei ole havaittu vaikutusta paranemiseen. Viiden tai kahdeksan vuorokauden hoidoilla ei ole vertailevissa tutkimuksissa saavutettu etua kahden vuorokauden hoitoihin verrattuna (Oliver ym. 2004, Deluyker ym. 2005), eivätkä kolmen, neljän tai viiden päivän hoitojen paranemisennusteet ole eronneet toisistaan (Taponen 2006).

Penisilliiniresistenssin vaikutuksesta KNS-utaretulehduksen paranemiseen on olemassa vain niukasti tutkittua tietoa. Aihetta on toistaiseksi tutkittu kahdessa julkaisussa (Pyörälä ja Pyörälä 1998, Taponen ym. 2006), joissa kuitenkin penisilliiniresistenttien tapausten määrä on ollut vähäinen eivätkä tulokset ole olleet tilastollisesti merkitseviä. Lisäksi Pyörälän ja Pyörälän (1998) retrospektiivisessä tutkimuksessa penisilliiniresistentit ja penisilliiniherkät tapaukset hoidettiin kokonaan eri mikrobilääkeryhmään kuuluvilla lääkeaineilla. Useimmissa hoitokokeissa KNS:ien mikrobilääkeherkkyyttä ei ole lainkaan määritetty (McDougall ym. 1998, Wilson ym. 1999, Oliver ym. 2004, Deluyker ym. 2005, Salat ym. 2008, van den Borne ym. 2010b) tai tutkimuksessa on keskitytty ainoastaan penisilliiniherkkiin tapauksiin (Taponen ym. 2003a). Tällä hetkellä ainoiden saatavilla olevien penisilliiniherkkien ja penisilliiniresistenttien KNS-utaretulehdusten paranemista vertaavien tutkimusten perusteella näyttää siltä, että penisilliiniresistenssi mahdollisesti heikentää KNS-utaretulehduksen paranemisennustetta jonkin verran, mutta ei välttämättä yhtä voimakkaasti kuin *S. aureuksen* aiheuttamissa tapauksissa (Pyörälä ja Pyörälä 1998,

Taponen ym. 2006). Suomalaisissa tutkimuksissa penisilliiniherkistä tapauksista on parantunut 79–88 % kun taas penisilliiniresistenteistä ainoastaan 58–67 % (Pyörälä ja Pyörälä 1998, Taponen ym. 2006).

Taulukko 3. KNS-utaretulehduksen bakteriologinen paraneminen lypsykauden mikrobilääkehoidolla ja ilman hoitoa.

Mikrobilääkeaineet ja hoitojen kesto	Paraneminen hoidetuilla	Paraneminen ilman hoitoa	Lähde
Ei tutkittu		16 % (21/135)	Timms ja Shultz 1987
IMMPen-Novo 2 vrk	71 % (15/21)	Ei tutkittu	Owens ym. 1997
Penetamaatti 2 vrk	76% (37/49)	65 % (20/31)	McDougall 1998
IMMPen-DHS 1,5 vrk			
Pen 3–5 vrk	76 % (59/78)	Ei tutkittu	Pyörälä ja Pyörälä 1998
Spiramysiini 3–5 vrk			
Useita	81 % (112/139)	72 % (1450/2011)	Wilson ym. 1999
Pirlimysiini 2 vrk	42 % (5/12)	45 % (10/22)	Cattell ym. 2001
IMMLinko-Neo 1,5 vrk	90 % (26/29)	Ei tutkittu	McDougall 2003
IMMPen-DHS 1,5 vrk			
IMMPen 4 vrk	79 % (22/28)	Ei tutkittu	Taponen ym. 2003a
IMMPen-Neo 4 vrk			
IMMKeft 2, 3 tai 8 vrk	70 % (21/30)	MV (1/3)	Oliver ym. 2004*
IMMPen-Neo 3–5 vrk	86 % (67/78)	46 % (25/55)	Taponen ym. 2006*
IMMAmpi-Klo 3–5 vrk			
IMMKlo 3–5 vrk			
Penetamaatti 2 vrk	63 % (17/27)	17 % (3/18)	Salat ym. 2008*
IMMKefa-Kana 2 vrk	44 % (35/80)	Ei tutkittu	Bradley ja Green 2009
IMMKefkinomi 1,5 vrk			
IMMKefo 2 vrk			
Ei tutkittu		52 % (130/271)	Thorberg ym. 2009
Useita	77 % (88/115)	32 % (89/281)	van den Borne ym. 2010b*
Ei tutkittu		55 % (37/67)	Supré ym. 2011

\* Todettiin tilastollisesti merkitsevä ero ( $p > 0,05$ ) hoitamattomien ja vähintään yhden mikrobilääkkeellä hoidetun ryhmän välillä.

MV = Tapausten määrä kyseisessä ryhmässä on vähäinen (alle kymmenen), eikä parantuneiden prosentuaalista osuutta ilmoiteta taulukossa.

IMM = Lääkeaine annosteltu utareensisäisesti (intramammaarisesti). Jos lääkeaineen edessä ei ole IMM-etuliitettä, on kyseinen lääkeaine annosteltu yleishoitona.

Ampi = ampisilliini, DHS = dihydrostreptomysiini, Kana = kanamysiini, Kefa = kefaleksiini, Kefo = kefoperatsoni, Keft = keftiofuuri, Klo = kloksasilliini, Linko = linkomysiini, Neo = neomysiini, Novo = novobiosiini, Pen = bentsyylipenisilliini



KNS-utaretulehduksen hoidon taloudellisista vaikutuksista on olemassa yksittäinen julkaisu, jonka arvion mukaan piilevän KNS-utaretulehduksen hoitaminen lypsykaudella ei normaalitilanteessa ole kannattavaa (Bexiga ym. 2011). Bexigan ym. (2011) esittämässä mallissa hoitamisella saavutettiin hyötyä ainoastaan siinä tapauksessa, että infektoituneet eläimet levittivät uusia tartuntoja erityisen runsaasti tai hoidolla saavutettiin parempi luokka maidon laatuinnottelujärjestelmässä.

## 2.2 Streptokokit

Utaretulehdusta aiheuttavat streptokokit ovat joukko Gram-positiivisia bakteereja, joiden ominaisuudet taudinaiheuttajina vaihtelevat muun muassa tarttuvuuden, oireiden voimakkuuden, mikrobilääkeherkkyyden ja paranemisennusteen osalta. Erotuksena herkästi tarttuvasta *S. agalactiaesta* kutsutaan *S. dysgalactiaeta*, *S. uberista* ja eräitä harvinaisempia streptokokkilajeja ympäristöperäisiksi streptokokeiksi (Smith ja Hogan 1993). Ympäristöperäisiä streptokokeja esiintyy yleisesti lehmiä ulosteissa ja kaikkialla navettaympäristössä, ja ne aiheuttavat tavallisesti vain yksittäisiä utaretulehduksia (Smith ja Hogan 1993).

Ympäristöperäisiksi streptokokeiksi lasketaan usein myös streptokokkien lähisukulaiset *Enterococcus faecalis* ja *Enterococcus faecium* (Watts 1988). Toisin kuin *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* ja *S. uberis* ovat enterokokit yleensä vastustuskykyisiä lähes kaikille yleisesti käytetyille mikrobilääkeaineille (Rossitto ym. 2002, Pitkälä ym. 2004). Tutkittua tietoa enterokokkiutaretulehduksen paranemisennusteesta mikrobilääkehoidolla tai ilman hoitoa ei tiettävästi ole olemassa. Yleisempien streptokokkilajien paranemisennusteita käsitellään tarkemmin seuraavissa kappaleissa.

### 2.2.1 *Streptococcus agalactiae*

*S. agalactiae* on herkästi tarttuva utaretulehduksen aiheuttaja, joka aiheuttaa tavallisesti pitkäkestoisia, piileviä utaretulehduksia (Keefe 1997). Taudinkuvalle on tyypillistä, että ajoittain esiintyy myös lieväoireisia kliinisiä jaksoja, mutta yleisoireet ovat harvinaisia (Keefe 1997). Lypsylehmille tautia aiheuttavan *S. agalactiaen* pääasiallinen reservoaari on utare, ja tartunnat tapahtuvat pääasiassa lypsytapahtuman välityksellä (Keefe 1997). *S. agalactiae* aiheuttaa nautojen lisäksi

infektioita myös ihmisille (Richards ym. 2011). Aikuisille ihmisille infektio on useimmiten oireeton, mutta vastasyntyneille bakteeri voi aiheuttaa hengenvaarallisia yleisinfektioita (Richards ym. 2011). Ihmisistä ja naudoista eristettyjen *S. agalactiae* -kantojen välillä on kuitenkin havaittu eroja sekä biokemiallisissa että geneettisissä testeissä, ja eri isäntälajien infektioita pidetäänkin pääasiassa eri *S. agalactiae* -kantojen aiheuttamina (Richards ym. 2011).

*S. agalactiae* -utaretulehdus aiheuttaa huomattavia taloudellisia tappioita, koska se nostaa solumäärää voimakkaasti, heikentää maidon ja maitotuotteiden laatua sekä vähentää maidontuotantoa (Keefe 1997). Jos tarttuvan utaretulehduksen torjunta karjassa on puutteellista, *S. agalactiae* -infektio voi levitä karjassa nopeasti ja aiheuttaa karjaongelman (Keefe 1997). 1990-luvulla julkaistun katsausartikkelin (Keefe 1997) mukaan tiloilla, joilla tankkimaidon solumäärä on ollut yli 700 000, on *S. agalactiae* esiintyvyys yleensä ollut korkea. Infektoituneissa karjoissa myös tankkimaidon kokonaisbakteeripitoisuus on usein noussut (Keefe 1997). Suomessa *S. agalactiae* oli 1950-luvulla yleisin utaretulehdusten aiheuttaja, mutta hävisi vastustuksen seurauksena 1980-luvulle tultaessa lähes täysin (Kulkas ja Lyhs 2013). *S. agalactiae* esiintyvyys vuonna 2001 oli vain 0,02 % utareneljänneksistä (Pitkälä ym. 2004). Uudempia kartoituksia *S. agalactiae* esiintymisestä Suomessa ei ole tehty, mutta sen aiheuttamien ongelmien pelätään karjakoon kasvun ja automaattisten lypsyjärjestelmien yleistymisen myötä mahdollisesti lisääntyvän (Kulkas ja Lyhs 2013).

*S. agalactiae* -utaretulehduksen paranemisennuste lyhyellä utareensisäisellä mikrobilääkehoidolla on hyvä, ja monet mikrobilääkeaineet tehoavat kyseiseen taudinaiheuttajaan (Keefe 1997). *S. agalactiae* -kannat ovat lähes poikkeuksetta herkkiä penisilliinille, mutta jonkin verran resistenssiä esiintyy aminoglykosideille, trimetopriimi-sulfonamideille, tetrasykliineille sekä makrolideille ja linkosamideille (Keefe 1997, Erskine ym. 2003). Lehmän ikä ja maidon solumäärä ennen hoitoa vaikuttavat paranemisennusteeseen (Weaver ym. 1986). Keefen (1997) katsausartikkelin mukaan *S. agalactiae* -utaretulehdukselle on lypsykauden mikrobilääkehoidoilla raportoitu 84–100 % paranemisennusteita, mutta spontaaniparaneminen sen sijaan on hyvin harvinaista. Keefen (1997) kirjallisuuskatsauksen tuloksia vastaavasti van den Borne ym. (2010b) raportoivat

lypsykauden mikrobilääkehoidolla 100 % bakteriologisen paranemisen, kun taas hoitamattomista tapauksista ainoastaan 6 % parani. Eräessä uudemmassa tutkimuksessa, jossa maitonäytteet tutkittiin perinteisen bakteeriviljelyn sijaan PCR-menetelmällä, *S. agalactiae* -utaretulehduksen bakteriologinen paranemisennuste oli viiden päivän penisilliinihoidolla poikkeuksellisesti vain 71 % (Kalmus ym. 2014).

*S. agalactiae* on ainoa taudinaiheuttaja, jonka osalta ollaan yksimielisiä siitä, että piilevän utaretulehduksen hoitaminen lypsykaudella on taloudellisesti kannattavaa (Barlow 2011). Koska *S. agalactiae*en pääasiallinen reservoaari on utare, ja paranemisennuste mikrobilääkehoidolla on hyvä, on *S. agalactiae* mahdollista hävittää karjasta kokonaankin (Keefe 1997, Erskine ym. 2003). Ongelmakarjoissa erilaisten eradikointiohjelmien on todettu olevan myös taloudellisesti kannattavia (Keefe 1997). Koska hoitotulos ei yleensä ole sataprosenttinen, on eradikointiohjelmissä hoidon teho aina kontrolloitava, ja infektoituneiden eläinten hoidon lisäksi on syytä käyttää myös muita tarttuvan utaretulehduksen torjuntamenetelmiä (Erskine ym. 2003). Muussa tapauksessa parantumatta jääneet eläimet voivat nopeasti levittää infektion karjaan uudelleen (Erskine ym. 2003).

*S. agalactiae* -infektiostatus pidempiaikaiseen seurantaan esimerkiksi eradikointiohjelman suorittaneilla tiloilla suositellaan tankkimaitonäytteiden tutkimista PCR-menetelmällä. 1990-luvulla ongelmana oli tankkimaitonäytteestä tehtävän bakteeriviljelyn heikohko sensitiivisyys (Keefe 1997), mutta nykyään yleisesti käytössä olevan PCR-testin perinteistä viljelymenetelmää suurempi sensitiivisyys on parantanut tankkimaitonäytteiden käyttökelpoisuutta karjan infektiivapauden osoittamisessa (Katholm ym. 2012).

