



Voorkomen en bestrijden van *Mycoplasma bovis* geassocieerde ziekten

Sint-Niklaas: 15-11-2016
Rumbeke: 22-11-2016

Dr Geert Hoflack





The Veterinary Journal 186 (2010) 280–281



Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tvjl



Guest Editorial

Mycoplasma bovis-associated disease: Here, there and everywhere





Mycoplasma bovis



- Mollicutes = ‘Bacterie’
 - Geen celwand: **ongevoelig voor vele antibiotica** die op de celwand inwerken!!
 - Celgebonden groei
 - Klein genoom, Variable Surface Proteins → wijzigt ‘uiterlijk’
 - Wijzigt VSP om aan weerstand te ontsnappen
 - *Immuno-evasieve* kiem → **Chronisch verloop** → **Dragers**: levenslang?
 - Wijzigen VSP <> antistoffen
 - Daling aantal *lymfocyten* en werking *neutrofielen*
 - Biofilm :
 - Weerstaat fysische – chemische invloeden
 - Kolonie uitbreiding



– Ademhalingsstoornissen

- Milde symptomen
- Chronisch verloop (Immuno evasief)
 - Herhaald behandelen
 - Verschillende antibiotica
- Uiteindelijk zware longschade
 - Langdurig ziek
 - Andere kiemen naast Mycoplasma bovis

} Onvoldoende werkzaamheid
Resistentieontwikkeling

- Gewrichtsontstekingen
- Middenoorontstekingen
- Problemen na SC, seroma's



Veterinary Microbiology 186 (2016) 67–70



Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Microbiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetmic



Short communication

A new predilection site of *Mycoplasma bovis*: Postsurgical seromas in beef cattle



L. Gille^{a,*}, P. Pilo^b, B.R. Valgaeren^a, L. Van Driessche^a, H. Van Loo^c, M. Bodmer^d, S. Bürki^b, F. Boyen^e, F. Haesebrouck^e, P. Deprez^a, B. Pardon^a

^a Department of Large Animal Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, Belgium

^b Department of Infectious Diseases and Pathobiology, Institute of Veterinary Bacteriology, 122 Laenggassstrasse, Postfach 8466, CH-3001 Bern, Switzerland

^c Animal Health Service Flanders, DGZ Vlaanderen, Deinse Horsweg, 9031 Drongen, Belgium

^d Department for Clinical Veterinary Medicine, Clinic for Ruminants, Vetsuisse Faculty, University of Bern, Bremgartenstrasse 109A, 3001 Bern, Switzerland

^e Department of Pathology, Bacteriology and Avian Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, Belgium



– Ademhalingsstoornissen

- Milde symptomen
- Chronisch verloop (Immuno evasief)
 - Herhaald behandelen
 - Verschillende antibiotica
- Uiteindelijk zware longschade
 - Langdurig ziek
 - Andere kiemen naast Mycoplasma bovis