### 2.2.2 Ympäristöperäiset streptokokit

*S. uberis* ja *S. dysgalactiae* ovat merkittäviä utaretulehduksen aiheuttajia, jotka aiheuttavat sekä piileviä että kliinisiä utaretulehduksia ja nostavat maidon solupitoisuutta voimakkaasti (Smith ja Hogan 1993). Vakavia yleisoireita ympäristöeräiset streptokokit aiheuttavat kuitenkin vain harvoin (Smith ja Hogan 1993). Suomalaisessa aineistossa vuosilta 2004–2005 *S. uberis* aiheutti 15 % ja *S. dysgalactiae* 10 % kliinisistä utaretulehduksista (Koivula ym. 2007). Vaikka *S.*

*dysgalactiaeta* ja *S. uberista* kutsutaan ympäristöperäisiksi streptokokeiksi, myös tarttuva leviämistapa on näillä taudinaiheuttajilla mahdollinen. Luokittelu ympäristöperäisiin ja tarttuviin taudinaiheuttajiin vaihtelee kirjoittajien välillä. On varsin tavallista, että *S. dysgalactiae* lasketaan tarttuvaksi taudinaiheuttajaksi (Fox ja Gay 1993, Zadoks ym. 2011), mutta on kuvattu myös *S. uberis* -taudinpurkauksia, joissa taudinaiheuttaja näyttäisi tarttuneen lehmästä lehmään (Zadoks ym. 2001). Tarttuvan utaretulehduksen torjuntaan käytetyt menetelmät vähentävät jonkin verran ympäristöperäisten streptokokkien esiintymistä (Zadoks ym. 2001), mutta ympäristöperäiset streptokokit voivat olla tilalla ongelma, vaikka tarttuvut utaretulehdukset olisivat hyvin hallinnassa (Smith ja Hogan 1993).

*S. uberiksen* aiheuttama utaretulehdus näyttäisi vastaavan mikrobilääkehoitoon jonkin verran *S. dysgalactiae* aiheuttamaa utaretulehdusta huonommin (Taulukko 4). *S. dysgalactiae* aiheuttamassa utaretulehduksessa vaste mikrobilääkehoitoon vaikuttaa yleisesti ottaen hyvältä, kun taas *S. uberis* -utaretulehduksessa paranemisennusteet vaihtelevat suuresti tutkimusten välillä. (Taulukko 4). Penisilliiniresistenssiä ei näytä esiintyvän kummallakaan lajilla (Pitkälä ym. 2004, Hendriksen ym. 2008). Tietävästi yhdessäkään tutkimuksessa ei ole havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa bakteriologisessa paranemisessa *S. uberiksen* ja *S. dysgalactiae* välillä, ja on mahdollista että *S. uberis* -utaretulehduksen *S. dysgalactiae* -utaretulehdusta suurempi vaihtelu paranemisennusteissa voi todellisten erojen lisäksi johtua *S. uberista* koskevien tutkimusten suuremmasta määrästä. Tästä huolimatta *S. uberis* -utaretulehduksen huonompi vaste mikrobilääkehoitoon vaikuttaa todelliselta, koska huonompaan paranemiseen viittaava selvä suuntaus on havaittavissa useissa tutkimuksissa (Taulukko 4.), eikä vastakkaisen suuntaisia tuloksia kahden tutkimuksen lievää trendiä (McDougall 1998, Taponen ym. 2003a) lukuun ottamatta ole raportoitu.

Taulukko 4. Bakteriologinen paraneminen lypsykauden mikrobilääkehoidolla *S. uberiksen* ja *S. dysgalactiae*n aiheuttamassa utaretulehduksessa.

Mikrobilääkeaineet ja hoitojen kesto		Parantuneet <i>S. uberis</i>	Parantuneet <i>S. dysgalactiae</i>	Lähde
Pen <sub>1</sub>	3–5 vrk	62 % (37/60)	66 % (35/53)	Funke 1982
IMMPen-Novo	2 vrk	91 % (20/22)	90 % (18/20)	Owens ym. 1997
Penetamaatti	2 vrk	83 % (268/323)	MV (6/8)	McDougall 1998
IMMPen-DHS	1,5 vrk			
Pen	3–5 vrk	62 % (32/52)	69 % (46/67)	Pyörälä ja Pyörälä 1998
Spiramysiini	3–5 vrk			
IMMPirlimysiini	2 vrk	70 % (28/40)	Ei tutkittu	Cattell ym. 2001 <sub>2</sub>
IMMLinko-Neo	1,5 vrk	74 % (64/86)	MV (3/4)	McDougall 2003
IMMPen-DHS	1,5 vrk			
IMMPen	4 vrk	87 % (40/46)	83 % (20/24)	Taponen ym. 2003a
IMMPen-Neo	4 vrk			
IMMKefu	1,5 vrk	78 % (39/50)	MV (1/2)	Wraight 2003
IMMKlo	6 vrk			
IMMKeft	2, 5 tai 8 vrk	44 % (8/18)	82 % (9/11)	Oliver ym. 2004
IMMAmo	1,5 tai 3 vrk	33 % (5/15)	Ei tutkittu	Roberson ym. 2004 <sub>2</sub>
Ei ilmoiteta		49 % (119/245)	Ei tutkittu	Milne ym. 2005
Penetamaatti	3 vrk	56 % (9/16)	86 % (12/14) <sub>3</sub>	Salat ym. 2008
IMMKefa-Kana	2 vrk	67 % (107/160)	75 % (33/44)	Bradley ja Green 2009
IMMKefkinomi	1,5 vrk			
IMMKefo	2 vrk			
Ei ilmoiteta		65 % (15/23)	79 % (15/19)	van den Borne ym. 2010b
Pen	5 vrk	55 % (36/66)	68 % (13/19)	Kalmus ym. 1014
IMMPen	5 vrk			

1. Ensimmäisellä lääkityskerralla annettiin lisäksi yksi annos penisilliini-dihydrostreptomysiiniä utareensisäisesti.

2. Ympäristöperäiset streptokokit käsitellään yhtenä ryhmänä, mutta aineisto koostuu pääasiassa *S. uberiksista*.

3. *S. dysgalactiae*n lisäksi aineisto sisältää mahdollisesti myös muita ei-uberis-streptokokkeja.

MV = Tapausten määrä kyseisessä ryhmässä on vähäinen (alle kymmenen), eikä parantuneiden prosentuaalista osuutta ilmoiteta taulukossa.

IMM = Lääkeaine annosteltu utareensisäisesti (intramammaarisesti). Jos lääkeaineen edessä ei ole IMM-etuliitettä, on kyseinen lääkeaine annosteltu yleishoitona.

Amo = amoksisilliini, DHS = dihydrostreptomysiini, Kana = kanamysiini, Kefa = kefaleksiini, Kefo = kefoperatsoni, Keft = keftiofuuri, Kefu = kefuroksiimi, Klo = kloksasilliini, Linko = linkomysiini, Neo = neomysiini, Novo = novobiosiini, Pen = bentsyylipenisilliini

Bakteriologisen paranemisen ennusteeksi lypsykauden mikrobilääkehoidolla on *S. dysgalactiae*lle raportoitu 66–90 % ja *S. uberikselle* 33–91 % (Taulukko 4). Useimmissa kontrolloiduissa hoitokokeissa mikrobilääkehoidolla on todettu merkitsevästi parempi paranemisennuste hoitamattomiin kontroleihin verrattuna *S. dysgalactiae*n (Oliver ym. 2004, van den Borne ym. 2010b), *S. uberiksen* (Deluyker ym. 2005, van den Borne ym. 2010b) tai yleisesti ympäristöperäisten streptokokkien aiheuttamassa piilevässä utaretulehduksessa (Wilson ym. 1999, Cattell ym. 2001, St. Rose ym. 2003, Salat ym. 2008). Ympäristöperäisen streptokokkiutaretulehduksen paranemisennuste ilman mikrobilääkehoitoa vaihtelee tutkimusten välillä 0 %:sta (St. Rose 2003) aina noin 70 %:iin (McDougall 1998, Wilson 1999). Tavallisimmin *S. uberis* ja *S. dysgalactiae* - utaretulehdusten spontaaniparanemisen ennusteeksi on kuitenkin raportoitu 30–40 % (Cattell ym. 2001, Roberson ym. 2004, Salat ym. 2008, van den Borne ym. 2010b).

Ympäristöperäisten streptokokkien aiheuttaman kliinisen utaretulehduksen hoidosta on tähän mennessä julkaistu kolme kontrolloitua tutkimusta, joissa paranemista mikrobilääkehoidolla on verrattu erilaisilla tukihoidoilla hoidettuihin tapauksiin (Guterbock ym. 1993, Morin ym. 1998, Roberson ym. 2004) tai kokonaan hoitamattomiin kontroleihin (Roberson ym. 2004). Guterbock ym. (1993) eivät havainneet lievässä tai kohtalaisessa kliinisessä utaretulehduksessa utareensisäisillä amoksisilliini- tai kefapiriinihoidoilla hyödyllisiä vaikutuksia oksitosiinihoitoon verrattuna. Morinin ym. (1998) tutkimuksessa havaittiin mikrobilääkehoidolla yhdessä erilaisten tukihoidojen kanssa sekä bakteriologista että kliinistä paranemista edistävä vaikutus pelkkiin tukihoidoihin verrattuna. Tulosten luotettavuutta kuitenkin heikensi käytettyjen mikrobilääkeaineiden ja tukihoidojen vaihtaminen kesken hoitajakson (Morin ym. 1998). Robersonin ym. (2004) tutkimus on tietävästi ainoa Gram-positiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamaa kliinistä utaretulehdusta käsittelevä tutkimus, jossa on ollut mukana täysin hoitamattomia kontroleja. Tutkimus oli kuitenkin pilottiluonteinen ja sen aineisto oli pieni, eikä eroja hoitoryhmien välillä havaittu.

Hoidon jatkamisella tavanomaista pidemmäksi havaittiin ensimmäisen kerran paranemisennustetta parantava vaikutus 1980-luvun alussa. Tuolloin ruotsalainen Funke (1982) havaitsi viiden päivän penisilliiniyleishoidolla kolmen päivän hoitoa

paremman bakteriologisen paranemisen ennusteen sekä kliinisen että piilevän streptokokkiutaretulehduksen hoidossa. Bakterilajeittain tarkasteltuna ero oli tilastollisesti merkitsevä *S. uberiksen* aiheuttamassa kliinisessä utaretulehduksessa, mutta *S. dysgalactiaen* aiheuttamissa tapauksissa ero hoitojen välillä oli hyvin pieni. Myöhemmin Deluykerin ym. (2005) tutkimuksessa utareensisäisen pirlimysiinihoidon pidentäminen kahdesta vuorokaudesta kahdeksaan vuorokauteen paransi bakteriologisen paranemisen ennustetta sekä *S. uberiksen* että muiden streptokokkien aiheuttamassa piilevässä utaretulehduksessa. Schukkenin ym. (2013) tuoreessa tutkimuksessa viiden päivän utareensisäisellä hoidolla ei poikkeuksellisesti havaittu eroa yhden päivän hoitoon verrattuna. Kyseisessä tutkimuksessa hoidot kuitenkin erosivat pituuden lisäksi myös käytettyjen mikrobilääkeaineiden osalta (Schukken ym. 2013).

Hoidon taloudellista kannattavuutta käsittelevissä tutkimuksissa erilaisilla laskutavoilla on saatu hyvin erilaisia tuloksia streptokokkiutaretulehduksen hoidon kannattavuudesta. Swinkelsin ym. (2005b) laskelmien mukaan ympäristöperäisen streptokokkiutaretulehduksen lyhyt mikrobilääkehoito lypsykaudella olisi useimmissa tapauksissa kannattavaa, vaikka tartuntariski tilalla olisi alhainen. Steeneveld ym. (2007) sen sijaan arvioivat, että hoito tuottaisi useimmissa tapauksissa tappiota, ja olisi kannattavaa vain korkean tautipaineen vallitessa tai yksilöllisesti valittujen hyväennusteisten tapauksien kohdalla.

### 2.3 Koliformiset bakteerit

Koliformiset bakteerit ovat eräistä Gram-negatiivisista bakteereista käytetty yhteisnimitys, joihin luettavat bakteerilajit vaihtelevat hieman lähteestä riippuen. Yleisimpiä koliformisia utaretulehduksen aiheuttajia ovat *Escherichia coli* ja *Klebsiella* spp. ja harvinaisempia muun muassa *Enterobacter* spp. ja *Serratia* spp. (Smith ja Hogan 1993). Koliformiset bakteerit ovat tyypillisiä ympäristöperäisiä taudinaiheuttajia, joita esiintyy yleisesti lehmien ulosteissa ja kaikkialla navetta- ja ympäristössä (Smith ja Hogan 1993). Opportunistisina taudinaiheuttajina koliformiset bakteerit aiheuttavat yleensä vain yksittäisiä utaretulehduksia, mutta varsinkin *Klebsiellat* saattavat toisinaan levitä

myös tarttuvien taudinaiheuttajien tavoin ja aiheuttaa karjaongelmia (Munoz ym. 2007).