} Onvoldoende werkzaamheid
Resistentieontwikkeling

– Gewrichtsontstekingen

– Middenoorontstekingen

– Problemen na SC, seroma's

– Mastitis

– Metritis, baarmoederontsteking



Bron: DGZ; Dr Hans Van Loo





MSD
Animal Health

14

November



Aantal: 2

Categorie: JONGVEE >6 MD

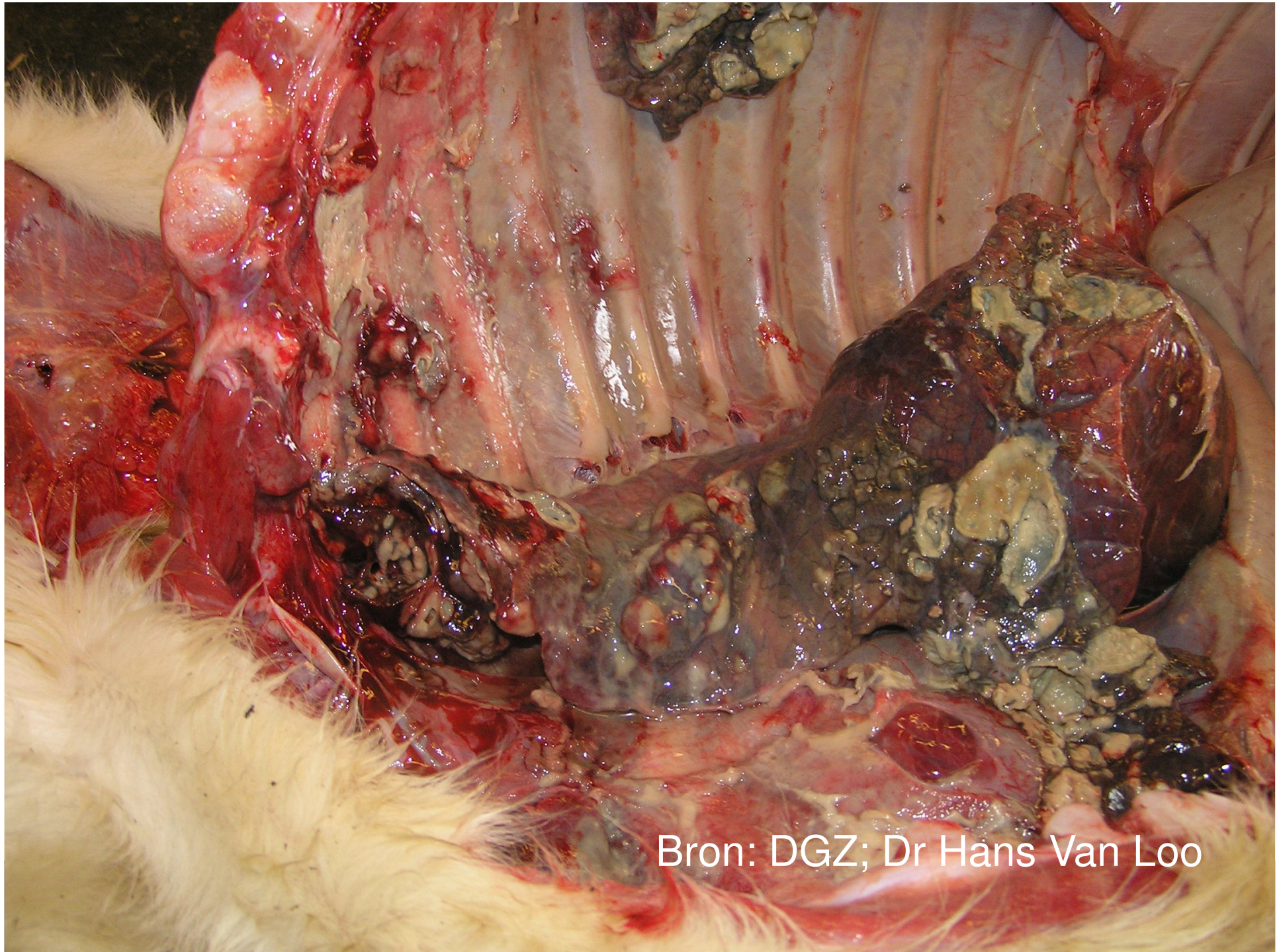
Gewicht: 84kg, 92 kg

vochtig aspect van de middenoren

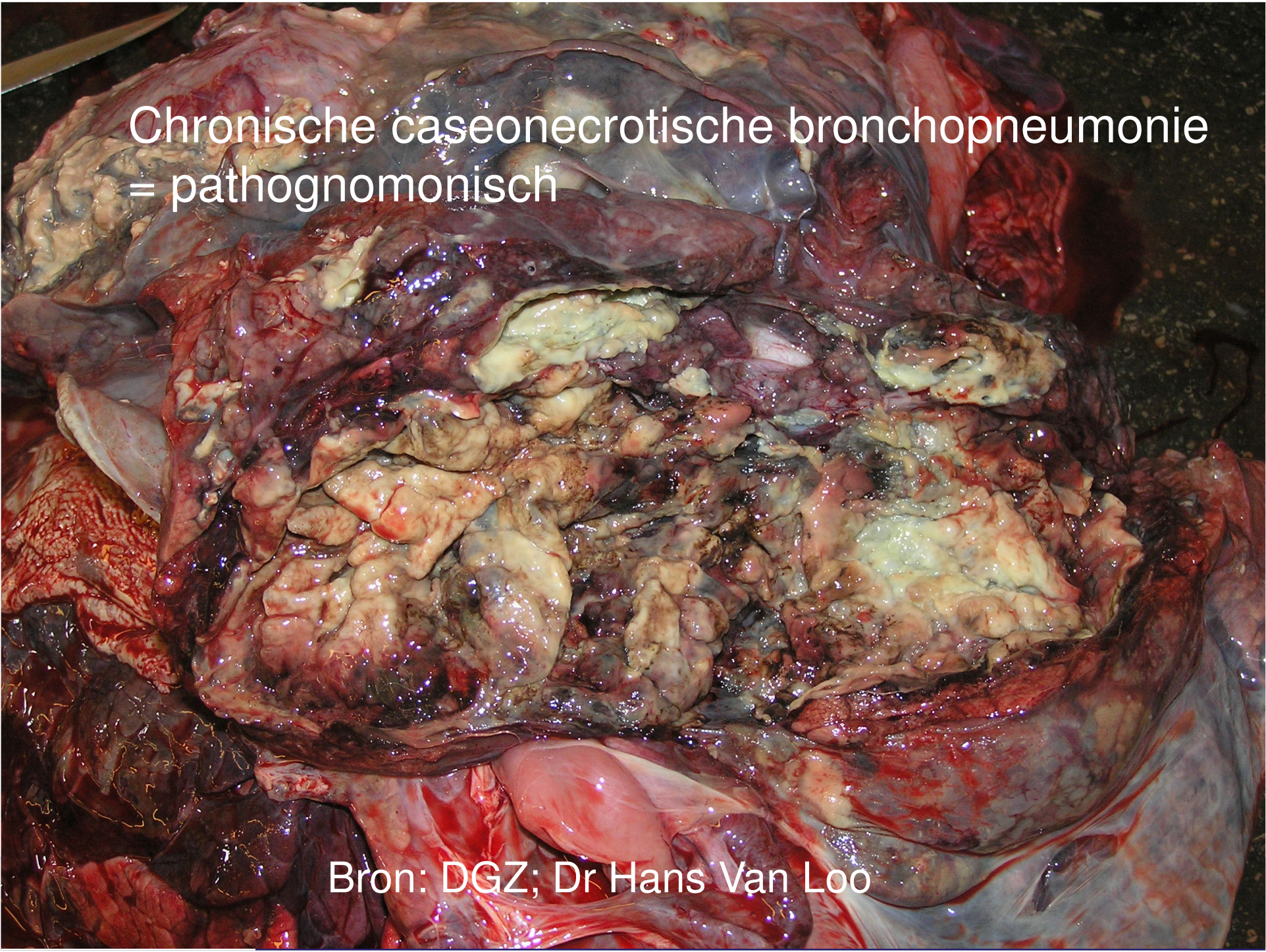
pneumonie van de cranioventrale longdelen