### 2.3.1 *Escherichia coli*

*E. coli* on yleisin koliformisista utaretulehduksen aiheuttajista, ja kyseistä ryhmää kutsutaan koliformisiksi juuri *E. colin* mukaan. Tyypillinen taudinkuva on kohtalainen tai vakava kliininen, ja *E.coli* onkin yleisin vakavan utaretulehduksen aiheuttaja monissa karjoissa (Erskine ym. 2002). Vuosina 2004–2005 *E. coli* aiheutti 6 % kliinisistä utaretulehduksista Suomessa (Koivula ym. 2007). Voimakasoireisten tapausten lisäksi *E. coli* aiheuttaa kuitenkin myös lievempiä ja piileviä utaretulehduksia (Smith ja Hogan 1993). Suomalaisilta kirjoittajilta on äskettäin julkaistu kirjallisuuskatsaus *E. coli* -utaretulehduksen hoidosta (Suojala ym. 2013).

*E. colin* kuten muidenkin koliformisten bakteerien aiheuttamassa utaretulehduksessa kliiniset oireet johtuvat pääosin endotoksiinista, joka käynnistää paikallisen tulehdusreaktion ja yleisoireet erilaisten tulehduksen välittäjäaineiden välityksellä (Burvenich ym. 2003). Ihmisillä Gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitamiseen mikrobilääkkeillä on liitetty riski endotoksiinien nopeasta vapautumisesta bakteerien kuollessa, jolloin hoito saattaa jopa pahentaa infektion oireita (Lepper ym. 2002). Lypsykarjan utaretulehduksen hoidossa vastaavaa ilmiötä ei kuitenkaan ole havaittu (Dosogne ym. 2002). *E. coli* -utaretulehduksessa oireiden voimakkuus riippuu ensisijaisesti lehmän oman immuunivasteen tehokkuudesta (Burvenich ym. 2003). Lypsykauden alussa valkosolujen toiminta on hidastunutta, mikä altistaa voimakkaammille oireille, ja vakava koliformisten bakteerien aiheuttama utaretulehdus onkin lypsykauden alussa lypsykauden loppua yleisempää (Burvenich ym. 2003). Vakavissa koliformisten bakteerien aiheuttamissa utaretulehdustapauksissa näyttää esiintyvän jonkin verran bakteremiaa, mikä saattaa osaltaan liittyä koliformiutaretulehdusten aiheuttamaan kuolleisuuteen (Wenz ym. 2001).

Spontaaniparanemisen osuus *E. coli* -utaretulehduksessa on yleensä korkea. Luonnollisissa infektioiden tapauksissa on raportoitu 53–100 % bakteriologisen paranemisen ennusteita hoitamattomille tapauksille (Taulukko 5). Korkeasta spontaaniparanemisesta johtuen mikrobilääkkeiden hyödyllisyys *E. coli* -



utaretulehduksen hoidossa on kyseenalaista (Suojala ym. 2013). Tilastollisesti merkitsevä ero bakteriologisessa paranemisessa mikrobilääkkeillä hoidetun ja hoitamattoman ryhmän välillä on havaittu ainoastaan kahdessa hoitokokeessa, joissa spontaaniparaneminen on ollut poikkeuksellisen alhaista (van den Borne ym. 2010b, Schukken ym. 2011). Schukkenin ym. (2011) poikkeuksellinen menettely laskea tutkimuksesta poituneet eläimet ei-parantuneiksi voi selittää osan alhaisesta spontaaniparantumisen ennusteesta. Hoitona Schukkenin ym. (2011) tutkimuksessa käytettiin paikallisesti annosteltua keftiofuuria, ja van den Bornen ym. (2010b) tutkimuksessa tarkemmin määrittelemätöntä paikallishoitoa. Useimmissa tutkimuksissa eroa hoidettujen ja hoitamattomien tapausten välillä ei ole havaittu (Guterbock ym. 1993, Pyörälä ja Pyörälä 1998, Roberson ym. 2004, Suojala ym. 2010).

Kliinisen *E. coli* -utaretulehduksen hoidossa mikrobilääkkeiden vaikutus on bakteriologisen paranemisen lisäksi kyseenalaista myös kliinisen paranemisen osalta (Suojala ym. 2013). Schukkenin ym. (2011) ei-vakavaa koliutaretulehdusta käsittelevässä tutkimuksessa paikallinen keftiofuuri edisti sekä bakteriologista että kliinistä paranemista. Myös Morin ym. (1998) havaitsivat kliinisessä koliformiutaretulehduksessa mikrobilääkehoidolla kliinistä paranemista edistävän vaikutuksen, mutta tässä tutkimuksessa vaikutusta bakteriologiseen paranemiseen ei havaittu. Kyseisen tutkimuksen aineistoon sisältyi *E. coli* -utaretulehdusten lisäksi muun muassa *Klebsiellojen* aiheuttamia tapauksia ja lievien utaretulehdusten lisäksi myös kohtalaisia ja vakavia tapauksia. Pääasiallisena hoitona tutkimuksessa käytettiin yleishoitona annostellun oksitetrazykliinin ja paikallisesti annostellun kefapiiriinin yhdistelmää, mutta käytettyjä mikrobilääkeaineita ja tukihaitoja vaihdeltiin jonkin verran tutkimuksen aikana (Morin ym. 1998). Edellä mainittujen tutkimusten lisäksi eräässä vakavista luonnollisista koliformiutaretulehduksista koostuvassa aineistossa (Erskine ym. 2002) yleishoitona annosteltu keftiofuuri vähensi kuoleman tai lopettamisen riskiä tilastollisesti merkitsevällä tavalla. Sen sijaan Guterbock ym. (1993), Roberson ym. (2004) tai Suojala ym. (2010) eivät havainneet paikallisilla amoksisilliini- tai kefapiiriinihoidoilla (Guterbock ym. 1993, Roberson ym. 2004) eikä yleishoitona annostellulla enrofloksasiinilla (Suojala ym. 2010) hyödyllisiä vaikutuksia kliinisen koliutaretulehduksen hoidossa. Eräässä luonnollisia kliinisiä infektioita

käsittelyssä tutkimuksissa on myös havaittu yhtä hyviä paranemistuloksia käytettäessä mikrobilääkeaineita, joille *E. coli* on luontaisesti resistentti, kuin *in vitro* tehoavilla lääkeaineilla (Jones ja Ward 1990, Pyörälä ja Pyörälä 1998).

Taulukko 5. *E. coli* -utaretulehduksen bakteriologinen paraneminen lypsykauden mikrobilääkehoidolla ja ilman hoitoa.

Mikrobilääkeaineet ja hoitojen kesto	Paraneminen hoidetuilla	Paraneminen ilman hoitoa	Lähde	
IMMAmo IMMKefapiriini	1,5 vrk 2 vrk	43 % (16/37)	58 % (15/26) <sub>1</sub>	Guterbock ym. 1993 <sub>2</sub>
Pen Enrofloksasiini	3–5 vrk 3–5 vrk	70 % (80/114)	71 % (25/35)	Pyörälä ja Pyörälä 1998
Ei tutkittu			86 % (75/87)	Wilson ym. 1999
IMMKefu IMMKloksasilliini	1,5 vrk 6 vrk	100 % (12/12)	Ei tutkittu	Wraight 2003
IMMAmo	1,5 tai 3 vrk	93 % (13/14)	MV (7/7)	Roberson ym. 2004
IMMKefa-Kana IMMKefkinomi IMMKefo	2 vrk 1,5 vrk 2 vrk	93 % (96/103)	Ei tutkittu	Bradley ja Green 2009
Enrofloksasiini	2 vrk	91 % (38/42)	87 % (33/38)	Suojala ym. 2010
Ei ilmoiteta		MV (6/6)	62 % (8/13)	van den Borne ym. 2010b*
IMMKeftiofuuri	5 vrk	86 % (25/29)	53 % (10/19)	Schukken ym. 2011*

\* Todettiin tilastollisesti merkitsevä ero ( $p > 0,05$ ) hoitamattomien ja vähintään yhden mikrobilääkkeellä hoidetun ryhmän välillä.

<sub>1</sub>. Kontrollitapaukset hoidettiin oksitosiinilla.

<sub>2</sub>. Koliformiset bakteerit käsitellään yhtenä ryhmänä, mutta aineisto koostuu pääasiassa *E. coli*stä.

MV = Tapausten määrä kyseisessä ryhmässä on vähäinen (alle kymmenen), eikä parantuneiden prosentuaalista osuutta ilmoiteta taulukossa.

IMM = Lääkeaine annosteltu utareensisäisesti (intramammaarisesti). Jos lääkeaineen edessä ei ole IMM-etuliitettä, on kyseinen lääkeaine annosteltu yleishoitona.

Amo = amoksisilliini, Kana = kanamysiini, Kefa = kefaleksiini, Kefo = kefoperatsoni, Kefu = kefuroksiimi, Klo = kloksasilliini, Pen = bentsyylipenisilliini

Uudessa lievää ja kohtalaista kliinistä utaretulehdusta käsittelevässä tutkimuksessa viiden päivän paikallishoito kolmannen polven kefalosporiinilla johti Gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamassa kliinisessä utaretulehduksessa merkitsevästi kontrolliryhmää parempaan bakteriologisen paranemisen ennusteeseen (Schukken

ym. 2013). Tässä tutkimuksessa käytettyjen hoitojen välillä ei kuitenkaan havaittu eroa kliinisessä paranemisessa. Varsinaisia hoitamattomia kontrolleja kyseisissä tutkimuksissa ei ollut, vaan viiden päivän keftiofuurihoitoa verrattiin yhden vuorokauden hoitoon ensimmäisen polven kefalosporiini kefapiriinillä.

Useimmat *E. coli* -utaretulehduksen mikrobilääkehoitoon liitetyt hyödylliset vaikutukset on luonnollisten infektioiden sijaan havaittu kokeellisiin infektioihin perustuvissa tutkimuksissa (Suojala ym. 2013). Kokeellisissa *E. coli* -infektioissa enrofloksasiini- ja danofloksasiiniyleishoidoilla on havaittu paikallisoireita lieventävä vaikutus (Hoeben ym. 2000, Poutrel ym. 2008). Hoito on myös vähentänyt maidon bakteerimääriä ja nopeuttanut bakteerien eliminoitumista (Monfardini ym. 1999, Hoeben ym. 2000, Dosogne ym. 2002, Poutrel ym. 2008), sekä lisännyt maidontuotantoa (Rantala ym. 2002, Poutrel ym. 2008), mutta sillä ei ole ollut vaikutusta yleisoireisiin tai bakteriologisesti parantuneiden osuuteen (Monfardini ym. 1999, Hoeben ym. 2000, Dosogne ym. 2002, Poutrel ym. 2008,). Rantalan ym. (2002) tutkimuksessa eläinten kuolleisuus enrofloksasilliinilla hoidettujen ryhmässä oli hoitamattomia pienempi, mutta ryhmien koot olivat pienet eikä tulos ollut tilastollisesti merkitsevä. Shpigelin ym. (1997) tutkimuksessa paikallisesti annosteltu kefkinomi edisti bakteriologista paranemista ampisilliini-kloksasilliinihoitoon verrattuna. Samassa tutkimuksessa yleishoitona annosteltu kefkinomi edisti bakteriologista paranemista molempiin yllämainittuihin paikallishoitoihin verrattuna. Varsinaisia hoitamattomia kontrolleja tutkimuksessa ei kuitenkaan käytetty (Shpigel ym. 1997). Yleishoitona annostellulla trimetopriimi-sulfadiatsiinilla tai paikallisesti annostellulla kolistiinisulfaatilla (Pyörälä ym. 1994), kuten myöskään paikallisesti annostellulla gentamisiinilla ei ole todettu hyödyllisiä vaikutuksia kokeellisen *E. coli* -utaretulehduksen hoidossa (Erskine ym. 1992).

### 2.3.2 *Klebsiella* spp.

*Klebsiellat* ovat *E. colin* jälkeen yleisimpiä niin sanotuista koliformisista utaretulehduksen aiheuttajista (Smith ja Hogan 1993). Suomessa *Klebsiellojen* esiintymistä ei ole kartoitettu, mutta Ruotsissa *Klebsiella* spp. on eristetty 2,2 %:ssa kliinisistä utaretulehduksista vuosina 1994–1995 ja 4,2 %:ssa vuosina 2002–2003

(Persson-Waller ja Unnerstad 2004). Yleisimmät utaretulehdusta aiheuttavat lajit ovat *K. pneumoniae* ja *K. oxytoca* (Zadoks ja Schukken 2011). Yksittäisten utaretulehdustapausten lisäksi *Klebsiellat* aiheuttavat jonkin verran myös karjaongelmia (Tuiskunen 2006, Munoz ym. 2007). *Klebsiellat* kasvavat hyvin orgaanisissa kuivikemateriaaleissa kuten sahajauhoissa, ja Amerikan Yhdysvalloissa sahajauho onkin tästä syystä suurelta osin korvattu muilla kuivikemateriaaleilla kuten hiekalla (Zadoks ja Schukken 2011). *Klebsiella*-karjaongelmissa myös tarttuva leviämistapa on mahdollinen (Zadoks ja Schukken 2011). Eräässä amerikkalaisessa *Klebsiella*-karjaongelman selvityksessä (Munoz ym. 2007) taudinaiheuttajat genotyyppitettiin RAPD-PCR-menetelmällä (random amplified polymorphic DNA). Ensimmäisessä taudinpurkauksessa valtaosa tapauksista oli saman genotyypin aiheuttamia, viitaten tarttuvaan leviämistapaan (Munoz ym. 2007). Toisessa taudinpurkauksessa samalla tilalla aiheuttajakannat olivat vaihtelevia, mikä puolestaan viittaa ympäristöperäiseen altistumiseen (Munoz ym. 2007).

*Klebsiellojen* aiheuttamissa karjaongelmissa mukana on yleensä ollut myös muita taudinaiheuttajia, erityisesti *E. colia* (Tuiskunen ym. 2006, Munoz ym. 2007). Karjaongelmat on saatu hallintaan yhdistelmällä lypsykoneen välityksellä tapahtuvien tartuntojen torjuntaa, navettaympäristön hygienian parantamista, kliinisesti sairaiden eläinten hoitoa ja kroonikoiden poistoa (Tuiskunen ym. 2006, Munoz ym. 2007). Munoz`n ym. (2007) kuvaamissa tapauksissa mikrobilääkkeitä ei kuitenkaan käytetty, koska *Klebsiella*-utaretulehduksen katsottiin vastaavan huonosti mikrobilääkehoitoon.

*Klebsiellojen* aiheuttamassa utaretulehduksessa oireet ovat keskimäärin *E. coli* -utaretulehdusta vakavampia ja kuolleisuus suurempaa (Erskine ym. 2002). Tuiskunen ym. (2006) kuvaamassa suomalaisessa epidemiassa seitsemästä kliinisestä utaretulehduksesta kaikki olivat vakavia ja näistä kuudessa tapauksessa lehmä tai infektoitunut neljännes menetettiin. Voimakkaampien oireiden lisäksi *Klebsiella*-utaretulehdus näyttää myös kroonistuvan *E. coli* -utaretulehdusta useammin ja vastaavan lisäksi huonosti mikrobilääkehoitoon (Zadoks ja Schukken 2011). Julkaisut *Klebsiellojen* aiheuttaman utaretulehduksen bakteriologisesta paranemisennusteesta mikrobilääkehoidolla tai ilman hoitoa ovat kuitenkin harvinaisia ja tutkimusten tulokset ristiriitaisia (Taulukko 6). Eräässä tutkimuksessa (Erskine ym. 2002) yleishoito

keftiofuurilla näytti pienentävän kuoleman tai lopettamisen riskiä vakavassa *Klebsiella*-utaretulehduksessa, ja vaikutus oli myös tilastollisesti merkitsevä tarkasteltaessa koliformisia taudinaiheuttajia yhteensä. Ero hoidettujen ja hoitamattomien välillä ei kuitenkaan ollut merkitsevä jos *Klebsiellojen* ja *E. colin* aiheuttamia tapauksia tarkasteltiin erikseen.

Taulukko 6. Ei-vakavan *Klebsiella*-utaretulehduksen bakteriologinen paraneminen utareensisäisellä mikrobilääkehoidolla tai ilman hoitoa.

Kliininen status	Paraneminen mikrobilääkehoidolla	Paraneminen ilman mikrobilääkehoitoa	Lähde
Piilevä	Ei tutkittu	Ei lainkaan hoitoa	85 % Wilson ym. 1999
Lievä tai kohtalainen	IMMA 29 %	Ei lainkaan hoitoa	60 % Roberson ym. 2004
Lievä tai kohtalainen	IMMA + FMO 50 %	FMO	67 % Roberson ym. 2004
Lievä tai kohtalainen	IMMK 57 %	Ei lankaan hoitoa	19 % Schukken ym. 2011

IMMA: Utareensisäinen (intramammaarinen) amoksisilliini kolme kertaa 12 h välein.

FMO : Tihennetty lypsy

IMMK: Utareensisäinen (intramammaarinen) keftiofuuri kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan.

#### 2.4 *Trueperella pyogenes*

*T. pyogenes* aiheuttaa kesäutaretulehdukseksi tai anaerobi-aerobiutaretulehdukseksi kutsuttuja sekainfektioita yhdessä useiden eri taudinaiheuttajien kanssa (Pyörälä ym. 1992). Muita yleisimmin mukana olevia bakteereja ovat *Streptococcus dysgalactiae*, *Peptoniphilus indolicus*, *Bacteroides* spp. ja *Fusobacterium necrophorum* (Pyörälä ym. 1992). Kaikki kesäutaretulehduksen aiheuttajat ovat lähes poikkeuksetta herkkiä penisilliini- ja makrolidiryhmien mikrobilääkeaineille (Jousimies-Somer ym. 1996). Mädälle haiseva purulentti erite, kova turvonnut neljännes ja usein voimakkaat yleisoireet ovat kesäutaretulehduksen tyypillisiä ominaisuuksia (Pyörälä ym. 1992). Joskus *T. pyogenes* voi aiheuttaa utaretulehdusta myös yksinään, jolloin oireet ovat yleensä sekainfektioita lievemmat (Hillerton ja Bramley 1989).

Kesäutaretulehdusta esiintyy nimensä mukaisesti eniten laidunkauden aikana, ja se on yleisin hiehoilla ja ummessaolevilla lehmillä (Pyörälä ym. 1992) Kesäutaretulehdusta

tavataan kuitenkin myös sisäruokintakaudella ja myös lypsykauden aikana tulehdus on mahdollinen (Pyörälä ym. 1992). Kärpäsilä, erityisesti *Hydrotea irritans* -lajilla, arvellaan olevan merkitystä tartunnan levittäjinä kesäaikana (Chirico ym. 1997). Lypsykaudella *T. pyogenes* -sekainfektio liittyy usein vedinvaurioon (Pyörälä ym. 1992).

Tyypillisessä voimakkaammin oireilevassa kesäutaretulehduksessa tulehtuneen neljänneksen ennuste on erittäin huono (Pyörälä ym. 1992). Useimmiten lehmä selviää taudin akuutista vaiheesta, mutta tulehtunut neljännes on silti yleensä palautumattomasti tuhoutunut, ja lehmä jää usein taudinaiheuttajan krooniseksi kantajaksi (Pyörälä ym. 1992). Tästä huolimatta voimakkaammin oireilevien tapausten lääkitseminen mikrobilääkkeillä on yleinen käytäntö, ja ainakin teoriassa on mahdollista, että hoito lievittää taudin oireita tai ehkäisee infektion leviämistä muihin elimiin (Pyörälä ym. 2004). Tätä ei kuitenkaan koskaan ole osoitettu kliinisissä kokeissa. Mikrobilääkehoidon lisänä tai sen asemasta käytetään usein myös tihennettyä lypsyä tai vetimen amputaatiota edistämään tulehduseritteen poistumista utareesta (Pyörälä ym. 2004). Jos *T. pyogenes* aiheuttaa utaretulehdusta yksinään, ei kysymyksessä ole tyypillinen kesäutaretulehdus, ja tällöin paranemisennuste mikrobilääkehoidolla voi olla hyvä (Hillerton ja Bramley 1989).

### 3 POHDINTA

Päätettäessä utaretulehduksen hoitamisesta tai hoitamatta jättämisestä noudatetaan tavallisimmin käytäntöä, jossa kliiniset utaretulehdukset hoidetaan lypsykaudella, mutta piilevien utaretulehdusten hoito siirretään umpeenpanon yhteyteen. Tämä menettelytapa on ollut käytössä enemmän tai vähemmän sellaisenaan jo kymmeniä vuosia aina niin sanotun viiden kohdan menetelmän kehittämisestä asti (Neave ym. 1969). Tietämys piilevän tai kliinisen utaretulehduksen hoidon kannattavuudesta on mikrobilääkkeiden laajamittaiseen käyttöön nähden hämmästyttävän vähäistä. Piilevässä utaretulehduksessa hoidolla tiedetään useimmissa Gram-positiivisten bakteerien aiheuttamissa tapauksissa olevan paranemista edistävä vaikutus, mutta hoidon taloudellinen kannattavuus on edelleen epäselvää (Barlow 2011, Hogeveen ym. 2014). Kliinisessä utaretulehduksessa mikrobilääkehoidon vaikutus kliiniseen ja

bakteriologiseen paranemiseen tunnetaan huonosti kontrolloitujen tutkimusten vähäisen määrän vuoksi.

Jos utaretulehdus päätetään hoitaa mikrobilääkkeillä, on käytettävissä olevista mahdollisuuksista valittava kyseiseen tilanteeseen sopivin mikrobilääkeaine ja annostelutapa. Utare on mikrobilääkehoidon kannalta ongelmallinen ympäristö, sillä maito heikentää useiden mikrobilääkeaineiden kuten makrolidien, tetrasykliinien ja trimetopriimi-sulfonamidien tehoa (Fang ja Pyörälä 1996). Lisäksi maidon rasva ja kaseiini häiritsevät fagosyyttisten tulehdussolujen toimintaa (Paape ym. 2003). Utaretulehduksen hoidossa bakteriosidisiä lääkeaineita, kuten beetalaktaameja ja fluorokinoloneja pidetään yleensä bakteriostaattisia lääkeaineita suositeltavampina (Pyörälä ym. 2004, Suojala ym. 2013). Eri mikrobilääkeaineiden keskinäisestä paremmuudesta on kuitenkin olemassa vain niukasti vertaileviin hoitokokeisiin perustuvaa tietoa, ja lääkeaineen valinta onkin tehtävä suurelta osin teoreettisin perustein.

Suomalaisen mikrobilääkepolitiikan mukaista on käyttää ensisijaisesti kapeakirjoisia lääkeaineita, ja välttää laajakirjoisten mikrobilääkeaineiden ja lääkeaineyhdistelmien käyttöä (Evira 2009). Jos taudinaiheuttaja on herkkä penisilliinille, sairauden hoitoon ei tulisi käyttää muita beetalaktaameja tai laajakirjoisia mikrobilääkkeitä (Pyörälä ym. 2004, Evira 2009). Penisilliinin ja aminoglykosidien yhdistäminen oli aiemmin erittäin yleinen käytäntö utaretulehduksen hoidossa. Jo 1990-luvulla uusiseelantilaiset kirjoittajat (Whittem ja Hanlon 1997) kuitenkin totesivat, että käsitys penisilliinin ja aminoglykosidien synergistisestä vaikutuksesta perustui ainoastaan yksittäisten bakteerikantojen *in vitro* -tutkimuksiin. Myöhemmin käytäntö on osoittautunut hyödyttömäksi myös asiaa tutkineissa kliinisissä kokeissa (Ødegaard ja Sviland 2001, Taponen ym. 2003a). Laajakirjoisia kolmannen ja neljännen polven kefalosporiineja sekä fluorokinoloneja pidetään ihmiselle kriittisen tärkeinä mikrobilääkeaineryhminä, ja niiden käyttöä eläinten lääkinnässä onkin rajoitettu monissa maissa (EMA 2006, 2009). Esimerkiksi Amerikan Yhdysvalloissa ja Australiassa fluorokinolonien käyttö utaretulehduksen hoitoon on kielletty. Suomessa fluorokinoloneja voidaan käyttää koliformisten bakteerien aiheuttaman utaretulehduksen hoitoon, mutta kolmannen ja neljännen polven kefalosporiinien käyttö sen sijaan ei ole sallittua.

Yleishoidon ajateltiin pitkään olevan kliinisen utaretulehduksen hoidossa paikallishoitoa parempi vaihtoehto, koska utareensisäisesti annosteltuna lääkeaine jakautuu turvotuksen ja tulehduseritteiden vuoksi epätasaisesti (Ziv 1980). Myöhemmin yleishoidon paremmuutta on kuitenkin alettu kyseenalaistaa, eikä asiaa käsittelevissä tutkimuksissa eroa yleishoidon ja paikallishoidon välillä ole havaittu (McDougall 1998, Sandgren ym. 2008, Kalmus ym. 2014). 2000-luvun alussa julkaisemassaan katsausartikkelissa Erskine ym. (2003) päättelivät, että maitotilan infektioiden kuten *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* ja KNS:ien aiheuttamassa utaretulehduksessa utareensisäinen antotapa voisi olla yleishoitoa tehokkaampi. Utareensisäisen antotavan etuja yleishoitoon verrattuna ovat utareessa saavutettavat korkeammat lääkeainepitoisuudet, lääkeaineen vähäisempi kokonaiskulutus ja lehmän välttyminen injektioita aiheuttamilta kudonvaurioilta ja kivulta (Erskine ym. 2003). Jos hoidon tarkoituksena on bakteremian torjuminen, kuten vakavassa koliformisten bakteerien aiheuttamassa utaretulehduksessa tai kesäutaretulehduksessa, on luonnollisesti käytettävä yleishoitoa (Erskine ym. 2003). Lisäksi invasiivisilla taudinaiheuttajilla, kuten *S. aureuksella* ja mahdollisesti *S. uberiksella* kysymykseen voi tulla yleishoidon ja paikallishoidon yhdistäminen (Pyörälä ym. 2004, Morin ym. 2009).