grote emfyseemblazen aanwezig in de diafragmatische longkwabben

aanwezigheid van multipale etterhaarden ter hoogte van de craniale longkwabben



Bron: DGZ; Dr Hans Van Loo

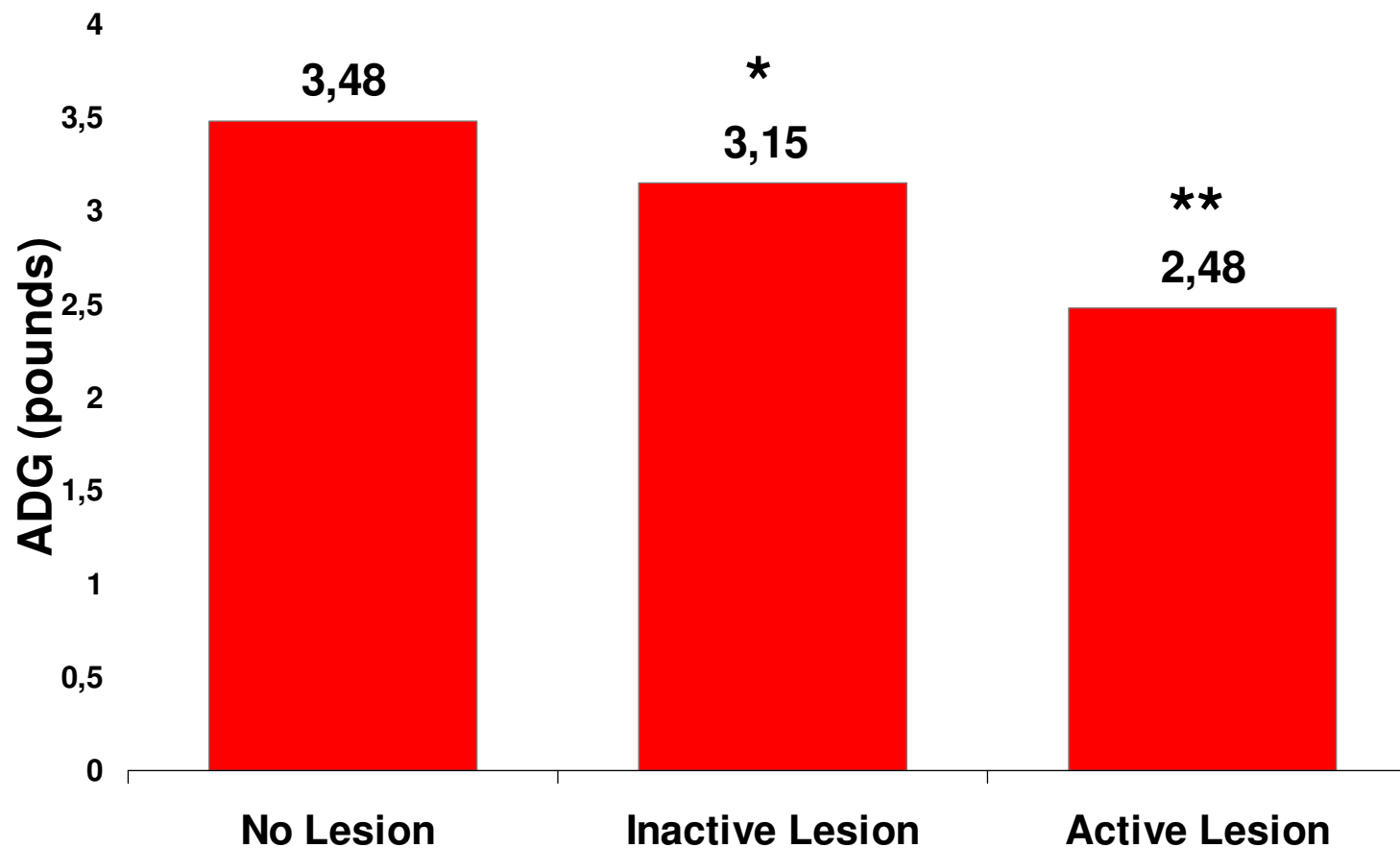


Chronische caseonecrotische bronchopneumonie
= pathognomonisch

The image shows a gross specimen of a lung, likely from a pig, exhibiting chronic caseonecrotic bronchopneumonia. The lung is characterized by extensive areas of yellowish-white, necrotic material (caseum) interspersed with dark red, hemorrhagic tissue. The overall appearance is highly irregular and pathological, consistent with the text description of being pathognomonic.

Bron: DGZ; Dr Hans Van Loo

Longletsels reduceren DG



* $P < 0.01$ compared to no lesions ** $P < 0.01$ compared to inactive lesions

Gardner BA *et al.* J Anim Sci 1999; 77: 3168-3175.



Aantal: 2

Categorie: JONGVEE >6 MD

Gewicht: 84kg, 92 kg

vochtig aspect van de middenoren

pneumonie van de cranioventrale longdelen

grote emfyseemblazen aanwezig in de diafragmatische longkwabben

aanwezigheid van multipale etterhaarden ter hoogte van de craniale longkwabben

Diagnose



- Staalname
 - BAL
 - Meerdere neusswabs
 - Acut zieke niet behandelde dieren
 - Serologie: Mycoplasma **‘gepaarde sera’**
- Aantonen
 - Cultuur?
 - PCR: 7 pathogenen

Histophilus somnus
(PCR)

Mannheimia
haemolytica Ag
(PCR)

Mycoplasma bovis
(PCR)

Pasteurella multocida
Ag (PCR)

Diagnose



Swabs

BACTERIOLOGIE

Nr: 001 Identificatie: NEUS

Aërobe standaard cultuur

Datum begin analyse: 15/09/11

Validatie door: BDH

Uitvoerend labo: TORHOUT

Materiaal	Info Materiaal	Agens	Resultaat
Swabs	NEUS 1	Pasteurella multocida	POS++

Mycoplasma cultuur (isolatie)

Datum begin analyse: 15/09/11

Validatie door: EDG

Uitvoerend labo: TORHOUT

Materiaal	Info Materiaal	Agens	Resultaat
Swabs	NEUS 1	Mycoplasma bovis	POS+++

MIXED INFECTIONS
Immunomodulatie!



- Wereldwijde verspreiding (uitz NZ, Noorwegen)
- Niet overal voorkomend want eist nauw herhaald **neus aan neus** contact (celgebonden)
 - <> Groeperen kalveren
- Snelle verspreiding groot aantal dieren feedlots / kalvermesterijen

Epidemiologie



- Zelfde (aantal) stammen bij gezonde en zieke dieren
 - *Pa* serologie gezonde $\cong$ zieke
 - Aantal *CFU* gezonde $\cong$ zieke
 - Stam type gezonde $\cong$ zieke

- Zelden enige kiem!
 - Initiator voor andere kiemen door immunomodulatie
 - Daardoor ziek
 - Vaccineren tegen andere kiemen!

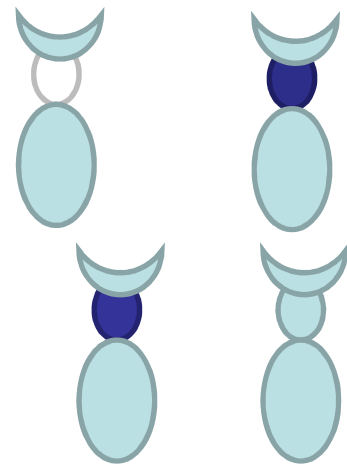
- Verschillende *Mycoplasma bovis* stammen tijdens infectie
 - Infectie – vrij – infectie
 - Meerdere stammen terzelfdertijd: neen
 - Evolutie initiele stam: niet in vitro