Suomessa paikallishoito on jo pitkään ollut ensisijaisena suosituksena streptokokkien ja KNS:ien aiheuttaman utaretulehduksen hoidossa, ja yleishoitoa on suositeltu ainoastaan *S. aureuksen* aiheuttamien utaretulehdusten sekä vakavien koliformi- ja kesäutaretulehdusten hoitoon. Käytännön hoitotyötä tekevät eläinlääkärit eivät kuitenkaan näytä noudattavan suositusta kovin hyvin, sillä yleishoitojen määrä suhteessa edellä mainittujen taudinaiheuttajien esiintyvyyteen on korkea (Thomson ym. 2008). Vuosina 2004–2005 kliinisistä utaretulehduksista vain 18 % oli *S. aureuksen* aiheuttamia, ja *S. aureus*, koliformit ja *T. pyogenes* aiheuttivat yhteensäkin vain 27 % kliinisistä utaretulehduksista (Koivula ym. 2007). Samalla aikavälillä kliinisen utaretulehduksen hoidoista jopa 66 % tapahtui yleishoitoa tai yleishoidon ja paikallishoidon yhdistelmää käyttäen (Thomson ym. 2008).



### 3.1 Piilevän ja kliinisen utaretulehduksen hoito

Piilevän utaretulehduksen hoitaminen voi periaatteessa tuottaa taloudellista hyötyä parantuneen maidon laadun, lisääntyneen tuotannon ja bakteriologisesta paranemisesta seuraavan tartuntojen vähenemisen kautta (Barlow 2011). Välillisesti myös neljänneksen umpeuttamisen tai eläimen karjasta poistamisen riski voi vähentyä hoidon seurauksena (Barlow ym. 2011). Koska hoitamatta jätetty tai muutoin parantumaton piilevä utaretulehdus voi myöhemmin kehittyä kliiniseksi tai tartuntojen kautta aiheuttaa kliinisiä utaretulehduksia muille lehmille, voi piilevien utaretulehdusten hoitaminen lisätä myös eläinten hyvinvointia (Hogeveen ym. 2014). Mahdollisista hyödyistä huolimatta piilevien utaretulehdusten hoidon taloudellinen kannattavuus on edelleen kyseenalaista (Barlow 2011, Hogeveen ym. 2014) ja *S. agalactiae* onkin ainoa taudinaiheuttaja, jonka osalta kannattavuudesta ollaan yksimielisiä (Keefe 1997, Barlow 2011). Stafylokokkien ja ympäristöperäisten streptokokkien osalta piilevien utaretulehdusten järjestelmällinen hoito ei useimmissa asioissa arvioivissa julkaisuissa ole ollut kannattavaa, mutta eräissä tapauskohtaisesti valikoiduissa tilanteissa hoidolla on voitu saavuttaa taloudellista hyötyä (Swinkels ym. 2005a, Steeneveld ym. 2007, Bexiga ym. 2011). KNS-utaretulehduksessa taloudellisesti kannattavia hoitotilanteita esiintyy kuitenkin ilmeisesti harvoin (Bexiga ym. 2011). Toisaalta myös sellaisia taloudellisia malleja on esitetty, joissa järjestelmällinen kaikkien piilevien utaretulehdusten hoitaminen on osoittautunut taloudellisesti kannattavaksi (Swinkels ym. 2005b, van den Borne ym. 2010a). Hoidon kannattavuuden kyseenalaisuudesta huolimatta painetta piilevien utaretulehdusten hoitoon on olemassa muun muassa raakamaidon laatuhinnoittelujärjestelmistä johtuen. Myös tartuntojen vähentämiseksi toteutettavan lehmien ryhmittelyn hankaluus voi kannustaa karjanomistajia hoitamaan piileviä utaretulehduksia lypsykaudella (Barkema ym. 2006).

Kliinisen utaretulehduksen hoidon kannattavuuteen vaikuttaa bakteriologisen paranemisen ja maidon solumäärän lisäksi hoidon vaikutus maidon ulkonäön normalisoitumiseen ja maidontuotannon palautumiseen (Steeneveld ym. 2011). Taloudellisten näkökohtien lisäksi on otettava huomioon, että hoito voi olla tarpeellinen myös eläinsuojelullisista syistä utaretulehduksen lehmälle aiheuttaman

kärsimyksen vuoksi (Hogeveen ym. 2014). Osittain tästä syystä hoitamattomia kontrolleja sisältävät tutkimukset Gram-positiivisten bakteerien aiheuttaman kliinisen utaretulehduksen hoidosta ovat erittäin harvinaisia. Kliinisen utaretulehduksen hoitoa käsittelevissä taloudellisissa laskelmissakin oletuksena on ollut, että kaikki kliiniset utaretulehdukset hoidetaan joko lyhyellä tai pidennetyllä mikrobilääkehoidolla, eikä mahdollisuutta jättää lieväoireisia tai huonoennusteisia tapauksia hoitamatta ole huomioitu (Steeneveld ym. 2011, Halasa 2012). Gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamasta utaretulehduksesta kontrolloituja hoitokokeita on tehty jonkin verran Gram-positiivisten bakteerien aiheuttamia tapauksia enemmän, ja mikrobilääkehoidon hyödyllisyys on havaittu piilevien tapausten lisäksi kyseenalaiseksi myös kliinisissä tapauksissa (Suojala ym. 2013). Lisää kontrolloituja tutkimuksia olisi syytä tehdä myös Gram-positiivisten bakteerien aiheuttaman utaretulehduksen hoidosta ainakin lievien tapausten osalta. Jos lievää voimakkaampia tapauksia jätetään kliinisissä kokeissa ilman mikrobilääkehoitoa, on eläinten kivunlievityksestä joka tapauksessa huolehdittava tulehduskipulääkkeiden avulla.

### 3.2 *Staphylococcus aureus*

Suomalaisen suosituksen mukaan penisilliiniherkän *S. aureuksen* aiheuttama utaretulehdus hoidetaan ensisijaisesti penisilliinillä käyttäen viiden päivän pituista yleishoidon ja paikallishoidon yhdistelmää (Pyörälä ym. 2004, Evira 2009). Tällaisella hoidolla on myös saavutettu verrattain hyviä tuloksia kliinisissä hoitokokeissa (Taponen ym. 2003b, Duse ym. 2011). Suositus viiden päivän pituisesta hoidosta perustuu alun perin Funken (1982) tutkimukseen, jossa viiden päivän yleishoidolla havaittiin parempi teho verrattuna kolmen päivän hoitoon. Myöhemmin toiset tutkijat (Oliver ym. 2004, Deluyker ym. 2005) ovat havainneet pidennetyillä kahdeksan päivän hoidoilla lyhyitä kahden päivän hoitoja paremman ennusteen. Näissä tutkimuksissa mikrobilääkeaineena on kuitenkin käytetty pirlimysiiniä (Deluyker ym. 2005) ja keftiofuria (Oliver ym. 2004), eikä viittä päivää pidempiä penisilliinihoitoja ole koskaan verrattu lyhyempiin hoitoihin. Vaikka Suomessa saatavilla olevat bentsyylipenisilliiniprokaiinia sisältävät lääkevalmisteet onkin rekisteröity enintään kolmen tai viiden vuorokauden käyttöön, olisi myös viittä päivää pidempiä hoitoja tarpeellista tutkia.

Suomessa suositeltu paikallishoidon ja yleishoidon yhdistäminen ei ole valmisteyhteenvetojen mukaista, ja yhdistelmähoiton käytöstä onkin esitetty myös kriittisiä kannanottoja. Barkema ym. (2006) muistuttivat katsausartikkelissaan yhdistelmähoitojen mahdollisista vaikutuksista elintarvikkeiden mikrobilääkeainejäämiin. Riskiä lääkeainejäämien aiheuttamisesta elintarvikkeisiin voidaan kuitenkin Suomen oloissa pitää vähäisenä, sillä meijereiden vaatimuksesta jokaisen mikrobilääkkeillä hoidetun lehmän maito testataan ennen meijeriin lähettämistä testillä, joka havaitsee beetalaktaamijäämät tehokkaasti (Valio 2013). Lääkeaineiden vähäinen imeytyminen verenkiertoon utareensisäisen annostelun jälkeen tuskin lisää merkittävästi lihan mikrobilääkeainejäämien esiintymistä pelkkään yleishoitoon verrattuna.

Yhdistelmähoiton parempi teho pelkkään paikallishoitoon ja pelkkään yleishoitoon verrattuna näyttää tämän hetkisen tiedon valossa kohtalaisen varmalta. Eräissä yhdistelmähoiton tehoa käsittelevissä tutkimuksissa (Waage ym. 1997, Taponen ym. 2003b) tulosten luotettavuutta heikentävänä tekijänä on kuitenkin ollut bentsyylipenisilliinin lisäksi aminoglykosidia sisältävän paikallishoitovalmisteen käyttäminen (Waage ym. 1997, Taponen ym. 2003b). Vaikka penisilliinin ja aminoglykosidien yhdistämisellä ei yleensä katsota olevan hoidon tehoa lisäävää vaikutusta pelkkään penisilliiniin verrattuna (Whittem ja Hanlon 1997), on teoriassa mahdollista että yhdistelmähoitossa utareensisäisen valmisteen sisältämä dihydrostreptomysiini (Waage ym. 1997) tai neomysiini (Taponen ym. 2003b) on vaikuttanut tulokseen. Kun nykyään saatavilla on pelkästään bentsyylipenisilliiniä sisältävä utareensisäinen lääkevalmiste, olisi yhdistelmähoiton tehoa mahdollista tutkia entistä luotettavammin.

Yksittäisen 1980-luvulla julkaistun tutkimuksen (Ziv ja Storper 1985) perusteella näyttäisi siltä, että yleishoito penetamaatilla voisi olla pelkkänä yleishoitona annosteltua bentsyylipenisilliiniä tehokkaampi vaihtoehto *S. aureus* -utareetulehduksen hoidossa. Asian varmistamiseksi olisi kuitenkin tarpeellista tehdä lisää tutkimuksia. Myös pelkkänä yleishoitona annostellun penetamaatin ja penisilliiniyhdistelmähoiton keskinäisestä paremmuudesta olisi syytä tehdä vertailevia tutkimuksia, sillä on teoriassa mahdollista että penetamaatin bentsyylipenisilliiniä tehokkaammalla

kulkeutumisella maitoon saavutettaisiin *S. aureus* -utaretulehduksen hoidossa yleishoidon ja paikallishoidon yhdistämistä vastaava hyöty.

Penisilliiniresistentin *S. aureuksen* aiheuttamaa utaretulehdusta ei huonosta paranemisennusteesta johtuen suositella hoidettavaksi mikrobilääkkeillä (Evira 2009). Vaikuttaa siltä, että penisilliiniresistenttien *S. aureusten* huonompi vaste mikrobilääkehoitoon johtuu osittain bakteerin todellisesta kyvystä sietää mikrobilääkehoitoa penisilliiniherkkiä *S. aureuksia* paremmin. Osa tutkimuksissa havaituista eroista kuitenkin todennäköisesti johtuu siitä, että penisilliiniresistenttien tapauksen hoitoon käytettävissä olevat lääkeaineet ovat farmakologisesti penisilliiniä huonompia. Joka tapauksessa suositusta penisilliiniresistentin *S. aureus* -utaretulehduksen hoitamattajättämisestä voidaan pitää perusteltuna, eikä sitä ole syytä muuttaa, ellei uusia entistä paremmin toimivia hoitoja saada kehitettyä. Mahdollisen poikkeuksen suositukseen muodostavat vakavat kliiniset tapaukset, joissa oireiden lieventämiseksi annettu mikrobilääkehoito voi eläinsuojelullisista syistä tulla kysymykseen. Tutkittua tietoa mikrobilääkehoidon vaikutuksesta penisilliiniresistentin *S. aureus* -utaretulehduksen kliiniseen paranemiseen ei kuitenkaan ole olemassa.

### 3.3 Koagulaasinegatiiviset stafylokokit

KNS:t aiheuttavat tavallisesti vain piileviä tai lieviä kliinisiä utaretulehduksia, jotka voidaan vähäisen solumäärän nousun ja hyvän spontaaniparanemisen vuoksi usein jättää hoitamatta lypsykaudella (Taponen ym. 2006). Jos infektiio ei näytä paranevan itsestään, voidaan mikrobilääkehoito tarvittaessa aloittaa myöhemmin. Koska infektion kestolla ei KNS-utaretulehduksessa näytä olevan merkittävää vaikutusta paranemiseen (van den Borne ym. 2010b), ei hoidon viivästyttäminen heikentäne paranemisennustetta myöhemmässä vaiheessa.

Jos mikrobilääkehoitoon halutaan ryhtyä, tulisi suomalaisten suositusten mukaan penisilliiniherkkien KNS:ien aiheuttama utaretulehdus hoitaa ensisijaisesti penisilliinillä ja penisilliiniresistenttien KNS:ien aiheuttama kloksasilliinilla (Evira 2009). Kyseisillä lääkeaineilla on myös kliinisissä kokeissa saavutettu hyviä tuloksia (Taulukko 3), joskin penisilliiniresistenssin vaikutuksesta KNS-utaretulehduksen paranemiseen tarvittaisiin lisää tutkimuksia. Ensisijainen mikrobilääkkeen antotapa KNS-utaretulehduksessa on

paikallishoito (Evira 2009) ja ensisijainen hoidon kesto kolme vuorokautta (Pyörälä ym. 2004). Suositusta KNS-utaretulehduksen kolmen vuorokauden hoidosta voidaan pitää perusteltuna, koska Suomessa utaretulehduksen hoitoon käytettävät penisilliiniä sisältävät lääkevalmisteet on rekisteröity 3–5 vrk:n käyttöön, eikä hoidon pidentämisellä ei ole havaittu vaikutusta KNS-utaretulehduksen bakteriologiseen paranemiseen (Oliver ym. 2004, Deluyker ym. 2005, Taponen ym. 2006). Suositellun kolmen päivän hoidon tehoa ei kuitenkaan koskaan ole verrattu tätä lyhyempiin hoitoihin, vaikka myös lyhyemmillä hoidoilla on useissa tutkimuksissa saavutettu hyviä tuloksia (Taulukko 3.) Vertailevia tutkimuksia olisi syytä tehdä, sillä jos vaikkapa kahden vuorokauden hoito osoittautuisi kolmen vuorokauden hoidon kanssa yhtä tehokkaaksi, voitaisiin mikrobilääkkeiden käyttöä vähentää ja säästettäisiin varoaikojen vuoksi hukkaan menevää maitoa.