Mannheimia hemolytica

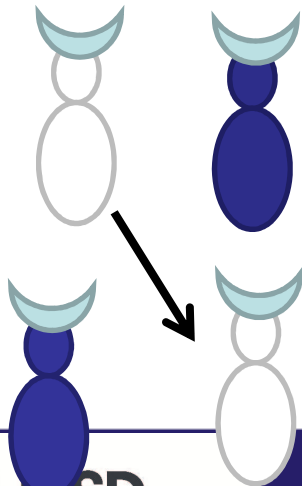
Mycoplasma bovis



Gekleurde
kop
=
drager

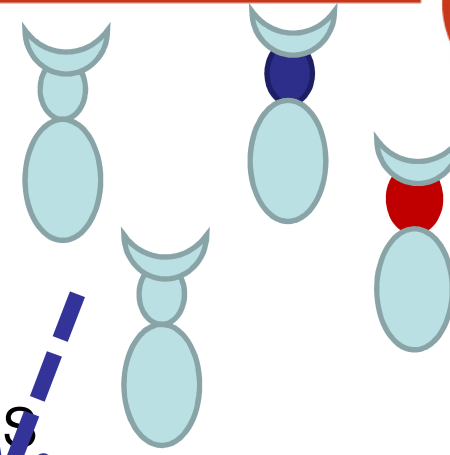


STRESS

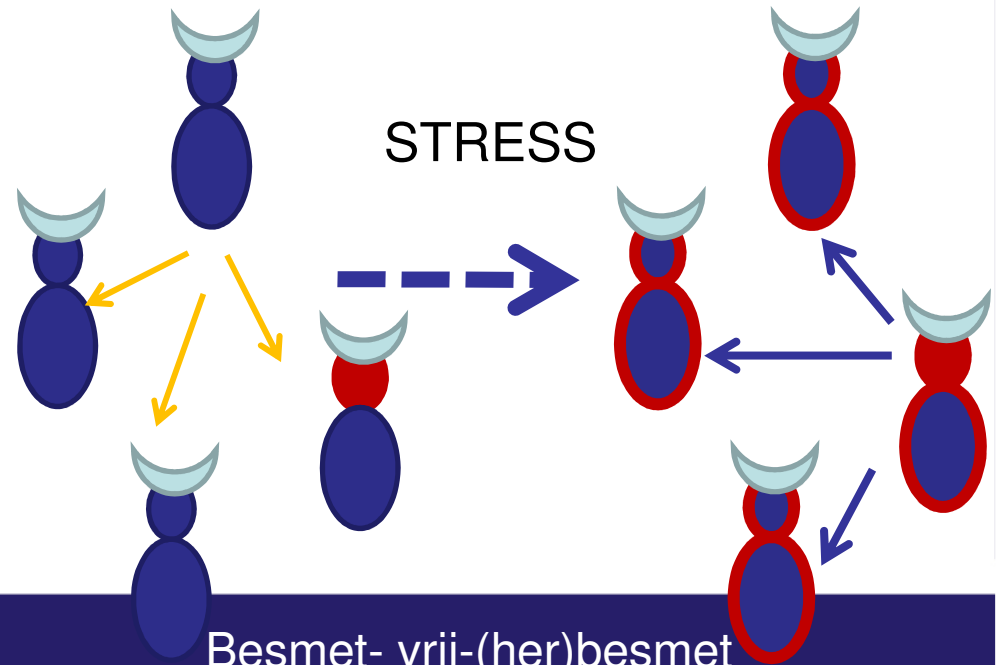


Auto-infectie
> Verspreiding

STRESS



STRESS



Besmet- vrij-(her)besmet



- Aankoop: aankoop protocol UITBREIDEN!

Serum

VIROLOGIE

BVD Ag (ELISA op serum) (B)

SOPNr: SOP/SER/ANA/18
Datum begin analyse: 20/02/15
Validatie door: MVR
Uitvoerend labo: DGZ - Torhout

Nr	Identificatie	Subspecies	Resultaat
001		NUKA	negatief

SEROLOGIE

IBR gE As (ELISA) (B)

Mycoplasma bovis (ELISA)

Neospora As (ELISA)

ParaTBC As (ELISA)

SOPNr: SOP/SER/ANA/13
Datum begin analyse: 19/02/15
Validatie door: MVR
Uitvoerend labo: DGZ - Torhout

24/02/15
TVA
DGZ - Torhout

20/02/15
MVR
DGZ - Torhout

23/02/15
EVD
DGZ - Torhout

Nr	Identificatie	Subspecies	Resultaat	Resultaat	Resultaat	Resultaat
001		NUKA	negatief	negatief	negatief	negatief





- Aankoop: aankoop protocol UITBREIDEN
- BIOVEILIGHEID!!!
- Dr Steven Sarrazin



Plan van Aanpak!?



- Therapie? *Mycoplasma bovis*
 - **Antibiotica**
 - Toedienen vanaf de eerste symptomen
 - Langdurig toedienen: 2-3 weken
 - Geen celwand: **ongevoelig voor vele antibiotica**
 - Nooit B lactam antibiotica of Sulfa/trimetoprim gebruiken
 - Voorkeur: Macrolides > Fluoroquinolones (Marbofloxacin > Enrofloxacin) > Florfenicol > Lincospectine > Spectinomycine > Tetracycline
 - *In vitro* MIC < > *In vivo* resultaat
 - **NSAID's: ontstekingsremmers**
 - Aangezien de immuunreactie na infectie waarschijnlijk bijdraagt aan de ernst van de symptomen

Table 3: Minimal inhibitory concentrations of various antimicrobial agents on 11 *M. bovis* strains

Antimicrobial agent ^a	Number of <i>M. bovis</i> strains with a MIC (µg/ml) of													
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Lincomycin														9
Tylosin											1	5	3	
Tilmicosin										1		4	5	
Tulathromycin											1			9
Spectinomycin													1	9
Gentamicin													8	1
Oxytetracyclin							1	2	6					
Doxycycline					1	2	3	3						
Flumequin											2	3	3	1
Enrofloxacin			4		1		4							
Florfenicol						2	2	4		1				

^a There are no approved clinical breakpoints for *M. bovis* (CLSI, 2008). The vertical bars indicate clinical breakpoints established for bacterial pathogens causing bovine respiratory disease (CLSI, 2008), other than *M. bovis* (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*).



J. Dairy Sci. 99:1–7
<http://dx.doi.org/10.3168/jds.2015-10572>
© American Dairy Science Association®, 2016.

Short communication: In vitro antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates identified in milk from dairy cattle in Belgium, Germany, and Italy

A. Barberio,*†¹ B. Flaminio,* S. De Vliegher,‡ K. Supré,§ V. Kromker,# C. Garbarino,|| N. Arrigoni,|| G. Zanardi,|| L. Bertocchi,|| F. Gobbo,*¶ S. Catania,* and P. Moroni†**

*Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, viale dell'Università 10, 3020 Legnaro (PD), Italy

†Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano, Via Celoria 10, 20133, Milan, Italy

‡M-team and Mastitis and Milk Quality Research Unit, Department of Reproduction, Obstetrics and Herd Health, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, B-9820 Merelbeke, Belgium

§Flanders Milk Control Center, Hagenbroeksesteenweg 167, 2500 Lier, Belgium

#University of Applied Sciences and Arts, Department of Bioprocess Engineering-Microbiology, Heisterbergallee 12, D-30453 Hannover, Germany

||Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna, Via Bianchi 9, 25124 Brescia, Italy

¶Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e Salute (MAPS), Università degli Studi di Padova, Viale dell'Università 16, 35020 Legnaro, (PD), Italy

**Quality Milk Production Services, Animal Health Diagnostic Center, Cornell University, 240 Farrier Road, Ithaca, NY 14853

Antibiotica



Table 1. Antimicrobial susceptibility patterns of the 73 *Mycoplasma bovis* isolates identified in milk, with dilution range, MIC range, mode, the concentration to inhibit 90% of isolates (MIC₉₀), and median absolute deviation (MAD) for each antibiotic tested

Test agent	Dilution range (µg/mL)	MIC range (µg/mL)	Mode (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MAD (µg/mL)
Quinolones					
Enrofloxacin	0.125–32	≤0.125–16	0.25	2	0.25
Lincosamides					
Lincomycin	0.5–32	≤0.5–>32	≤0.5	>32	0.5
Macrolides					
Erythromycin	0.5–8	>8	>8	>8	8
Spiramycin	0.5–16	≤0.5–>16	16	>16	8
Tilmicosin	0.625–32	2–>32	>32	>32	32
Tylosin	0.625–32	0.125–>32	>32	>32	32
Phenicol					
Florfenicol	0.5–16	0.5–4	1	2	1
Plasmodium					
Tiamulin	0.625–32	0.625–0.5	0.125	0.5	0.25
Tetracyclines					
Doxycycline	0.125–32	0.25–32	0.5	2	0.5
Oxytetracycline	0.5–32	1–>32	4	4	2

Antibiotica



Table 2. Comparison among the concentrations to inhibit 50 and 90% of the isolates (MIC₅₀ and MIC₉₀, respectively) of the antimicrobials tested sorted for countries