Hieman yllättäen ainoatakaan tutkimusta, jossa KNS-utaretulehdus olisi hoidettu täysin Suomessa käytössä olevien suositusten mukaisesti, ei ole olemassa. Eräässä tutkimuksessa (Salat ym. 2008) KNS-utaretulehdukset hoidettiin kolmen päivän penisilliinihoidolla (penetamaattihydrojodidi), mutta lääkeaineen antotapa oli suomalaisesta suosituksesta poiketen yleishoito, eikä herkkyyttä penisilliinille määritetty. Lähimpänä suosituksia lienee suomalainen tutkimus, jossa käytettiin penisilliiniherkkyyden mukaan kohdennettua utareensisäistä mikrobilääkitystä KNS-utaretulehduksen hoitoon (Taponen ym. 2006). Hoito kuitenkin poikkesi suosituksista siinä että penisilliiniherkkien tapauksien hoitoon käytettiin pelkän penisilliinin sijaan penisilliinin ja aminoglykosidin yhdistelmää, ja osa penisilliiniresistenteistä tapauksista hoidettiin pelkän kloksasilliinin sijaan kloksasilliinin ja ampicilliinin yhdistelmällä. Hoitojen kestot myös vaihtelivat kolmesta vuorokaudesta viiteen vuorokauteen. Koska KNS-utaretulehduksen paranemisennuste on eri tutkimuksissa ollut hyvä lähes kaikilla tutkituilla mikrobilääkehoidoilla, vaikuttaa epätodennäköiseltä että suomalaisten suositusten mukainen hoito ei olisi toimiva. Kuitenkin suositusten uskottavuudelle olisi hyväksi, että julkaistaisiin myös sellaisia tutkimuksia, joissa hoito olisi suositusten mukainen.

### 3.4 Ympäristöperäiset streptokokit

Streptokokkiutaretulehduksen hoitoon suositellaan Suomessa ensisijaisesti utareensisäistä penisilliinihoitoa (Evira 2009). *S. dysgalactiae* -utaretulehdusta huonomman paranemisennusteen vuoksi *S. uberis* -utaretulehduksessa suositellaan neljästä viiteen vuorokauden hoitoa, kun taas *S. dysgalactiae* -utaretulehduksessa yleensä kolmen vuorokauden hoitoa pidetään riittävänä (Pyörälä ym. 2004). Tutkittu tieto hoidon pidentämisen hyödyllisyydestä *S. uberis* -utaretulehduksessa on kuitenkin vähäistä, eikä Suomessa yleisimmin käytettyjä kolmen ja viiden päivän penisilliinihoitoja ole yksittäistä 1980-luvun alussa julkaistua tutkimusta (Funke 1982) lukuun ottamatta vertailtu keskenään. Vertailevien tutkimusten vähäisen määrän lisäksi epävarmuutta pidemmän hoidon paremmasta tehosta lisää se, että useissa tutkimuksissa hyviä paranemisennusteita on saavutettu myös hyvin lyhyillä, 1,5–2 vrk:n hoidoilla (Owens ym. 1997, McDougall 1998, 2003, Cattell ym. 2001) ja toisaalta viiden päivän hoidolla on eräässä uudemmassa hoitokokeessa saatu verrattain huonoja tuloksia (Kalmus ym. 2014).

*S. uberis* -utaretulehduksen hoitovasteen parantamiseksi on hoidon pidentämisen lisäksi ehdotettu myös yleishoidon (Erskine ym. 2003) tai paikallis- ja yleishoidon yhdistelmän käyttöä (Morin 2009). Ajatus yleis- tai yhdistelmähoiton mahdollisesta paikallishoitoa paremmasta tehosta perustuu siihen, että kroonisissa tapauksissa *S. uberis* voi *S. aureuksen* tavoin olla tunkeutuneena utarekudokseen (Erskine 2003). Yhdistelmähoiton tehoa *S. uberis* -utaretulehdukseen ei kuitenkaan koskaan ole tutkittu kliinisissä kokeissa.

### 3.5 *Escherichia coli*

Mikrobilääkkeiden käytön hyödyllisyys *E. colin* aiheuttamassa utaretulehduksessa on kiistanalaista. Suomessa *E. coli* -utaretulehduksen hoitoon ei spontaaniparanemisen yleisyyden vuoksi ensisijaisesti suositella mikrobilääkkeitä (Evira 2009). Lyhyt mikrobilääkehoito voi kuitenkin tulla kysymykseen vastapoikineilla ja vakavissa tapauksissa, jolloin hoidon tarkoitus on massiivisen bakteerikasvun hillitseminen ja bakteremian torjuminen. Tällöin suositellaan lääkeaineen utareensisäisen annostelun sijaan yleishoitoa (Evira 2009, Suojala ym. 2013). Suomessa saatavilla olevista

yleishoitona annosteltavista lääkeaineista kirjonsa puolesta sopivia ovat fluorokinolonit, trimetopriimi-sulfonamidit, aminopenisilliinit ja tetrasykliinit, joista kahteen ensin mainittuun ryhmään kuuluvia lääkeaineita on rekisteröity utaretulehduksen hoitoon. Näyttö edellä mainittujen lääkeaineiden tehosta *E. coli* -utaretulehdukseen on kuitenkin erittäin vähäistä (Suojala ym. 2013). Eniten näyttöä tehosta on fluorokinoloneilla, joilla niilläkin on havaittu vaikutusta lähinnä kliiniseen parantumiseen kokeellisissa infektioissa (Suojala ym. 2013). Kliinisissä kokeissa saavutetun näytön vähäisyyden lisäksi epäilyjä oksitetrasykliinin ja trimetopriimi-sulfonamidien heikosta tehosta lisää se, että *in vitro* -kokeissa maidon on havaittu heikentävän kyseisten lääkeaineiden tehoa voimakkaasti (Fang ja Pyörälä 1996). Bakteremian torjumiseen suunnatussa hoidossa lääkeaineen teho maidossa ei tosin välttämättä ole oleellista.

Utareensisäisesti annosteltavia mikrobilääkkeitä ei Suomessa suositella *E. coli* -utaretulehduksen hoitoon (Evira 2009). Jos harvinaisissa tapauksissa infektio ei parane itsestään tai paikallishoitoon halutaan jostain muusta syystä ryhtyä, ovat saatavilla olevista lääkeaineista kirjonsa puolesta sopivia ampisilliinin ja kloksasilliinin yhdistelmät sekä ensimmäisen polven kefalosporiini kefaleksiini. Näistä ainoastaan ensin mainittua yhdistelmää sisältävät valmisteet on rekisteröity Gram-negatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttaman utaretulehduksen hoitoon. Ensimmäisen polven kefalosporiinin kirjo suuntautuu pääasiassa Gram-positiivisia bakteereja vastaan, mutta useimmiten myös utaretulehdunäytteistä eristetyt *E. colit* ja *Klebsiellat* ovat niille herkkiä *in vitro* (Erskine ym. 2003, Guérin-Faublée ym. 2003). Kliinisissä kokeissa aminopenisilliineillä tai ensimmäisen polven kefalosporiineilla ei kuitenkaan ole havaittu vaikutusta bakteriologiseen paranemiseen hoitamattomiin kontrolleihin verrattuna (Guterbock ym. 1993, Roberson ym. 2004) Ulkomailta käytetyillä kolmannen ja neljännen polven kefalosporiineilla vaikuttaa olevan hieman muita mikrobilääkeaineita enemmän näyttöä tehosta *E. coli* -utaretulehdukseen. Kyseisillä lääkeaineilla on luonnollisia infektioita käsittelevissä tutkimuksissa havaittu joitakin hyödyllisiä vaikutuksia sekä paikallishoitona (Schukken ym. 2011, 2013) että yleishoitona annosteltaessa (Erskine ym. 2002). Suomessa kolmannen tai neljännen polven kefalosporiineja ei kuitenkaan ole sallittua käyttää utaretulehduksen hoitoon.

#### 4 JOHTOPÄÄTÖKSET

Utaretulehduksen mikrobilääkehoitoon ryhtyminen tulee aina harkita tapauskohtaisesti, sillä useat tapaukset voidaan jättää kokonaan hoitamatta lypsykaudella. Ei-vakavan *E. coli* -utaretulehduksen sekä kroonisen tai penisilliiniresistentin *S. aureus* -utaretulehduksen hoidon hyödyttömyydestä ollaan varsin yksimielisiä, koska *E. coli* -utaretulehduksen tapauksessa spontaaniparaneminen on erittäin yleistä, ja kroonisen tai penisilliiniresistentin *S. aureus*-utaretulehduksen tapauksessa paranemisennuste on huono hoidosta huolimatta. Näiden lisäksi kuitenkin myös monissa muissa tilanteissa hoidon hyödyllisyys on kyseenalaista.

Gram-positiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamassa piilevässä utaretulehduksessa mikrobilääkehoidon bakteriologista paranemista lisäävä vaikutus on osoitettu lukuisissa hoitokokeissa, mutta hoidon taloudellinen kannattavuus on edelleen kiistanalaista muiden taudinaiheuttajien kuin *S. agalactiae* osalta. Kliinisessä Gram-positiivisten bakteerien aiheuttamassa utaretulehduksessa hoidon tehoa ei ole juuri verrattu hoitamattomiin kontrolleihin. Näissä tapauksissa mikrobilääkehoitoa yleensä kuitenkin suositellaan, koska riskiä mahdollisesta karjan utareterveystilanteen heikentymisestä tai turhan kärsimyksen aiheuttamisesta eläimille ei haluta ottaa.

Jos mikrobilääkehoitoon päätetään ryhtyä lypsykaudella, näyttää lyhyt 2–3 vrk:n hoito yleensä riittävältä ainakin KNS:ien, *S. agalactiae* ja *S. dysgalactiae* aiheuttaman utaretulehduksen osalta. Penisilliiniherkän *S. aureuksen* aiheuttamassa utaretulehduksessa paranemisennustetta voidaan parantaa pidentämällä hoitoa ja käyttämällä pelkän paikallishoidon tai pelkän yleishoidon sijaan molempien antotapojen yhdistelmää. Jos *S. aureus* -utaretulehduksen hoitoon käytetään pelkkää yleishoitoa, saattaa bentsyylipenisilliiniä paremmin maitoon kulkeutuva penetamaatti johtaa bentsyylipenisilliiniä parempiin tuloksiin. Asian varmistamiseksi tarvitaan kuitenkin vielä lisää vertailevia tutkimuksia. *S. uberis* -utaretulehduksessa hoitotulosten parantamiseksi on ehdotettu samoja keinoja kuin *S. aureus* -utaretulehduksessakin, mutta tutkittua tietoa niiden hyödyllisyydestä on toistaiseksi vähän.



Eri mikrobilääkeaineiden keskinäistä paremmuutta utaretulehduksen hoidossa on vertailtu niukasti. Näytön puuttuessa pitäytyminen bakteriosidisessä ja kapeakirjoisessa penisilliinissä vaikuttaa järkevältä penisilliiniherkkien bakteerien aiheuttamassa utaretulehduksessa. Aminoglykosidien yhdistämisellä penisilliinihoitoon ei ole havaittu etua pelkkään penisilliinihoitoon verrattuna. Vakavan *E. coli* tai *Klebsiella*-utaretulehduksen hoitoon Suomessa käytettävissä olevista mikrobilääkeaineista fluorokinolonit vaikuttavat olevan paras vaihtoehto, joskin niidenkin hyödyllisyys luonnollisissa infektioissa on kyseenalainen ja optimaalinen hoidon pituus tuntematon.

Yleishoidolla ei ole *S. aureus* -utaretulehduksen hoidossa käytettävää yhdistelmähoitoa lukuun ottamatta saavutettu paikallishoitoa parempia paranemisennusteita Gram-positiivisten bakteerien aiheuttamassa utaretulehduksessa. Suomessa paikallishoito on jo pitkään ollut ensisijaisena suosituksena streptokokkien ja KNS:ien aiheuttaman utaretulehduksen hoidossa, ja yleishoitoa on suositeltu ainoastaan *S. aureuksen* aiheuttamien utaretulehdusten sekä vakavien koliformi- ja kesäutaretulehdusten hoitoon. Suhteessa näiden taudinaiheuttajien esiintyvyyteen yleishoito on kuitenkin edelleen erittäin yleistä.