Test agent	MIC ₅₀ (µg/mL)			MIC ₉₀ (µg/mL)			Overall variance ¹ (<i>P</i> -value)
	Belgium	Germany	Italy	Belgium	Germany	Italy	
Quinolones							
Enrofloxacin	≤ 0.125	0.25	0.25	0.25	0.5	4	0.004*
Lincosamides							
Lincomycin	>32	≤ 0.5	1	>32	>32	>32	0.009*
Macrolides							
Erythromycin	>8	>8	>8	>8	>8	>8	1
Spiramycin	8	≤ 0.5	16	>16	8	>16	0.000*
Tilmicosin	>32	>32	>32	>32	>32	>32	1
Tylosin	32	16	32	>32	>32	>32	0.001*
Phenicals							
Florfenicol	1	2	1	2	2	2	0.000*
Pleuromutilins							
Tiamulin	0.25	0.125	0.25	0.5	0.25	0.5	0.000*
Tetracyclines							
Doxicycline	0.5	0.5	0.25	1	1	8	0.320
Oxytetracycline	2	4	2	4	4	32	0.016*

¹The overall variance among the countries, evaluated using Kruskal-Wallis test, is expressed as *P*-value.

*Statistically significant difference (*P* < 0.05) among the 3 countries.



Downloaded from <http://veterinaryrecord.bmj.com/> on March 2, 2016 - Published by group.bmj.com

Paper

Paper

Changes in antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates from Great Britain

R. D. Ayling, R. S. Rosales, G. Barden, F. L. Gosney

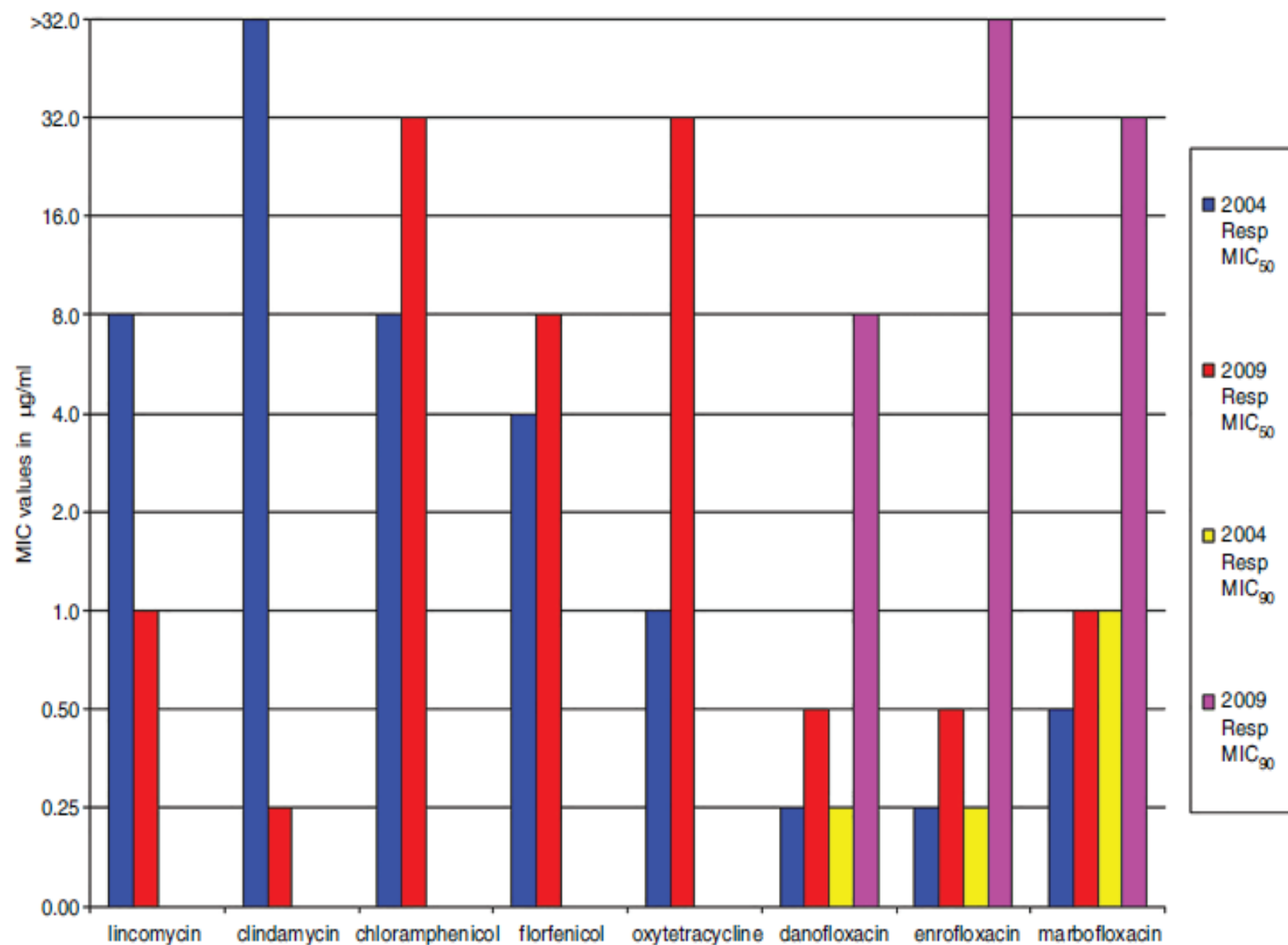


FIG 1: Comparison of the MIC₅₀ values for the respiratory isolates from 2004 and 2009. MIC₉₀ values are also shown for the fluoroquinolones. MIC, minimum inhibition concentration

Plan van Aanpak!?



- Vaccinatie
 - Voldoet NIET aan de postulaten van Koch
 - Geen betrouwbaar herhaalbaar dierinfectiemodel ~ stam
 - Mixed infections
 - Variable Surface Proteins
 - Immuno-evasieve kiem
 - → neutrofielen golven → ergere longschade
 - <> Ontstekingsremmer!!
 - ‘Geen vaccins beschikbaar’
 - Infectiemodel?
 - Variable Surface Proteins

Plan van Aanpak!?



- Mycoplasma bovis: Management
 - Besmetting kalf via:
 - Koe : **colostrum!!! en melk!!!**
 - Andere kalveren: **individuele opfok! Bij voorkeur tot 8w**
 - Omgeving : **bij koud en vochtig weer zeer resistent**
<> geen celwand
Verhoogde virulentie?

Plan van Aanpak!?



- Mycoplasma bovis: Management
 - Besmetting kalf via:
 - Koe: **Intermitterende uitscheiding in colostrum / melk**
 - Biest
 - » Enkel van 'gezonde' koeien gebruiken
 - » Biest Marloie ECI → DGZ
 - » Pasteuriseren biest <> Ook andere kiemen
 - Melk
 - » Abonnement tankmelk MCC (3x/j)
 - » Kunstmelk

Plan van Aanpak!?



- Mycoplasma bovis: Management
 - Besmetting kalf via:
 - Koe
 - Andere kalveren: **individuele opfok! Bij voorkeur tot 8w**
 - Dichtbij – herhaald contact
 - Individuele opfok:
 - » Direct na geboorte van koe verwijderen
 - » Tot 2m leeftijd individueel!
 - » Infectie < 14d
 - » Symptomen 2 – 6 w
 - » Individueel!







Plan van Aanpak!?



- Mycoplasma bovis: Management
 - Besmetting kalf via:
 - Koe
 - Andere kalveren: **individuele opfok! Bij voorkeur tot 8w**
 - Dichtbij – herhaald contact
 - Individuele opfok tot 2m leeftijd individueel!
 - Daarna groeperen: **‘All in – All out’**
 - » Nooit ziek geweest
 - » Reeds ziek geweest bij individuele huisvesting
 - » COMPARTIMENTATIE!! Box tussen laten...
 - » **Chronische uitscheiders → ziekenboeg**



Plan van Aanpak!?



- Mycoplasma bovis: Management

- Besmetting kalf via:

- Koe
 - Andere kalveren
 - Omgeving : bij koud en vochtig weer zeer resistent
 - Reinigen <> geen celwand
 - Ontsmetten
 - » Geen celwand → zeer gevoelig



Plan van Aanpak!?



- Preventie?
 - **Weerstand optimaliseren!!!!**
 - **Vaccinatie?** Geen vaccins beschikbaar
 - Infectiemodel?
 - Immuno evasie → neutrofielen golven <> Ontstekingsremmer!!
 - Brede 'griep' vaccinatie
 - BVD screening en indien vereist eradicatie
 - BVD immunosuppressie als trigger voor Mb kliniek
- Farshid MS, Clark EG, Janzen E, West K, Wobeser G (2002). Canadian Veterinary Journal 43, 863 -868.
Co-infection with bovine viral diarrhea virus and Mycoplasma bovis in feedlot cattle with chronic pneumonia
- Ventilatie!
 - Sporen elementen voorziening (hoogdrachtige) koeien optimaliseren

‘Take home message’



- Mycoplasma bovis meestal niet enige kiem (mixed infections)
- Aanpak
 - Biest en melk als risicofactor!
 - Individuele opfok tot 2m leeftijd
 - AI-AO en compartimentatie
 - Isoleren chronische uitscheiders in ziekenboeg
 - Reinigen en ontsmetten
 - Weerstand optimaliseren
 - <> Vaccinatie BRD
 - BVD
 - Vroegtijdige langdurige Ab therapie + NSAID



**DANK U
VOOR DE AANDACHT**