Nykyisin käytössä olevat suomalaiset suositukset (Evira 2009) utaretulehduksen hoidosta lypsykaudella eivät tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella vaadi korjauksia, joskin niiden soveltamista käytännössä olisi tarpeen parantaa. Vaikka näyttö suositeltujen hoitojen tehosta, taloudellisesta kannattavuudesta tai paremmuudesta muihin hoitoihin verrattuna onkin vähäistä, näyttävät suositukset olemassa olevan tiedon valossa parhaiten perustelluilta vaihtoehdoilta. Missään tapauksessa suosituksia ei pidä luulla ainoaksi oikeaksi tavaksi hoitaa utaretulehdusta. Lisää tutkimuksia tarvitaan hoidon kannattavuuden ja optimaalisen hoitotavan selvittämiseksi useimpien taudinaiheuttajien osalta.

## 5 KIRJALLISUUSLUETTELO

Barkema HW, Schukken YH, Zadoks RN. Invited review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *J Dairy Sci* 2006, 89: 1877–1895.

Barlow J. Mastitis therapy and antimicrobial susceptibility: a multispecies review with a focus on antibiotic treatment of mastitis in dairy cattle. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011, 16: 383–407.

Bexiga R, Ellis KA, Vilela CL, Mellor DJ. Deterministic model to evaluate the impact of lactational treatment of subclinical mastitis due to coagulase-negative staphylococci. *J Dairy Res* 2011, 78: 318–325.

Bradley AJ, Green MJ. Factors affecting cure when treating bovine clinical mastitis with cephalosporin-based intramammary preparations. *J Dairy Sci* 2009, 92: 1941–1953.

Burvenich C, Van Merris V, Mehrzad J, Diez-Fraile A, Duchateau L. Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors. *Vet Res* 2003, 34: 521–564.

Cattell MB, Dinsmore RP, Belschner AP. Environmental gram-positive mastitis treatment: In vitro sensitivity and bacteriologic cure. *J Dairy Sci* 2001, 84: 2036–2043.

Chirico J, Jonsson P, Kjellberg S, Thomas G. Summer mastitis experimentally induced by *Hydrotaea irritans* exposed to bacteria. *Med Vet Entomol* 1997, 11: 187–192.

Crawshaw WM, MacDonald NR, Duncan G. Outbreak of *Candida rugosa* mastitis in a dairy herd after intramammary antibiotic treatment. *Vet Rec* 2005, 156: 812–813.

Daly M, Power E, Björkroth J, Sheehan P, O'Connell A, Colgan M, Korkeala H, Fanning S. Molecular analysis of *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiological investigation of mastitis outbreaks in Irish dairy herds. *Appl Environ Microbiol* 1999, 65: 2723–2729.

Deluyker HA, Van Oye SN, Boucher JF. Factors affecting cure and somatic cell count after pirlimycin treatment of subclinical mastitis in lactating cows. *J Dairy Sci* 2005, 88: 604–614.

Dosogne H, Meyer E, Sturk A, van Loon J, Massart-Leën AM, Burvenich C. Effect of enrofloxacin treatment on plasma endotoxin during bovine *Escherichia coli* mastitis. *Inflamm res* 2002, 51: 201–205.

Duse AT, Albrechtsen M, Bennedsgaard TW, Claas IC. Therapeutic effects of lactation treatment of bovine subclinical *Staphylococcus aureus* mastitis with penicillin. *Proceedings of the international conference on udder health and communication* 2011.

EMA (European Medicines Agency). Reflection paper on use of fluoroquinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. Committee for medicinal products for veterinary use 2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500005000.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005000.pdf), haettu 15.2.2014.

EMA (European Medicines Agency). Reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. *J Vet Pharmacol Therapeut* 2009, 32: 515–533.

Erskine RJ, Wilson RC, Riddell MG, Tyler JW, Spears HJ, Davis BS. Intramammary administration of gentamicin as treatment for experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in cows. *Am J Vet Res* 1992, 53: 375–381.

Erskine RJ, Bartlett PC, VanLente JL, Phipps CR. Efficacy of systemic ceftiofur as a therapy for severe clinical mastitis in dairy cattle. *J Dairy Sci* 2002, 85: 2571–2575.

Erskine RJ, Wagner S, DeGraves FJ. Mastitis therapy and pharmacology. *Vet Clin Food Anim* 2003, 19: 109–138.

ETT (Eläintautien torjuntayhdistys). *Mycoplasma bovis* -tartuntojen vastustaminen nautatiloilla – ETT ry:n seurantaohjelma, päivitetty 29.1.2014. [http://www.ett.fi/sites/default/files/user\\_files/ohjeet\\_ja\\_lomakkeet/Mycoplasma%20bovis%20ohjelma%2029.1.2014.pdf](http://www.ett.fi/sites/default/files/user_files/ohjeet_ja_lomakkeet/Mycoplasma%20bovis%20ohjelma%2029.1.2014.pdf), haettu 17.2.2014.

Evira (Elintarviketurvallisuusvirasto). Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. Maa- ja metsätalousministeriön pysyvä mikrobilääketyöryhmä 2009. [http://www.evira.fi/files/products/1285660959870\\_mikrobilaakesuositukset\\_fi\\_web.pdf](http://www.evira.fi/files/products/1285660959870_mikrobilaakesuositukset_fi_web.pdf), haettu 27.11.2013.

Fang W, Pyörälä S. Mastitis-causing *Escherichia coli*: Serum sensitivity and susceptibility to selected antibacterials in milk. *J Dairy Sci* 1996, 79: 76–82.

Fitzpatrick JL, Young FJ, Eckersall D, Logue DN, Knight CJ, Nolan A. Recognising and controlling pain and inflammation in mastitis. *Proceedings of the British mastitis conference* 1998.

Fox LK, Gay JM. Contagious mastitis. *Vet Clin Food Anim* 1993, 3: 475–487.

Funke H. Practical experiences in the treatment of clinical mastitis. *Proceedings of the symposium on mastitis control and therapy* 1982.

González RN, Wilson DJ, Sickles SA, Zurakowski MJ, Weybrecht PM, Walsh AK. Outbreaks of clinical mastitis caused by *Trichosporon beigeli* in dairy herds. *J Am Vet Med Assoc* 2001, 218: 238–242.

Guérin-Faubleé V, Carret G, Houffschmitt P. In vitro activity of 10 antimicrobial agents against bacteria isolated from cows with clinical mastitis. *Vet Rec* 2003, 152: 466–471.

Guterbock WM, van Eenennaam AL, Anderson RJ, Gardner IA, Cullor JS, Holmberg CA. Efficacy of intramammary antibiotic therapy for treatment of clinical mastitis caused by environmental pathogens. *J Dairy Sci* 1993, 76: 3437–3444.

Halasa T. Bioeconomic modeling of intervention against clinical mastitis caused by contagious pathogens. *J Dairy Sci* 2012, 95: 5740–5749.

Heikkilä A-M, Nousiainen J, Pyörälä S. Kallis utaretulehdus. *Maataloustieteen Päivät* 2010. <http://www.smts.fi/jul2010/esite2010/089.pdf>, haettu 6.1.2014.

Hendriksen RS, Mevius DJ, Schroeter A, Teale C, Meunier D, Butaye P, Franco A, Utinane A, Amado A, Moreno M, Greko C, Stärk K, Berkhof C, Myllyniemi A-L, Wasyl D, Sunde M, Aarestrup FM. Prevalence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens isolated from cattle in different European countries: 2002–2004. *Acta Vet Scand* 2008, 50: 28.

Hillerton JE, Bramley AJ. Infection following challenge of the lactating and dry udder of dairy cows with *Actinomyces pyogenes* and *Peptostreptococcus indolicus*. *Br Vet J* 1989, 145: 148–158.

Hoeben D, Monfardini E, Burvenich C, Hamann J. Treatment of acute *Escherichia coli* mastitis in cows with enrofloxacin: effect on clinical signs and chemiluminescence of circulating neutrophils. *J Dairy Res* 2000, 67: 485–502.

Hogeveen H, Kamphuis H, Steeneveld W. Treating mastitis: Balancing cure, money, welfare and resistance. Proceedings of NMC annual meeting 2014.

Jarp J, Bugge HP, Larsen S. Clinical trial of three regimens for bovine mastitis. *Vet Rec* 1989, 124: 630–634.

Jones GF, Ward GE. Evaluation of systemic administration of gentamicin for treatment of coliform mastitis in cows. *J Am Vet Med Assoc* 1990, 197: 731–735.

Jousimies-Somer H, Pyörälä S, Kanervo A. Susceptibilities of bovine summer mastitis bacteria to antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996, 40: 157–160.

Kalmus P, Simojoki H, Orro T, Taponen S, Mustonen K, Holopainen J, Pyörälä S. 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* 2014, 97: 1–10, painossa.

Katholm J, Bennedsgaard TW, Koskinen MT, Rattenborg E. Quality of bulk tank milk samples from Danish dairy herds based on real-time polymerase chain reaction identification of mastitis pathogens. *J Dairy Sci* 2012, 95: 5702–5708.

Keefe GP. *Streptococcus agalactiae* mastitis: A review. *Can Vet J* 1997, 38: 429–437.

Koivula M, Pitkälä A, Pyörälä S, Mäntysaari EA. Distribution of bacteria and seasonal and regional effects in a new database for mastitis pathogens in Finland. *Acta Agricult Scand Section A – Animal Science* 2007, 57: 89–96.

Koskinen MT, Holopainen J, Pyörälä S, Bredbacka P, Pitkälä A, Barkema HW, Bexiga R, Roberson J, Sølverød L, Piccinini R, Kelton D, Lehmusto H, Niskala S, Salmikivi L. Analytical specificity and sensitivity of a real-time polymerase chain reaction assay for identification of bovine mastitis pathogens. *J Dairy Sci* 2009, 92: 952–959.

Koskinen MT, Wellenberg GJ, Sampimon OC, Holopainen J, Rothkamp A, Salmikivi L, van Haeringen WA, Lam TJGM, Pyörälä S. Field comparison of real-time polymerase chain reaction and bacterial culture for identification of bovine mastitis bacteria. *J Dairy Sci* 2010, 93: 5707–5715.

Kulkas L, Lyhs U. *Streptococcus agalactiae* -tartunnan hävittäminen pihattokarjoista. *Suom Eläinlääkäril* 2013, 119: 626–629.

Lepper P, Held T, Schneider E, Bölke E, Gerlach H, Trautmann M. Clinical implications of antibiotic-induced endotoxin release in septic shock. *Intensive Care Med* 2002, 28: 824–833.

McDougall S. Efficacy of two antibiotic treatments in curing clinical and subclinical mastitis in lactating dairy cows. *New Zeal Vet J* 1998, 46: 226–232.

McDougall S. Intramammary treatment of clinical mastitis of dairy cows with a combination of lincomycin and neomycin, or penicillin and dihydrostreptomycin. *New Zeal Vet J* 2003, 51: 111–116.

Milne MH, Biggs AM, Barrett DC, Young FJ, Doherty S, Innocent GT, Fitzpatrick JL. Treatment of persistent intramammary infections with *Streptococcus uberis* in dairy cows. *Vet Rec* 2005, 157: 245–250.

Monfardini E, Burvenich C, Massart-Leën AM, Smits E, Paape MJ. Effect of antibiotic induced bacterial clearance in the udder on L-selectin shedding of blood neutrophils in cows with *Escherichia coli* mastitis. *Vet Immunol Immunopathol* 1999, 67: 373–384.

Morin DE. Mammary gland health and disorders. Teoksessa: Smith BP (toim.) Large animal internal medicine. 4. p. Mosby Elsevier, St. Louis 2009.

Morin D, Shanks R, McCoy G. Comparison of antibiotic administration in conjunction with supportive measures versus supportive measures alone for treatment of dairy cows with clinical mastitis. J Am Vet Med Assoc 1998, 213: 676–684.

Munoz MA, Welcome FL, Schukken YH, Zadoks RN. Molecular epidemiology of two *Klebsiella pneumoniae* mastitis outbreaks on a dairy farm in New York state. J Clin Microbiol 2007, 45: 3964–3970.

Mustonen K, Simojoki H, Heinonen K, Pyörälä S. Efficacy of intramammary treatment with cloxacillin alone or in combination with ampicillin for mastitis caused by penicillin-resistant *S. aureus*. J Vet Pharmacol Therapeut 2009, 32 (Suppl 1): 143–144.

Neave FK, Dodd FH, Kingwill RG. Control of mastitis in dairy herd by hygiene and management. J Dairy Sci 1969, 52: 696–707.

NMC (National Mastitis Council). NMC Recommended Mastitis Control Program – International version 2001. <http://www.nmconline.org/docs/NMCchecklistInt.pdf>, haettu 6.1.2014.

Oliver SP, Gillespie BE, Headrick SJ, Moorehead H, Lunn P, Dowlen HH, Johnson DL, Lamar KC, Chester ST, Moseley WM. Efficacy of extended ceftiofur intramammary therapy for treatment of subclinical mastitis in lactating dairy cows. J Dairy Sci 2004, 87: 2393–2400.

Owens WE, Watts JL, Boddie RL, Nickerson SC. Antibiotic treatment of mastitis: Comparison of intramammary and intramammary plus intramuscular therapies. J Dairy Sci 1988, 71: 3143–3147.

Owens WE, Ray CH, Watts JL, Yancey RJ. Comparison of success of antibiotic therapy during lactation and results of antimicrobial susceptibility tests for bovine mastitis. J Dairy Sci 1997, 80: 313–317.

Paape MJ, Bannerman DD, Zhao X, Lee J-W. The bovine neutrophil: Structure and function in blood and milk. *Vet Res* 2003, 34: 597–627.

Persson-Waller K, Unnerstad H. Klebsiellamastit – ett potentiellt gissel för mjölkproducenten. *Svensk Vet Tidn* 2004, 10: 1–17.

Piessens V, Van Coillie E, Verbist B, Supré K, Braem G, Van Nuffel A, De Vuyst L, Heyndrickx M, De Vliegher S. Distribution of coagulase-negative *Staphylococcus* species from milk and environment of dairy cows differs between herds. *J Dairy Sci* 2011, 94: 2933–2944.

Pitkälä A, Haveri M, Pyörälä S, Myllys V, Honkanen-Buzalski T. Bovine mastitis in Finland 2001 – prevalence, distribution of bacteria, and antimicrobial resistance. *J Dairy Sci* 2004, 87: 2433–2441.

Poutrel B, Stegemann MR, Roy O, Pothier F, Tilt N, Payne-Johnson M. Evaluation of the efficacy of systemic danofloxacin in the treatment of induced acute *Escherichia coli* bovine mastitis. *J Dairy Res* 2008, 75: 310–318.

Pyörälä SHK, Pyörälä EO. Efficacy of parenteral administration of three antimicrobial agents in treatment of clinical mastitis in lactating cows: 487 cases (1989–1995). *J Am Vet Med Assoc* 1998, 212: 407–412.

Pyörälä S, Taponen S. Coagulase-negative staphylococci – Emerging mastitis pathogens. *Vet Microbiol* 2009, 134: 3–8.

Pyörälä S, Jousimies-Somer H, Mero M. Clinical, bacteriological and therapeutic aspects of bovine mastitis caused by aerobic and anaerobic pathogens. *Br Vet J* 1992, 148: 54–62.

Pyörälä S, Kaartinen L, Käck H, Rainio V. Efficacy of two therapy regimens for treatment of experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in cows. *J Dairy Sci* 1994, 77: 453–461.

Pyörälä S, Taponen S, Simojoki H. Utaretulehduksen hoito lypsykaudella. *Suom Eläinlääkäril* 2004, 110: 577–586.



Pyörälä S, Taponen S, Orro T, Kalmus P, Mustonen K, Holopainen J, Simojoki H. Efficacy of 5-d intramammary vs. systemic benzylpenicillin treatment of clinical mastitis caused by Gram-positive bacteria. Evaluation of the bacteriological cure using a PCR-test. Proceedings of the 3rd international symposium on mastitis and milk quality 2011.

Rantala M, Kaartinen L, Välimäki E, Stryman R, Hiekkaranta M, Niemi A, Saari L, Pyörälä S. Efficacy and pharmacokinetics of enrofloxacin and flunixin meglumine for treatment of cows with experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. J Vet Pharmacol Therapeut 2002, 25: 251–258.

Richards VP, Lang P, Pavinski Bitar PD, Lefébure T, Schukken YH, Zadoks RN, Stanhope MJ. Comparative genomics and the role of lateral gene transfer in the evolution of bovine adapted *Streptococcus agalactiae*. Infect Genet Evol 2011, 11: 1263–1275.

Roberson JR. Treatment of clinical mastitis. Vet Clin Food Anim 2012, 28: 271–288.

Roberson JR, Warnick LD, Moore G. Mild to moderate clinical mastitis: Efficacy of intramammary amoxicillin, frequent milk-out, a combined intramammary amoxicillin, and frequent milk-out treatment versus no treatment. J Dairy Sci 2004, 87: 583–592.

Rossitto PV, Ruiz L, Kikuchi Y, Glenn K, Luiz K, Watts JL, Cullor JS. Antibiotic susceptibility patterns for environmental streptococci isolated from bovine mastitis in Central California dairies. J Dairy Sci 2002, 85: 132–138.

Ruegg PL. The quest for the perfect test: Phenotypic versus genotypic identification of coagulase-negative staphylococci associated with bovine mastitis. Vet Microbiol 2009, 134: 15–19.

Salat O, Sérieys F, Poutrel B, Durel L, Goby L. Systemic Treatment of subclinical mastitis in lactating cows with penethamate hydriodide. J Dairy Sci 2008, 91: 632–640.

Sandgren CH, Persson Waller K, Emanuelson U. Therapeutic effects of systemic or intramammary antimicrobial treatment of bovine subclinical mastitis during lactation. Vet J 2008, 175: 108–117.

Schukken YH, Bennett GJ, Zurakowski MJ, Sharkey HL, Rauch BJ, Thomas MJ, Ceglowski B, Saltman RL, Belomestnykh N, Zadoks RN. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy of a 5-day ceftiofur hydrochloride intramammary treatment on nonsevere gram-negative clinical mastitis. *J Dairy Sci* 2011, 94: 6203–6215.

Schukken YH, Zurakowski MJ, Rauch BJ, Gross B, Tikofsky LL, Welcome FL. Noninferiority trial comparing a first-generation cephalosporin with a third-generation cephalosporin in the treatment of nonsevere clinical mastitis in dairy cows. *J Dairy Sci* 2013, 96: 6763–6774.

Shpigel NY, Levin D, Winkler M, Saran A, Ziv G, Böttner A. Efficacy of cefquinome for treatment of cows with mastitis experimentally induced using *Escherichia coli*. *J Dairy Sci* 1997, 80: 318–323.

Smith KL, Hogan JS. Environmental mastitis. *Vet Clin Food Anim* 1993, 9: 489–498.

Sol J, Sampimon OC, Snoep JJ, Schukken YH. Factors associated with bacteriological cure during lactation after therapy for subclinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Dairy Sci* 1997, 80: 2803–2808.

Sol J, Sampimon OC, Barkema HW, Schukken YH. Factors Associated with cure after therapy of clinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Dairy Sci* 2000, 83: 278–284.

Steeneveld W, Swinkels J, Hogeveen H. Stochastic modelling to assess economic effects of treatment of chronic subclinical mastitis caused by *Streptococcus uberis*. *J Dairy Res* 2007, 74: 459–467.

Steeneveld W, van Werven T, Barkema HW, Hogeveen H. Cow-specific treatment of clinical mastitis: An economic approach. *J Dairy Sci* 2011, 94: 174–188.

St. Rose SG, Swinkels JM, Kremer WDJ, Kruitwagen CLJJ, Zadoks RN. Effect of penethamate hydriodide treatment on bacteriological cure, somatic cell count and milk production of cows and quarters with chronic subclinical *Streptococcus uberis* or *Streptococcus dysgalactiae* infection. *J Dairy Res* 2003, 70: 387–394.

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

Suojala L, Kaartinen L, Pyörälä S. Treatment for bovine *Escherichia coli* mastitis – an evidence-based approach. J Vet Pharmacol Therapeut 2013, 36: 521–531.

Supré K, Haesebrouck F, Zadoks RN, Vaneechoutte M, Piepers S, De Vlieghe S. Some coagulase-negative *Staphylococcus* species affect udder health more than others. J Dairy Sci 2011, 94: 2329–2340.

Swinkels JM, Hogeveen H, Zadoks RN. A partial budget model to estimate economic benefits of lactational treatment of subclinical *Staphylococcus aureus* mastitis. J Dairy Sci 2005, 88: 4273–4287.

Swinkels JM, Rooijendijk JGA, Zadoks RN, Hogeveen H. Use of partial budgeting to determine the economic benefits of antibiotic treatment of chronic subclinical mastitis caused by *Streptococcus uberis* or *Streptococcus dysgalactia*. J Dairy Res 2005, 72: 75–85.

Swinkels JM, Cox P, Schukken YH, Lam TJGM. Efficacy of extended cefquinome treatment of clinical *Staphylococcus aureus* mastitis. J Dairy Sci 2013, 96: 4983–4992.

Taponen S, Dredge K, Henriksson B, Pyyhtiä A-M, Suojala L, Junni R, Heinonen K, Pyörälä S. Efficacy of intramammary treatment with procaine penicillin G vs. procaine penicillin G plus neomycin in bovine clinical mastitis caused by penicillin-susceptible, gram-positive bacteria – a double blind field study. J Vet Pharmacol Therapeut 2003, 26: 193–198.

Taponen S, Jantunen A, Pyörälä E, Pyörälä S. 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 2003, 44: 53–62.

- Taponen S, Simojoki S, Haveri M, Larsen HD, Pyörälä S. Clinical characteristics and persistence of bovine mastitis caused by different species of coagulase-negative staphylococci identified with API or AFLP. *Vet Microbiol* 2006, 115: 199–207.
- Thomson K, Rantala M, Hautala M, Pyörälä S, Kaartinen L. Cross-sectional prospective survey to study indication-based usage of antimicrobials in animals: Results of use in cattle. *BMC Vet Res* 2008, 4: 15–20.
- Thorberg B-M, Danielsson-Tham M-L, Emanuelson U, Persson Waller K. Bovine subclinical mastitis caused by different types of coagulase-negative staphylococci. *J Dairy Sci* 2009, 92: 4962–4970.
- Timms LL, Schultz LH. Dynamics and significance of coagulase-negative staphylococcal intramammary infections. *J Dairy Sci* 1987, 70: 2648–2657.
- Tuiskunen S, Hovinen M, Pyörälä S. *Klebsiella* utaretulehduksen aiheuttajana – kirjallisuuskatsaus ja tapauselostus. *Suom Eläinlääkäril* 2006, 112: 491–495.
- Valio. Lypsylehmien hoitoon sallitut antibiootit, päivitetty 10.6.2013. [https://valma.valio.fi/valma/file.jsp?nimi=userdata/1/30349/Lypsylehmien\\_hoitoon\\_sallitu\\_antibiootit\\_10.6.2013.pdf](https://valma.valio.fi/valma/file.jsp?nimi=userdata/1/30349/Lypsylehmien_hoitoon_sallitu_antibiootit_10.6.2013.pdf), haettu 23.2.2014.
- van den Borne BHP, Halasa T, van Schaik G, Hogeveen H, Nielen M. Bioeconomic modeling of lactational antimicrobial treatment of new bovine subclinical intramammary infections caused by contagious pathogens. *J Dairy Sci* 2010, 93: 4034–4044.
- van den Borne BHP, van Schaik G, Lam TJGM, Nielen M. Therapeutic effects of antimicrobial treatment during lactation of recently acquired bovine subclinical mastitis: Two linked randomized field trials. *J Dairy Sci* 2010, 93: 218–233.
- Waage S. Comparison of two regimens for the treatment of clinical bovine mastitis caused by bacteria sensitive to penicillin. *Vet Rec* 1997, 141: 616–620.
- Watts JL. Etiological agents of bovine mastitis. *Vet Microbiol* 1988, 16: 41–66.

Weaver LD, Galland J, Martin PAJ, Versteeg J. Treatment of *Streptococcus agalactiae* mastitis in dairy cows: comparative efficacies of two antibiotic preparations and factors associated with successful treatment. J Am Vet Med Assoc 1986, 189: 666–669.

Wenz JR, Barrington GM, Garry FB, McSweeney KD, Dinsmore RP, Goodell G, Callan RJ. Bacteremia associated with naturally occurring acute coliform mastitis in dairy cows. J Am Vet Med Assoc 2001, 219: 976–981.

Whittem T, Hanlon D. Dihydrostreptomycin or streptomycin in combination with penicillin G in dairy cattle therapeutics: A review and re-analysis of published data, Part 1: Clinical pharmacology. New Zeal Vet J 1997, 45: 178–184.

Wilson DJ, González RN, Case KL, Garrison LL, Gröhn YT. Comparison of seven antibiotic treatments with no treatment for bacteriological efficacy against bovine mastitis pathogens. J Dairy Sci 1999, 82: 1664–1670.

Wraight MD. A comparative efficacy trial between cefuroxime and cloxacillin as intramammary treatments for clinical mastitis in lactating cows on commercial dairy farms. New Zeal Vet J 2003, 51: 26–32.

Zadoks RN, Schukken YH. Use of molecular epidemiology in veterinary practice. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2006, 22: 229–261.

Zadoks RN, Schukken YH. *Klebsiella* mastitis: Prevention and treatment recommendations. Proceedings of the 3rd international symposium on mastitis and milk quality 2011.

Zadoks RN, Allore HG, Barkema HW, Sampimon OC, Gröhn YT, Schukken YH. Analysis of an outbreak of *Streptococcus uberis* mastitis. J Dairy Sci 2001, 84: 590–599.

Zadoks RN, Middleton JR, McDougall S, Katholm J, Schukken YH. Molecular epidemiology of mastitis pathogens of dairy cattle and comparative relevance to humans. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2011, 16: 357–372.

Ziv G. Drug selection and use in mastitis: systemic vs local therapy. J Am Vet Med Assoc 1980, 176: 1109–1115.

Ziv G, Storper M. Intramuscular treatment of subclinical staphylococcal mastitis in lactating cows with penicillin G, methicillin and their esters. *J Vet Pharmacol Therapeut* 1985, 8: 276–283.

Ødegaard SA, Sviland S. Comparison of intramammary antibiotic preparations for the treatment of clinical bovine mastitis caused by bacteria sensitive to penicillin. *Proceedings of the 2nd international symposium on mastitis and milk quality 2001.*